



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACAN.

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".
MORELIA, MICHOACAN.

**"RECEPTORES HORMONALES EN CANCER DE MAMA.
ESTUDIO COMPARATIVO EN TUMOR PRIMARIO
Y METASTASIS GANGLIONAR."**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

ANATOMIA PATOLOGICA

TESISTA

DR. JOSE MANUEL CASTRO BOLAÑOS

ASESORES DE TESIS:

DR. JESUS ANGEL VILLAGRAN URIBE

DRA. ROSA MARIA SILVA LOPEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JOSE CARLOS PINEDA MARQUEZ.
DIRECTOR MEDICO.
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA.
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

ASESORES:

DR. JESUS ANGEL VILLAGRAN URIBE.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION.
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

DRA. ROSA MARIA SILVA LOPEZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION.

TESISTA:

DR. JOSE MANUEL CASTRO BOLAÑOS.

A MIS PADRES, POR LA CONFIANZA PUESTA EN MI.

A CLAUDIA, QUIEN ME IMPULSO Y MOTIVO EN EL MOMENTO MAS DIFICIL DE MI VIDA.

A MANUEL DE JESUS, MI HNO, QUIEN SOPORTO LAS VECES QUE NO ESTUVE CON EL POR LAS TARDES Y FINES DE SEMANA.

A MIS MAESTROS, DR. JESUS VILLAGRAN URIBE Y DRA. ROSA MARIA SILVA LOPEZ, POR LA PACIENCIA Y EL DESINTERES PARA LA ENSEÑANZA DE LA ANATOMIA PATOLOGICA.

IN MEMORIAM

LIC. MANUEL CASTRO SILVA. †

(29 /03/1928 - 05/07/2002).

INDICE.

| | |
|--------------------------------------|----|
| I.- INTRODUCCION..... | 1 |
| II.- RESUMEN..... | 2 |
| III.- ANTECEDENTES..... | 3 |
| IV.- OBJETIVOS..... | 25 |
| V.- HIPOTESIS..... | 26 |
| VI.- JUSTIFICACION..... | 27 |
| VII.- MATERIAL Y METODOS..... | 28 |
| VIII- RESULTADOS..... | 30 |
| IX.- DISCUSION..... | 37 |
| X.- CONCLUSIONES..... | 39 |
| XI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 40 |

I.- INTRODUCCION.

El cáncer de mama ocupa en la actualidad el segundo lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en la mujer en nuestro país. En países desarrollados está ubicado entre los primeros lugares de defunción a pesar de la campaña permanente de detección oportuna. Para su expresión intervienen numerosos factores de riesgo. La alteración y proliferación de estirpes celulares con efectos citotóxicos representa una vía importante para lograr respuestas inmunógenas y tumoricidas. Sin embargo, esta respuesta biológica antitumoral es hasta ahora poco efectiva, por lo que la invasión primero a tejidos vecinos y en forma posterior a ganglio linfático es un fenómeno común.

Se ha identificado a la expresión de receptores hormonales como un factor de riesgo y pronóstico en el carcinoma de mama primario. Sin embargo, son pocos los reportes acerca de su expresión en el tejido metastásico a nivel de ganglio linfático de ahí la importancia del estudio.

II.- RESUMEN.

El cáncer de mama es un problema de salud pública que ha ido en aumento en nuestro medio. Existen varios factores predictivos descritos, entre estos la expresión de receptores hormonales en el tumor primario es bien conocida. Sin embargo, son escasos los artículos médicos que han demostrado asociación entre la expresión de receptores hormonales en tumor primario y el metastásico. Se estudiaron a 10 pacientes a quienes se les realizó estudio de inmunoperoxidasa para determinar expresión de receptores hormonales en tumor primario y metastásico, no se encontró diferencia para el receptor de estrógeno progesterona en ambos sitios. Este es un estudio piloto para valorar la factibilidad de realización de estudio posterior con un mayor número de pacientes para valorar diferentes factores predictivos y la expresión de receptores hormonales en tumor metastásico.

III.- ANTECEDENTES,

A) ANATOMIA DE LA MAMA.-

Está situada, en la parte anterosuperior del pectoral, a la izquierda y derecha del esternón, por delante de los músculos pectorales mayor y menor, en la mujer en el intervalo comprendido entre la tercera y séptima costillas. Tienen forma de una semiesfera, que descansa sobre el tórax por su cara plana y presenta en su cara convexa una eminencia en forma de papila, denominada pezón. Al nacer, las mama miden de 8 a 10 milímetros de diámetro, son en esta etapa rudimentarias, conservado esta característica hasta la pubertad, experimenta en esta época crecimiento súbito, mide por término medio 10-11 centímetros de altura y 5-a 6 centímetros de espesor. Bajo influencia del embarazo, los senos aumentan de volumen. Del segundo a tercer día después del parto se establece la secreción láctea, acumula este material en los alvéolos y conductos excretores, entra así a su período de actividad, se hace más dura, más pesada y voluminosa. Una vez terminada la lactancia, la mama se reduce a sus dimensiones ordinarias. Después de la menopausia, la glándula mamaria sufre atrofia. El peso de la mama varía en relación con su volumen. Al nacer pesa solo 30 a 60 centigramos, en la mujer joven fuera del periodo de lactancia su peso medio es de 150 a 200 gramos y en el período de lactancia de 400 a 900 gramos. La glándula mamaria propiamente dicha aparece como una masa blanco azulada en la mujer joven, gris amarillenta en la mujer obesa, aplanada de adelante atrás, de contorno irregularmente circular. El eje mayor es transversal y la mama se extiende en dirección al hueco de la axila. Se considera una cara anterior, la cual es convexa y accidentada, ofrece en algunos puntos

excavaciones más o menos profundas, separadas unas de las otras por eminencias irregulares en forma de crestas. Estas eminencias cortantes de las cuales las más desarrolladas siguen la dirección de los conductos galactóforos, se conocen con el nombre de crestas fibroglandulares de Duret. El espesor de la glándula no es en todas partes el mismo.

La cara posterior es plana o ligeramente excavada y corresponde a la capa celuloadiposa, retromamaria. Se considera además una circunferencia, la cual es irregular. Se distinguen prolongaciones, limitadas, denominadas prolongaciones mamarias a saber superior o clavicular, inferoexterna o hipocondríaca, inferointerna o epigástrica, interna o esternal y superoexterna o axilar, esta última la más desarrollada.

El aporte sanguíneo arterial está dada por tres troncos: arteria axilar, arteria mamaria interna y arterias intercostales. El drenaje venoso nacido de la red capilar, se dirigen hacia la cara anterior de la glándula, donde forman, por debajo de la piel, una red de anchas mallas, más visible durante el periodo de la lactancia, es la red superficial ó subcutánea, a esta red van a parar también las vénulas procedentes de la piel. Debajo de la areola, las venas superficiales, se disponen ordinariamente en una especie de círculo denominado círculo venoso de Haller. La red subcutánea de la mama comunica ampliamente por arriba con la red superficial del cuello y por abajo con la de la pared abdominal. El drenaje linfático considerado desde el punto de vista de su origen, se dividen en tres grupos: linfáticos cutáneos, linfáticos glandulares y linfáticos de los conductos galactóforos.

Los linfáticos cutáneos nacen de la piel del pezón y de la areola, donde forman, en las capas profundas de la dermis, una abundante red, constituida por conductos

voluminosos, pero de formas y dimensiones irregulares, recibe capilares linfáticos que proceden unos de la capa papilar de la dermis y otros de los folículos pilosos y de las formaciones glandulares de la areola. Los troncos que de ella salen se dirigen hacia el tejido celular subcutáneo, donde forman un segundo plexo, que por ello se denomina plexo subareolar.

Los linfáticos glandulares se originan en forma extralobulillar, constituido por dos órdenes de cavidades denominados espacios o sacos y conductos propiamente dichos. Los sacos linfáticos, de ordinario de grandes dimensiones, se aplican contra lobulillos, sin penetrar en su profundidad. Su pared está formada únicamente por el endotelio característico recortado en forma de hoja de encino. Los conductos linfáticos propiamente dichos que comunican ampliamente con los sacos, ocupan, como estos últimos, los espacios interlobulillares. Sus dimensiones son muy variables y su forma muy irregular, siendo alternativamente retraída y dilatada. Representan conductos colectores para la linfa procedente de los lobulillos glandulares. Considerados desde el punto de vista de su terminación los linfáticos glandulares se dirigen hacia la areola, siguiendo el mismo trayecto que los conductos excretorios y van a desembocar en la red subareolar.

Los linfáticos de los conductos galactóforos son vasos voluminosos y desprovistos de válvulas que corren de atrás adelante en forma paralela a los conductos galactóforos, por la adventicia de estos conductos siempre a distancia de la membrana propia. Se dirigen como los linfáticos glandulares a la red colectora subareolar. Durante su trayecto se unen unos con los otros por medio de anastomosis transversales. Se comunican ampliamente en su origen con los

linfáticos glandulares, se comunican también, en su extremo externo, con las redes cutáneas del pezón y de la areola.

Las diferentes redes linfáticas de la mama dan origen a numerosos eferentes, que en base a situación y su dirección se dividen en *externos*, *internos* y *posteriores*.

El grupo de linfáticos externos tienen de dos a cuatro troncos que parten del plexo subareolar y se dirigen hacia fuera hacia la axila. Llegados al borde externo del pectoral mayor lo contornean, entran en el hueco axilar y terminan en un grupo de ganglios situados en la porción torácica, en la parte inferior del ángulo diedro formado por la unión de los músculos pectorales y el serrato mayor. En ocasiones, en el borde externo del pectoral mayor se encuentra un ganglio, a veces dos que reciben linfáticos procedentes de la mama. Estos ganglios, relativamente superficiales, cuando existen, constituyen el grupo de Sorgius. Entran siempre en relación con el grupo axilar. Este grupo inferior alcanza en general los ganglios situados en contacto con la vena axilar siguiendo a la vena escapular inferior.

Los eferentes internos parten de la pared interna de la mama. De allí se dirigen hacia dentro hasta el extremo interno de los espacios intercostales, atravesándolos, penetran al tórax y desembocan en los ganglios mamarios internos, designados con el nombre de linfáticos mamarios internos, por oposición a los precedentes, que se dirigen hacia la axila y constituyen los linfáticos mamarios externos.

Los linfáticos posteriores o submamarios nacen en la cara profunda de la glándula y siguen diversos trayectos. Unos caminan por el pectoral mayor, llegan a los ganglios axilares y rodean el borde externo de este músculo, igual que los linfáticos externos; otros perforan el pectoral mayor, siguen entre éste músculo y el pectoral menor y terminan en los ganglios infraclaviculares; otros en fin, perforan sucesivamente el

pectoral mayor primero, el pectoral menor después y desembocan entonces en los ganglios de la axila.

En resumen, los linfáticos de la mama desembocan en los grupos ganglionares siguientes que viene a constituir sus ganglios regionales: **grupo anterointerno o torácico de los ganglios axilares, en el grupo de los ganglios infraclaviculares y en los ganglios mamarios internos.** (1)

B) HISTOLOGIA MAMARIA.

El epitelio mamario comprende una pequeña porción de la masa mamaria total. El epitelio se acomoda en 10 a 15 segmentos, cada uno ramificado a manera árborecente.

Los lóbulos desembocan en ductillos y ductos, los cuales a su vez desembocan en conductos colectores que se abren a nivel del pezón. Por debajo de este se encuentran senos lactíferos. El epitelio que reviste el sistema de conductos forma una doble capa de células, de las cuales la externa está formada por células mioepiteliales.

El lóbulo, junto con el conducto terminal, ha sido denominado unidad terminal ductolobulillar. El lóbulo normal está formado por un número variable de ductulos, denominado en forma alternativa acinos, de las cuales cada uno posee una doble capa de células epiteliales. Los acinos se encuentran rodeados por un estroma fibrovascular.

El epitelio luminal es cúbico o columnar. El tamaño de los lóbulos puede variar así como de los acinos, por diversos factores como el ciclo menstrual, embarazo y puerperio. En la mujer posmenopáusica se encuentra abundante tejido adiposo que rodea restos de conductos y vasos sanguíneos. (2)

Cuando se emplea métodos de inmunohistoquímica, las células epiteliales se tiñen con el anticuerpo contra antígeno de membrana epitelial (EMA) y las células mioepiteliales se evidencian con anticuerpo contra músculo liso, actina y calponina. La positividad a proteína S-100 se encuentra tanto en células mioepiteliales como en células epiteliales. (3)

C) GANGLIO LINFÁTICO.-

Son órganos de forma aplanada en forma arriñonada interpuestos en el transcurso de las vías linfáticas, son de tamaño variable, forman agrupaciones localizadas bien definidas del organismo, mismos que se denominan ganglios linfáticos regionales.

Histológicamente esta rodeado de una cápsula de tejido conectivo, colágena densa que en su superficie externa se continua con el tejido conectivo circundante, en uno de sus bordes hay una hendidura denominada hilio, donde la cápsula se engrosa.

Numerosas vías linfáticas aferentes atraviesan la cápsula en distintos sitios de superficie convexa, mientras que las escasas vías linfáticas eferentes abandonan el ganglio linfático por el hilio, donde además penetran los vasos sanguíneos al órgano.

De la superficie interna de la cápsula se extienden en número variable unas estructuras denominadas trabéculas las cuales se ramifican y constituidas por tejido conectivo denso que parten hacia el interior del tejido linfoide.

En este órgano se distinguen dos porciones, una central: médula, que es continuación del tejido conectivo del hilio y la corteza, que circunscribe a la precedente. Esta última a su vez, contiene dos porciones, la corteza externa, en donde los linfocitos se conglomeran para formar los folículos y la corteza interna la cual se compone de tejido linfoide difuso. El estroma del ganglio linfático se compone de un retículo delicado de fibras y células reticulares, cuyas mallas están ocupadas

por células libres, las cuales se componen de linfocitos, macrófagos de localización medular y cortical; células dendríticas interdigitantes que predominan en la corteza profunda. Estas dos últimas expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II en sus superficies, dado que son células presentadoras de antígenos (APC).

Los folículos linfoides son grupos celulares de forma esférica de tejido linfoide que se clasifican en primarios y secundarios; los folículos primarios están compuestos por una celularidad uniforme con predominio de linfocitos B pequeños no comprometidos y algunos de memoria densamente empaquetados, ubicados en estrecha relación con el reticulado de células dendríticas foliculares. Secundario a un estímulo antigénico, el folículo aumenta de tamaño y se convierte en folículo secundario, caracterizado por tener una zona central, de aspecto claro, redonda u oval denominado centro germinal, se observa tejido linfoide más oscuro, condensado alrededor de uno de los polos del centro germinativo.(4)

D) RESPUESTA INMUNITARIA Y TUMORES.-

Los tumores expresan antígenos que el sistema inmunitario del huésped reconoce como extraños, identifican a varios de estos que pueden ser reconocidos por los linfocitos T y B, estos se clasifican según su expresión en células tumorales y no en células normales y se denominan antígenos específicos de tumores, mientras que otros antígenos tumorales pueden proceder de células normales y tener en estas una expresión aberrante o regulación anómala. Actualmente se clasifican según la estructura molecular y origen. Muchos tumores expresan genes cuyos productos son necesarios para la transformación maligna o el mantenimiento del fenotipo maligno.

A menudo, estos genes se producen por mutaciones puntuales, deleciones, translocaciones cromosómicas o inserciones de genes víricos y afectan a protooncogenes o genes supresores de tumores.

Los productos de estos protooncogenes y genes supresores de tumor alterados se sintetizan en el citoplasma de las células tumorales, entran en la vía de procesamiento de antígenos clase I, y en las células presentadoras de antígeno (CPA) al procesamiento clase II que fagocitan células tumorales muertas.

Algunos pacientes con cáncer tienen linfocitos T CD4+ y CD8+ circulantes que responden a los productos de protooncogenes mutados, tales como las proteínas Ras, p53 y Bcr-Abl. Otra manera a la que responde el sistema inmunitario es a los productos de otros genes mutados, es decir, que los antígenos tumorales pueden ser producidos por genes mutados cuyos productos originales no están relacionados con el fenotipo transformado ni tienen una función conocida. Otros antígenos que se reconocen son proteínas normales que se expresan de manera anormal en las células tumorales, productos de virus oncógenos, antígenos oncofetales, glucolípidos y glucoproteínas alteradas. Se ha demostrado que los mecanismos efectores de la respuesta inmune tanto celular como humoral pueden destruir a las células tumorales *in vitro*.

El principal mecanismo de inmunidad antitumoral es la eliminación de las células antitumorales por los linfocitos T CD8+, los cuales llevan a cabo una función de vigilancia reconociendo y eliminando las células potencialmente malignas que expresan péptidos derivados de proteínas celulares mutantes o de proteínas víricas oncogénicas y que les son presentados junto a moléculas del CPH I.

Se ha prestado gran interés acerca de los mecanismos por los cuales el tumor estimula al linfocito T CD8+ específicos de las células tumorales. La mayoría de las células tumorales no proceden de las células presentadoras de antígenos, por lo que no expresan coestimuladores necesarios para iniciar la respuesta inmunitaria primaria de los linfocitos T ni las moléculas del CPH de clase II precisas para estimular a los linfocitos T cooperadores que inducen la diferenciación de los linfocitos T CD8+.

Las células presentadoras de antígenos expresan sustancias coestimuladoras capaces de proporcionar las señales necesarias para la diferenciación de los linfocitos T CD8+ en linfocitos T cooperadores antitumorales, y además expresan moléculas del CPH de clase II que pueden presentar antígenos internalizados del tumor y activar a los linfocitos T CD4+ cooperadores. En forma aislada resulta la importancia de los linfocitos T cooperadores CD4+ en la inmunidad frente a los tumores.

Su participación en las respuestas inmunitarias antitumorales puede consistir en la síntesis de citocinas para el desarrollo de linfocitos T cooperadores eficaces. Además los linfocitos T cooperadores específicos de los antígenos tumorales pueden secretar citocinas tales como factor de necrosis tumoral e interferón gamma, que pueden aumentar la expresión del CPH de clase I en las células tumorales y su sensibilidad a la lisis por los linfocitos T cooperadores. Asimismo, el interferón gamma puede activar a los macrófagos, facilitando la eliminación de las células tumorales. (5)

E) CÁNCER DE MAMA.-

El cáncer de mama es el padecimiento neoplásico más común en mujeres en países desarrollados, se calcula que se presentan un millón de nuevos casos anualmente a

nivel mundial. En Estados Unidos, cada año se diagnostican 100,000 nuevos casos y 30,000 mujeres mueren por esta causa en forma anual. Los países que tienen mayor incidencia son Norteamérica y norte de Europa, incidencia media en países del sur de Europa y países latinoamericanos y baja en muchos países asiáticos y africanos. Muchos de esos casos son in situ bien localizados a la exploración mamaria, miden menos de dos centímetros de diámetro.

El índice de mortalidad del cáncer de mama ha cambiado. Tiene como factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad raza, historia familiar de cáncer mamario, menarca temprana, nuliparidad, menopausia tardía (en conjunto exposición prolongada a estrógenos endógenos) hiperplasia epitelial y en forma controversial el uso de estrógenos exógenos, asociado esto ultimo en pacientes con enfermedad quística, y la radiación ionizante. (6)

Estudios epidemiológicos en México han demostrado que en la ultima década, la tasa de mortalidad por cáncer de mama ha ido en aumento hasta en un 10.9% (en 1990 fué de 3.06 por cada 100,000 mujeres y en el 2000 14.49 por cada 100,000 mujeres de 25 años y mas). En el aspecto de morbilidad también tiene tendencia a aumentar según se reporta por el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en nuestro país. Para el período 1993-1999 se reportó una frecuencia acumulada de 57,509 casos nuevos de cáncer mamario, de los cuales, sólo en los últimos dos años se reportaron 19,375 casos, es decir, la tercera parte de los casos reportados durante todo el período de siete años. La distribución etárea también tiene un comportamiento particular, ya que el grupo de edad con mayor número de defunciones es de de 45 a 54 años y el de 35 a 44 años tiene cifras ligeramente menores que el anterior. Fuentes de la Secretaria de Salud revelan que en el 2000,

se diagnosticaron en estadio 0 y I entre el 5 y 10 %, en contraste con otros países, mientras que en el otro extremo del 40-50% de los casos diagnosticados corresponden a etapas muy avanzadas (III) y diseminadas (IV). (7)

La histopatología (8) del cáncer de mama está dada en la morfología a saber: tumor confinado al componente epitelial del órgano (carcinoma in situ) ó si ha invadido el estroma (carcinoma invasor).

Los tumores en donde la invasión del estroma se detecta se denominan carcinoma invasor, su clasificación ha ido cambiando a través del tiempo, dando lugar a diferentes criterios, como tipo celular, características nucleares, número de mitosis, arquitectura y patrón de crecimiento, los últimos dos criterios son los que se utilizan.

CARCINOMA DUCTAL.

El carcinoma ductal de mama invasor se clasifica como carcinoma ductal clásico, carcinoma tubular, carcinoma cribiforme, carcinoma mucinoso, carcinoma medular, carcinoma invasor papilar, carcinoma apócrino, carcinoma juvenil (secretor).

CARCINOMA DUCTAL CLASICO.

Se considera como la lesión prototipo del cáncer de mama. Su histopatología varía con crecimiento en grupos, cordones, o células individuales, diferenciación glándulotubular.

Las células tumorales son pleomórficas, nucleolo prominente y mitosis. Focos de metaplasia escamosa, metaplasia apócrina o cambios de células claras.

La expresión inmunohistoquímica muestra queratina de bajo peso molecular, antígeno epitelial de membrana (EMA), antígeno carcinoembrionario (ACE), B72.3, BCA225, vimentina y proteína S-100 en 10 a 45% de los casos.

CARCINOMA TUBULAR.

También denominado carcinoma bien diferenciado, el cual a la microscopía simula un proceso benigno, por la buena diferenciación glandular, ausencia de necrosis ó mitosis y escaso pleomorfismo. La clave del diagnostico es la disposición glandular en el estroma, ausencia de configuración organoide, invasión a la grasa periférica, celularidad del estroma, contorno angulado glandular, luz glandular con material basófilo.

CARCINOMA CRIBIFORME.

Es una forma rara de carcinoma de mama, relacionado a carcinoma tubular con buen pronóstico. Como su nombre lo indica tiene una apariencia a la de su contraparte in situ pero muestra invasión hacia el estroma mamario. Este patrón se ha observado asociado con formaciones tubulares, la relativa proporción de los dos elementos determinan la denominación.

CARCINOMA MUCINOSO.

El carcinoma mucinoso, también conocido como mucoide, coloide o gelatinoso, se presenta por lo regular en mujeres posmenopáusicas, microscópicamente se describe cómo grupos celulares con patrón sólido o formar acinos, entre lagos de mucina, y es raro que estos tumores estén constituidos principalmente por mucina. El carcinoma mucinoso puede presentar imágenes consistentes en diferenciación neuroendócrina, representada por la argirofilia, por lo que algunos autores sugieren la existencia de dos variedades de carcinoma mucinoso en base a lo anterior, designando como A a aquél con diferenciación neuroendócrina y B el que no lo presenta.

CARCINOMA MEDULAR.

El carcinoma medular normalmente aparece en mujeres menores de 50 años de edad, asociado a mutación del gen BRCA 1. Histopatológicamente se encuentra patrón de crecimiento difuso, con mínimo o sin diferenciación glandular, crecimiento intraductal y ausencia de la producción de mucina. Las células tumorales son de gran tamaño, pleomórficas, núcleo grande, nucleolo prominente y numerosas mitosis. Los bordes celulares son indistintos, que semejan a células germinales del carcinoma embrionario.

Un componente común es la presencia de infiltrado linfoplasmocitario en la periferia del tumor, lo cual representa la respuesta del huésped al tumor. Muchos de los linfocitos son células T.

Las células plasmáticas son productoras de IgA. Las metástasis ganglionares axilares son comunes, limitadas por lo regular a este grupo.

CARCINOMA PAPILAR INVASOR.

La gran mayoría de los carcinomas papilares de la mama son completa o predominio de lesiones in situ. El componente invasor de este tipo de neoplasia se presenta con frecuencia en mujeres posmenopáusicas.

CARCINOMA APOCRINO.

Es una variedad rara de carcinoma mamario, que histopatológicamente se expresa cómo células con abundante citoplasma, acidofílico, gránulos eosinófilos o café-oro. El núcleo es vesicular con nucleolo prominente. La diferenciación glandular es frecuente y la porción luminal tiene características de expansión bulbosa.

CARCINOMA JUVENIL (SECRETORIO).

Esta forma rara de carcinoma de mama se presenta en niñas principalmente, pero también se ha observado en adultos. Su histopatología es característica, ya que se observan formaciones tubuloalveolares y formaciones papilares con células de citoplasma vacuolado, nucleolo prominente y mitosis escasas. Inmunohistoquímicamente se encuentra reactividad para lactoalbumina, proteína S-100, CEA, GCDF-15. Su pronóstico es bueno pero pueden existir recurrencias y metástasis ganglionares. La muerte resultante por diseminación tumoral es excepcional.

F) RESPUESTA INMUNOLOGICA EN EL CANCER DE MAMA.-

El cáncer de mama se comporta en forma clínica y epidemiológica en base a la respuesta individual del huésped, lo que da lugar a la variación en el grado y estadio de malignidad de dicha neoplasia. La reactividad inmunológica a antígenos autólogos se indica morfológicamente por la infiltración de células linfoides y cambios en ganglios linfáticos, estos aportan datos resultados favorables sólo en la enfermedad no metastásica.

Dicha infiltración se ha encontrado caracterizada por la presencia de células T CD4+ y CD8+ que indican inmunidad latente mediada por células, la cual se ha visto en tumores autólogos y antígenos asociados a tumor como p53 y HER 2/neu entre otros. Además la disminución en la capacidad inmunológica está en relación con el estadio del cáncer mama y es de significado pronostico (9).

Un mecanismo evasor del padecimiento tumoral al sistema inmune es la alteración en el antígeno leucocitario de histocompatibilidad (HLA) I y II el cual es uno de los principales eventos en la carcinogénesis de la mama y juega un papel importante en

la progresión hacia metástasis, relacionada además con proteínas reguladoras de apoptosis que tienen influencia en la citotoxicidad de células T contra el HLA I específico del tumor. (10)

Otros mecanismos evasores del tumor descritos son la expresión en las células tumorales de CD95L, se ha reportado depleción de linfocitos T CD4+ y CD8+, (11), disminución de moléculas co-estimuladoras sobre la célula dendrítica lo que da como resultado alteración en la presentación del antígeno a la célula T, la sobreexpresión de ciclooxigenasa-2 entre otros factores. (12)

En el ganglio linfático el patrón histológico reportado es el linfocitario, se ha encontrado relación entre el grado histológico de la enfermedad y sobrevivencia con la histopatología ganglionar. (13).

La activación de linfocitos en ganglio linfáticos de mujeres con cáncer de mama está en relación a factores como la respuesta a interleucina-2 (IL-2), la cual produce expansión celular de predominio CD3+ y CD16- variando la proporción de CD4+/CD8+, ambas poblaciones citotóxicas para células tumorales (14).

HER2/neu se ha reconocido en forma reciente como inductor de respuesta proliferativa en el ganglio linfático a linfocitos T CD4+, en especial de la subpoblación Th1. (15).

La célula dendrítica es la principal célula presentadora de antígeno (APC) tanto *in vitro* como *in vivo* a la célula T citotóxica que se activa contra células tumorales en el cáncer de mama. La interacción entre estas dos células comienza en el sitio donde se localiza el tumor, donde la célula dendrítica encuentra antígenos derivados de células tumorales necrosadas o apoptóticas, las cuales son fagocitadas y luego se procesan los antígenos en el contexto de Complejo Mayor de Histocompatibilidad

(CMH) clase I y clase II, y en forma posterior por medio de la señalización adecuada por citocinas la célula dendrítica migra hacia el primer ganglio linfático para ahí presentar antígeno al linfocito T, se produce entonces en condiciones normales la expansión clonal y lisis de células tumoral. (16).

Laguens y cols utilizaron células de ganglio linfático cultivadas con suero de mujeres que padecen cáncer de mama y suero normal, encontrando proliferación de células que se identificaron como células dendríticas foliculares así como macrófagos, las cuales reaccionaron en forma positiva contra un receptor de estrógeno asociado a proteínas, de localización en seno subcapsular y cortical así como centros germinativos. (17).

G) MARCADORES TUMORALES EN CANCER DE MAMA.

Los marcadores tumorales son sustancias presentes en el tumor, sangre y otros fluidos biológicos, producidos en forma primaria o secundaria por el paciente, en respuesta a la presencia de tumor. La utilidad de los marcadores tumorales en el pronóstico del cáncer de mama ha ido en aumento en los últimos años. Muchos de esos marcadores, que en un inicio se identificaron a través de estudios moleculares o bioquímicos, pueden ahora reconocerse en cortes histológicos con el uso de inmunohistoquímica o por hibridación in situ.

En cáncer de mama, los marcadores tumorales que son importantes para el pronóstico son los receptores hormonales (estrógenos y progesterona), HER2/neu y p53. (18-21)

RECEPTORES HORMONALES.- Los receptores hormonales son proteínas que se unen a las hormonas circulantes. Los más estudiados en el carcinoma de mama son los receptores de estrógeno y los receptores de progesterona. Un método para

determinar su expresión es por inmunohistoquímica por medio de anticuerpos monoclonales en cortes congelados o embebidos en parafina. Cerca de dos tercios de casos de cáncer de mama son positivos para la expresión de receptores hormonales, la positividad a receptores estrogénicos varía de 60 a 81% y para receptores de progesterona de 44 a 61%. La frecuencia de positividad a receptores hormonales en el carcinoma ductal infiltrante y carcinoma lobular infiltrante no son diferentes en forma significativa. Están relacionados con la edad del paciente en el momento del diagnóstico, con mejor pronóstico en las mujeres posmenopáusicas. En cuanto a supervivencia, los tumores positivos a receptores estrogénicos están asociados a una mayor supervivencia y mejor respuesta a terapia hormonal. En términos generales los pacientes con negatividad a receptores hormonales tienen peor pronóstico (22).

El receptor de estrógeno es un importante biomarcador predictivo. Su utilidad determinada por método de inmunohistoquímica es superior en relación a otros métodos bioquímicos como lo demuestra Harvey et al. (23), y su asociación con la expresión de receptor de progesterona es alta, y que la expresión de ambos conlleva a suponer que el receptor de progesterona es un buen predictor de respuesta a hormonoterapia, esto último en discusión, ya que su utilidad como factor predictivo es a corto plazo, (24), otros mencionan que tiene mayor utilidad como factor pronóstico a largo plazo que el receptor de estrógeno. (25)(26). Incluso, se ha sugerido la importancia de realizar la determinación de receptores hormonales en biopsia por trucut de manera inicial, antes de realizar la mastectomía o la rescisión del tumor, ya que el proceso de fijación o el error en el muestreo puede llegar a mostrar discordancia entre la expresión de dichos receptores en ambos procedimientos en la misma paciente. Además, se ha reportado que en pacientes que tienen la expresión

de receptores en la biopsia percutánea y negatividad en el espécimen quirúrgico y en base a esto se realiza un plan terapéutico con tamoxifen ha llevado a sobrevivida de cinco años en los mencionados pacientes. (27)

En un estudio realizado en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, de la ciudad de Morelia, Michoacán, se les realizó inmunoperoxidasa a 162 casos de mujeres con carcinoma de mama en los que 32 casos (19%), presentaron positividad a receptor estrogénico mientras que solo 8 pacientes expresaron positividad a progesterona.(28)

H) GANGLIO LINFÁTICO Y CÁNCER DE MAMA.-

Este órgano es el primer determinante de estadio en el cáncer de mama operable y la evaluación de la histología del ganglio linfático axilar es de importancia pronóstica y determinante de la necesidad de quimioterapia adyuvante en mujeres premenopáusicas. El número de ganglios linfáticos metastásicos se correlaciona en forma directa con la sobrevivida y la extensión extracapsular del tumor con la afección de ganglios linfáticos ha sido relacionado con un valor predictivo agresivo cuando son más de cuatro ganglios afectados (29), así como la presencia de metástasis de ganglios linfáticos intramamarios (30) y micrometástasis en ganglio linfático axilar (31)

I- RECEPTOR DE ESTROGENO (RE) Y RECEPTOR DE PROGESTERONA (RP).

En general, las hormonas esteroides ejercen su acción en las células blanco por medio de la unión de estas a sus respectivos receptores, de localización intracelular y que actúan como factores de transcripción dependientes de hormonas, por lo que se les ha denominado superfamilia del gen receptor esteroide/retinoide o bien receptores esteroides/factores de transcripción nuclear. Estructuralmente están

compuestos por dominios A-F, incluyendo en estos un dominio de fijación al DNA y un dominio de fijación al ligando. Los receptores de estrógeno y progesterona en sus dominios funcionales son capaces de reconocer y unir a secuencias específicas de DNA que actúan como elementos de respuesta hormonal que se localizan en ó cerca de dichas zonas promotoras de DNA de genes blanco, con efectos positivos o negativos sobre la transcripción. Se han postulado tres modelos para explicar esto. Un modelo implica la remodelación de la cromatina en transactivación del receptor esteroideo; un segundo modelo involucra la unión directa de receptores esteroides a proteínas en el complejo de preiniciación (PIC), se ha observado que esta interacción puede resultar en la estabilización del PIC e incremento del inicio de la transcripción y un tercer modelo, el cual propone que esos receptores ejercen a través de proteínas complejas o coactivadores del receptor esteroideo para estabilizar el PIC. Esta idea se apoya inicialmente por la observación en las que diferentes ligandos de receptores esteroides inhiben la transcripción. Se han identificado tres clases de coactivadores o complejos de coactivadores. El primer grupo denominado como proteínas acetiltransferasa/histona, representadas por CBP/p300, SRC1 (NCoA-1/p160), SRC-2 (TIF2/GRIP1), SRC3 (AIB1/pCIP/RAC3/ACTR/TRAM-1). El segundo grupo se denomina complejo de proteínas DRIP/TRAP, y el tercer grupo de proteínas metiltransferasas/histonas, representadas por CARM1 y PRMT1 siendo el primer subgrupo y el segundo representado por RIZ 1 y NSD 1. (32)

El receptor de estrógeno tiene dos isoformas, la primera denominada receptor de estrógeno α (RE α), clonado por vez primera en 1986, identificando y clonando diez años después el receptor de estrógeno β (RE β). Estos dos receptores son estructural y funcionalmente similares, constituidos por una región N-terminal A/B que contribuye

a la actividad de transcripción, una región media también llamada región C o DBD, sitio de unión al DNA, un dominio D, región de función no bien esclarecida y el dominio de unión (LBD o E/F), sitio de unión de cofactores de transcripción. Funcionalmente una vez unido a su ligando esos receptores forman dímeros modulando la transcripción por la unión con el correspondiente elemento de respuesta hormonal, en este caso de estrógeno (ERE) en la región promotora de genes diana. Ambos receptores comparten secuencia de aminoácidos en el DBD en un 96%, pero la homología en el LBD es del 53%. La expresión del RE α se observa en el epitelio ductal y en el estroma mamario, mientras que la expresión del RE β es en el epitelio ductal, observando su expresión en un 60 al 70% durante todo el desarrollo de la mama. Durante el embarazo, son raras las células que expresan ambos receptores mientras que en la lactancia representan el 60% de las células epiteliales. En cáncer de mama, el crecimiento y metástasis es independiente del estímulo hormonal, observando que en 40% de los casos permanece con expresión del RE sin influencia del estradiol. (33).

El receptor de estrógeno cuando es activado por la unión de su ligando puede regular la transcripción de genes específicos que contienen elementos de respuesta a estrógeno, encontrando pérdida de la expresión del RE en tumores mamarios, esto dado por la ausencia de la proteína RE y la ausencia del RE mRNA en tumores RE negativos. Se ha reportado que la transcripción del RE esta dirigida por dos distintos promotores: un promotor proximal (-110 a -20), el cual es el principal promotor para transcribir el gen RE en el carcinoma de mama humano y un promotor distal (-2396 a 2360), siendo este el promotor primario en tejido endometrial y se encuentra en el 12 al 33% en células de carcinoma de mama. (34), asociándole a diversos moduladores

(ERE) como c-fos, c-jun y cathepsina D (35) los dos primeros actúan independientemente para inactivar al RE (36), interacción con la correspondiente desregulación del p53 e hiperfosforilación de proteína del retinoblastoma (pRB) (37), e interacción con la hormona prolactina y su receptor (38)

La progesterona también juega un importante papel en la mama existiendo numerosas vías reguladoras intracelulares que reflejan su compleja acción fisiológica, esto gracias a su respectivo receptor (RP), que al igual que el receptor de estrógeno, es intracelular, y presenta dos isoformas RPA y RPB, que son funcionalmente diferentes. La expresión de dicho receptor es controlada por dos promotores, los cuales dirigen la síntesis de dos distintos grupos de transcritores del RNAm, los cuales codifican a las proteínas que integran a este receptor en sus dos isoformas. La isoforma del RPA difiere del RPB, ya que no contiene 164 aminoácidos que constituyen el N-terminal. Una vez transcrito el RP en el citoplasma se agrega a un complejo multiproteínico formado por chaperoninas que se disocian cuando se efectúa la unión con el ligando y la consecuente activación del receptor, seguido de un cambio estructural y dimerización, asociándose a coactivadores específicos y otros factores de transcripción, entre los cuales se ha descrito el SRC-1 el cual induce modificaciones a histonas específicas incluyendo acetilación en lisina 5 de la histona 4 El complejo activado se une a factores de respuesta al igual que el receptor de estrógeno, en este caso denominado (ERP) en los genes promotores blanco, que resultan en la modulación de transcripción génica. Se ha observado el predominio de algunas isoformas en algunos cánceres como el cáncer de mama es usualmente el RPA. (39) (40)

J) RECEPTORES HORMONALES EN TEJIDO METASTÁSICO.

Son pocos los reportes que describen la correlación existente entre receptores hormonales primarios con enfermedad metastásica y la influencia del estado de la expresión de los mismos en el tejido metastásico. Lower et al (41), encontró discordancia en la expresión de receptor de estrógeno y progesterona del tejido primario y metastásico en 30 y 39% respectivamente, notando además que la expresión de receptor estrogénico de la lesión metastásica fue mejor marcador pronóstico. Fuqua et al (42), utilizó en tejido metastásico en ganglios axilares inmunoblot; no encontró asociación significativa entre la expresión de receptor estrogénico beta, receptor estrogénico alfa y otros factores pronósticos. En otros sitios la expresión de receptor estrogénico es de 75 por ciento y de progesterona 90 por ciento. (43)

IV.- OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Caracterizar la expresión de receptores hormonales en ganglio linfático con metástasis de carcinoma ductal infiltrante proveniente de glándula mamaria.

OBJETIVOS PARTICULARES.

a) Reconocer las diferencias inmunohistoquímicas que pudieran existir entre las células del tumor primario y las células tumorales metastásicas.

V.- HIPOTESIS.

HIPOTESIS NULA.

No existe diferencia entre la expresión de receptores hormonales en el carcinoma mamario ductal primario de mama y carcinoma ductal metastático en ganglio linfático.

HIPOTESIS ALTERNA.

Existe diferencia entre la expresión de receptores hormonales en el carcinoma mamario ductal primario de mama y carcinoma ductal metastático en ganglio linfático.

VI.- JUSTIFICACION.

El cáncer de mama es un problema de salud mundial, causa de morbilidad y mortalidad con un número creciente de nuevos casos los que se detectan en forma tardía en nuestro medio.

No se conoce con exactitud si se pierde la expresión de receptores hormonales en el carcinoma ductal metastático en ganglio linfático, en relación con la positividad en el tumor primario. Suponiendo que se conserva la expresión en el primero, y sabiendo que el número de ganglios linfáticos con metástasis es un factor pronóstico importante, se originaría una línea de investigación para relacionar la expresión de receptores hormonales en el tumor metastásico en ganglio linfático y la sobrevida por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿LA EXPRESION DE RECEPTORES HORMONALES ES IGUAL EN EL TUMOR PRIMARIO QUE EN EL TUMOR METASTASICO EN GANGLIO LINFATICO?.

VII.- MATERIAL Y METODOS.

Previa autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital General "Dr. Miguel Silva", de la ciudad de Morelia, Michoacán, de los archivos del Departamento de Anatomía Patológica se seleccionaron los casos de mujeres con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de la mama con metástasis a ganglios linfáticos, y se les realizó estudio de inmunoperoxidasa para la determinación de la expresión de receptores hormonales en el tumor primario durante el período comprendido del primero de enero de 2005 al 30 de junio de junio de 2006 utilizando como criterios de exclusión : que no existan bloques de parafina y que el diagnóstico se haya realizado en revisión de laminillas provenientes de otra Institución hospitalaria.

De estos casos se revisaron las laminillas correspondientes a los ganglios linfáticos con metástasis y se seleccionaron para estudio de inmunoperoxidasa los más representativos.

La inmunotinción se realizó de la siguiente manera:

Desparafinación, deshidratación y rehidratación utilizando xilol y alcohol, recuperación de antígenos en olla de presión por 15 minutos o en baño maría por 60 minutos, se dejaron en reposo por veinte minutos en solución declere 1x, lavado por 5 minutos con TSBT, se aplicó anticuerpo primario por 30 minutos contra receptor de estrógeno (clona B644, Dako Corporation. Carpintería CA 93013) en dilución 1:50 y contra receptor de progesterona (clona B645, Dako Corporation. Carpintería CA 93013) en dilución 1:100, lavado por 5 minutos con TSBT, aplicación de anticuerpo secundario por 10 minutos, lavado por 5 minutos, conjugación de peroxidasa por 10 minutos, lavado por 5 minutos, aplicación de DAB de 5-10 minutos, lavado por 5 minutos, tinción de contraste y montaje.

La lectura para estrógeno y progesterona se categorizó de la siguiente manera:

Negativo: 0, <10%: inespecífico, > 10%: positivo.

El análisis estadístico se realizó utilizando Estadística Descriptiva para edad, tamaño, grado histológico en el tumor primario, número de ganglios linfáticos totales y con metástasis. La asociación entre marcadores inmunológicos para receptores hormonales en carcinoma ductal de mama primario y carcinoma ductal metastásico en ganglios linfáticos en los que se encuentre la expresión se analizará con la prueba chi-cuadrada, considerando como significancia estadística $p < 0.05$. La información se procesó en el paquete estadístico SPSS v.12.

VIII.- RESULTADOS.

En el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de la ciudad de Morelia, Michoacán en el periodo comprendido del primero de enero de 2005 al 30 de junio de 2006, se realizaron 8865 estudios histopatológicos y 348 estudios de inmunoperoxidasa, identificando 20 mastectomías radicales con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante con metástasis a ganglios linfáticos axilares en las que se realizó estudio de inmunohistoquímica en el tumor primario y se contaba con laminillas para valoración de ganglios linfáticos para determinar la expresión de receptores de estrógenos y progesterona en el tejido metastásico de ganglio linfático axilar.

La edad mínima de las pacientes fue de 36 años y la máxima de 82 años con edad media de 52.2 (D.E. ± 10.61) (TABLA1).

| | MÍNIMO | MÁXIMO | MEDIA | DESVIACIÓN ESTANDARD |
|--------------|--------|--------|-------|----------------------|
| EDAD EN AÑOS | 36 | 82 | 52.20 | 10.601 |

TABLA 1.- EDAD DE LAS PACIENTES CON CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE (n=20)

El grado histológico según la clasificación de Bloom-Richardson modificada en el tumor primario se distribuyó de la siguiente manera, el grado 1: 3 (15 %), grado 2: 13 (65%), grado 3:1(5%), no valorable en tres (15%) por tratamiento por quimioterapia, realizando estudio de inmunoperoxidasa (TABLA 2).

| GRADO HISTOLOGICO SEGUN CLASIFICACION DE BLOOM-RICHARDSON MODIFICADA | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE VÁLIDO | PORCENTAJE ACUMULADO. |
|--|------------|------------|-------------------|-----------------------|
| GRADO 1 | 3 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| GRADO 2 | 13 | 65.0 | 65.0 | 80.0 |
| GRADO 3 | 1 | 5.0 | 5.0 | 85.0 |
| NO VALORABLE | 3 | 15.0 | 15.0 | 100.0 |
| TOTAL | 20 | 100.0 | 100.0 | |

TABLA 2.- FRECUENCIA Y PORCENTAJE DEL GRADO HISTOLOGICO EN EL TUMOR PRIMARIO (n=20).

De los veinte casos registrados, se tomaron diez casos en los que se tuvo disposición de bloques de parafina y se les realizó estudio de inmunoperoxidasa para determinación de receptores de estrógeno y progesterona en el tumor metastásico en ganglio linfático.

De los diez casos que se utilizaron el tamaño del tumor varió de 1.5 a 10 cm de eje mayor (media 5.12, DE: \pm 3.21). El grado histológico 2 según la clasificación de Bloom – Richardson se encontró en el 90% en este grupo uno no valorable, por cambios post-quimioterapia que represento el 10%. El numero total de ganglios linfáticos axilares localizados fue con mínimo de 2 y máximo 21 (media: 11.9, DE: \pm 6.04), el numero de ganglios linfáticos axilares con metástasis varió de 1 a 15 con media de 4.6 y DE: \pm 4.5. (TABLA 3)(FIGURA 1 y 2)

| | TAMAÑO DEL TUMOR | TOTAL DE GANGLIOS LINFÁTICOS | NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS CON METÁSTASIS |
|---------------------|------------------|------------------------------|--|
| MEDIA | 5.120 | 11.90 | 4.60 |
| DESVIACIÓN ESTÁNDAR | 3.2128 | 6.045 | 4.526 |
| MÍNIMO | 1.5 | 2 | 1 |
| MÁXIMO | 10.0 | 21 | 15 |

TABLA 3.- TAMAÑO DEL TUMOR PRIMARIO, TOTAL DE GANGLIOS LINFATICOS AXILARES ENCONTRADOS Y NÚMERO DE GANGLIOS LINFATICOS AXILARES CON METASTASIS (n=10).

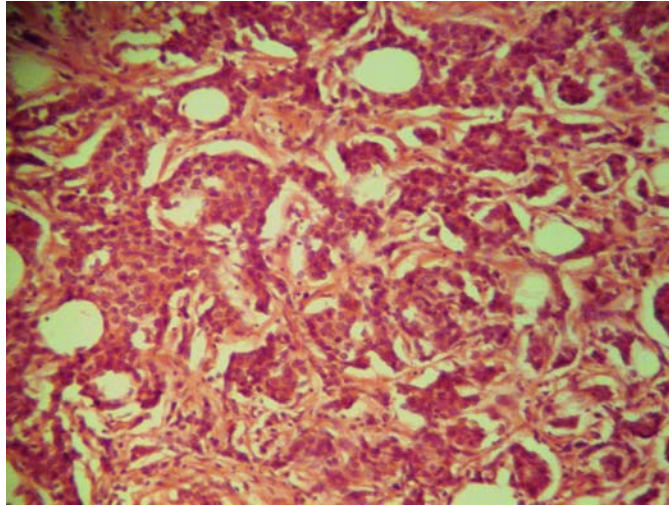


FIGURA 1.- FOTOMICROGRAFIA CORRESPONDIENTE A CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE PRIMARIO DE MAMA

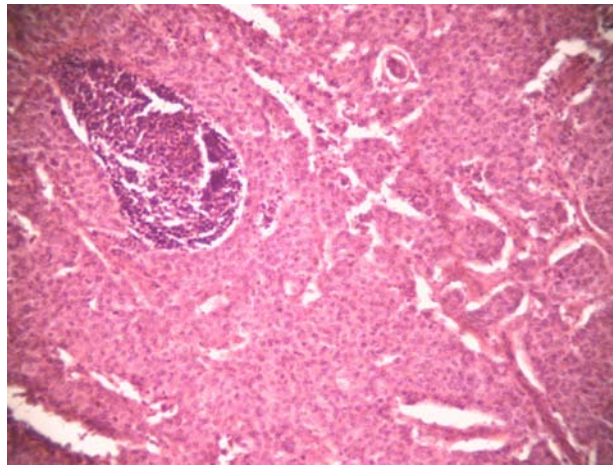


FIGURA 2.- FOTOMICROGRAFIA CORRESPONDIENTE A GANGLIO LINFATICO CON CARCINOMA DUCTAL METASTASICO. NOTE EL FOLICULO LINFOIDE RODEADO POR CELULAS NEOPLASICAS.

En cuanto la expresión de receptores de estrógeno en el tumor primario se encontró que en tres casos se encontró negativo, menos del 10% en uno y más de 10% en seis casos. (TABLA 4)

| RECEPTOR DE ESTROGENO EN TUMOR PRIMARIO | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE VALIDO | PORCENTAJE ACUMULADO |
|---|------------|------------|-------------------|----------------------|
| NEGATIVO | 3 | 30.0 | 30.0 | 30.0 |
| <10% | 1 | 10.0 | 10.0 | 40.0 |
| >10% | 6 | 60.0 | 60.0 | 100.0 |
| Total | 10 | 100.0 | 100.0 | |

TABLA 4. PORCENTAJE DE CELULAS CON EXPRESION DE RECEPTOR DE ESTROGENO EN EL TUMOR PRIMARIO.

La expresión de receptor de progesterona en el tumor primario se distribuyó de la siguiente manera: negativo en cinco casos, y más de 10% en los cinco casos restantes (TABLA 5).

| RECEPTOR DE PROGESTERONA EN TUMOR PRIMARIO | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE VALIDO | PORCENTAJE ACUMULADO |
|--|------------|------------|-------------------|----------------------|
| NEGATIVO | 5 | 50.0 | 50.0 | 50.0 |
| >10% | 5 | 50.0 | 50.0 | 100.0 |
| Total | 10 | 100.0 | 100.0 | |

TABLA 5- PORCENTAJE DE CELULAS QUE EXPRESAN RECEPTOR DE PROGESTERONA EN TUMOR PRIMARIO.

En ganglio linfático seleccionado con metástasis de carcinoma ductal mamario se encontró lo siguiente:

La expresión de estrógeno negativo en dos casos, menos de 10% de células tres casos, mas de 10% de células cinco casos (TABLA 6) (FIGURA 3).

| RECEPTOR DE ESTROGENO EN TUMOR METASTASICO | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PROCENTAJE VALIDO | PORCENTAJE ACUMULADO |
|--|------------|------------|-------------------|----------------------|
| NEGATIVO | 2 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| <10% | 3 | 30.0 | 30.0 | 50.0 |
| >10% | 5 | 50.0 | 50.0 | 100.0 |
| Total | 10 | 100.0 | 100.0 | |

TABLA 6.- RECEPTOR DE ESTROGENO EN TUMOR METASTASICO EN GANGLIO LINFATICO.

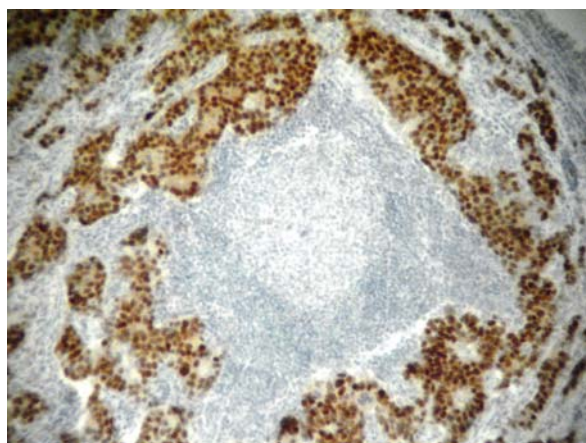


FIGURA 3.- EXPRESION DE RECEPTOR DE ESTROGENO EN CELULAS NEOPLASICAS. NOTE LA DISPOSICION ALREDEDOR DE FOLICULO LINFOIDE Y LA EXPRESION NUCLEAR.

La expresión de receptor de progesterona negativo en 5 casos, menos de 10% de células en tres casos, mas de 10% de células en dos casos (TABLA7)(FIGURA 4).

| RECEPTOR DE PROGESTERONA EN TUMOR METASTASICO | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PROCENTAJE VALIDO | PORCENTAJE ACUMULADO |
|---|------------|------------|-------------------|----------------------|
| NEGATIVO | 5 | 50.0 | 50.0 | 50.0 |
| <10% | 3 | 30.0 | 30.0 | 80.0 |
| >10% | 2 | 20.0 | 20.0 | 100.0 |
| Total | 10 | 100.0 | 100.0 | |

TABLA 7.- RECEPTOR DE PROGESTERONA EN TUMOR METASTASICO EN GANGLIO LINFATICO.

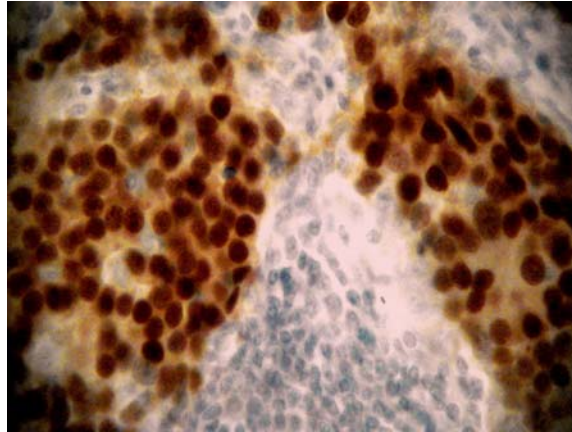


FIGURA 4.- EXPRESION NUCLEAR DE RECEPTOR DE PROGESTERONA EN CELULAS NEOPLASICAS METASTASICAS EN GANGLIO LINFATICO.

Con los datos anteriormente mencionados, se considera positividad para receptor de estrógeno en tumor primario en 6 casos, negatividad en tres casos y uno inespecífico, y en metástasis cinco son positivos, 2 negativos y tres inespecíficos.

Con respecto a receptor de progesterona en el tumor primario la mitad de ellos expreso positividad, mientras que la metástasis dos fueron positivos, cinco negativos y tres inespecíficos. (TABLA 8)

| EXPRESION DE RECEPTORES HORMONALES | RECEPTOR DE ESTROGENO TUMOR PRIMARIO | | RECEPTOR DE ESTROGENO TUMOR METASTASICO | | RECEPTOR DE PROGESTERONA TUMOR PRIMARIO | | RECEPTOR DE PROGESTERONA TUMOR METASTASICO | |
|------------------------------------|--------------------------------------|-------|---|-------|---|-------|--|-------|
| | No. de Casos | % | No. de Casos | % | No. de Casos | % | No. de Casos | % |
| NEGATIVO | 3 | 30.0% | 2 | 20.0% | 5 | 50.0% | 5 | 50.0% |
| <10% | 1 | 10.0% | 3 | 30.0% | | | 3 | 30.0% |
| >10% | 6 | 60.0% | 5 | 50.0% | 5 | 50.0% | 2 | 20.0% |

TABLA 8.- ESTATUS DE RECEPTORES HORMONALES EN CELULAS DEL TUMOR PRIMARIO Y METASTASICO EN GANGLIO LINFATICO.

Al realizar el análisis estadístico con la prueba chi cuadrada para comparar la expresión de estrógeno y progesterona en el tumor primario con el metastásico a ganglio linfático se obtuvo un valor de p de 0.497 para ambas.

Lo anterior nos indica que estadísticamente, la hipótesis de nulidad no se rechaza, es decir no existe diferencia entre la expresión del receptor estrogénico y progesterona en el tumor primario y el metastásico.

IX.- DISCUSION.

Este estudio, es el primero que se realiza para observar y comparar la expresión de receptores hormonales en el carcinoma ductal infiltrante primario y metastásico en ganglio linfático axilar en nuestro medio por medio de inmunohistoquímica.

La edad promedio de las pacientes es igual a la encontrada a las diferentes series (20,45), en nuestro estudio el grado histológico 2 en la escala de Bloom-Richardson modificada fue la más frecuente, con número variable de ganglios linfáticos axilares con metástasis.

De los diez casos tomados para este estudio, la expresión de receptores de estrógeno en el tumor primario fue el 60%, negativo en el 30% e inespecífico en 1%. Para el receptor de progesterona el 50% fue positivo, 20% negativo e inespecífico en 30%. Lo anterior contrasta con un estudio previo, realizado en nuestro Departamento (28), aunque con muestra mas grande se encontró 19% y 5% respectivamente, persistiendo con menor expresión a receptor de progesterona.

El estatus de la expresión de receptores de estrógeno en el tumor metastásico a ganglio linfático axilar fue el 50% para positividad, negativo en 20% e inespecífico en 30%; el receptor de progesterona solo el 20% resulto positivo, negativo el 50% y 30% inespecífico. El analisis estadístico de los resultados obtenidos tanto en el tumor primario como el metastásico nos indica que no existe diferencia entre receptor de estrógeno en el tumor primario y metastásico.

Para el receptor de progesterona no existe diferencia estadística. Los resultados anteriores son semejantes a los encontrados por Lower et al (41).

Es poca la información que se tiene para contrastar nuestros resultados. Existe el reporte de la utilidad de los receptores hormonales para demostrar la presencia de tumor metastásico en intestino (43).

Los factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama, propuestos por el Colegio Americano de Patólogos colocan a la expresión de receptores hormonales junto al tamaño del tumor, ganglio linfático axilar, presencia de micrometástasis, grado histológico y tipo histológico en la categoría I. Recomiendan que el estatus de receptores hormonales se deberán realizar en el tumor primario siempre que se disponga de tejido viable para esto. (44)

La asociación entre la expresión de receptores hormonales en tumor metastásico y sobrevida no ha sido explorada, por lo que este estudio podría ser la base para la apertura de línea de investigación en este rubro.

X.- CONCLUSIONES.

- El grado histológico 2 fue el más frecuente.
- El receptor de estrógeno se expresa con mayor frecuencia en el tumor primario que el receptor de progesterona
- El receptor de estrógeno se expresa de igual manera en el tumor primario y el metastásico.
- El receptor de progesterona se expresa de igual manera en el tumor metastásico en relación a la neoplasia original.

XI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Testut L, Latarjet A. Tratado de Anatomía Humana. Tomo IV. Novena Edición. Salvat Editores. Pág. 1321-1353.
2. Schnitt SJ, Millis RR, Hanbry AM, Oberman HA: Breast. En: Stenberg's. Diagnostic Surgical Pathology. Fourth Edition. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. (eds). Lippincot Williams& Wilkins. 2004. pag 330-331.
3. Carter D. Anatomy. En: Interpretation of Breast Biopsies. Fourth Edition. Lippincot Williams& Wilkins. 2003. pag 5.
4. Geneser F. Histología. Tercera Edición. Editorial Médica Panamericana.2002. Pag 427- 432.
5. Abbas AK, Lichtman AH. Inmunidad frente a los tumores. En: Inmunología celular y molecular. Quinta Edición. Abbas AK, Lichtman AH. (eds). Elsevier.2004. pag. 391-403.
6. Rosai J. Rosai and Ackerman's. Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby. 2004.Pag 1783-1784.
7. SECRETARIA DE SALUD. SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROTECCIÓN DE LA SALUD. PROGRAMA DE ACCIÓN: CÁNCER DE MAMA.
8. Rosai J. Rosai and Ackerman's. Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby. 2004.Pag:1803-1814.
9. Hadden JW. The immunology and immunotherapy of breast cancer: an update. Int J Immunopharmacol.1999;21:79-101.
10. Redondo M, García J, Villar E, Rodrigol, Perea-Milla E, Serrano A, Morell M. Major histocompatibility complex status in breast carcinogenesis and relationship to apoptosis. Human Pathol.2003;34; 1283-9.
11. Mushen M, Moero C, Warskulat V, Even J, Niederacher D, Beckmann MW. CD95 ligand expression as a mechanism of immune escape in breast cancer. Immunology.2000;99:69-77.
12. Pockcaj BA, Basu GD, Pathangey LB, Gray RJ, Hernandez JL, Gendler SJ, Mukherjee P. Reduced T-cell and dendritic cell functions is related to cyclooxygenase-2 overexpression and prostaglandin E2 secretion in patients with breast cancer. Ann Surg Oncol 2004;11:328-39.

13. Britto C, Geethanjali S, Rameshkumar K. A histomorphological study of regional lymph nodes in carcinomas of breast, stomach and colon. *Indian J cancer* 1998;35:156-63.
14. Hoover SK, Franck JL, McCrady C, McKinon JG, Bear HD. Activation and in vitro expansion of tumor reactive T lymphocytes from lymph nodes draining human primary breast cancers. *J Surg Oncol* 1991;46 :117-24.
15. Kuerer HM, Peoples GE, Sahin AA, Murray JL, Singletary SE, Castilleja A et al. Axillary lymph node cellular immune response to HER-2/neu peptides in patients with carcinoma of breast. *J Interferon Cytokine Res* 2002;22:583-92.
16. Pondexter NJ, Sahin A, Hunt KK, Grimm EA. Analysis of dendritic cells in tumor-free and tumor-containing sentinel lymph nodes from patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004;6:R408-R415.
17. Laguens G, DiGirolamo V, Spinelli O, Laguens RP. Identification of a tumor antigen associated to the estrogen receptor in axillary lymph nodes of breast cancer patients. *Medicina (B.Aires)*.1996;56:269-72.
- 18.-Harvey JM, Clark GM, Osborne K, Craig D. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 17:1474-1481.
- 19.- Fuster-Diana CA, Fuster-Diana E, Martínez-Alzamora N, García-Villanova A, Gimenez-Climent J, Vásquez Albaladejo C. Factores pronósticos del cáncer de mama. Modelo predictivo. *Rev Oncol* 2004;6:472-82.
- 20.- Anim JT, John B, AbdulSathar SA, Prasad A, Saji T, Akhtar N, Ali V, Al-Saleh M. Relationship between the expresión of various markers and prognostic factors in breast cancer. *Acta histochemica*;2005.107:87-93.
- 21.- Neven P, Huang HJ, Vanspauwen R, Amant F, Berteloot P, Van Limbergen E, Wildiers H, Paridaens R, Christiaens MR, Vergote I. The prognostic and predictive value of the progesterone receptor in women with an oestrogen receptor positive breast cancer. *EJC supplements* 2004;vol 2 (9):46-48.
22. Amaral AL, Koifman S. Câncer de mama. Marcadores Tumorais (Revisao de Literatura). *Revista Brasileira de Cancerologia*.2001.47.377-88.
23. Harvey JM, Clarck GM, Osborne K, Alfred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-Binding Assay for predicting response to adyuvant endocrine therapy en breast cancer. *J Clin Oncol* 17;1999:1474-1481.
24. Neven P, Huang HJ, Vanspawen R, Amant F, Beteloot P, Van Limbergen E. Et al. The prognostic and predictive value of the progesterone receptor in women with a oestrogen receptor positive breast cancer. *Eur J Cancer (supp)*2004;2: 46-48.

25. Collen C, Fontaine C, Samjin I, Vlastos G, Tai P, Bretz A. Et al. Long term prognostic value of oestrogen receptor and progesterone receptor in early stage breast cancer. EJC supplements 2004;2:89.

26. Costa SD, Lange S, Klinga K, Merkle E, Kauffmann M, factors influencing the prognostic role of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer- results of the analysis of 670 patients with 11 year of follow-up. Eur J Cancer 2002;38:1329-1334.

27. Mann GB, Fahey VD, Felepa F, Buchanan MR. Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:5148-5154.

28.- Villagrán-Urbe JA, Silva-Lopez RM, Cazarez-Hernandez J. Factor pronóstico de bcl-2, p53, estrógenos y progesterona en carcinoma mamario. (tesis de posgrado). UNAM. 2002.

29.- Illknur GB, Hilmi A, Tulay C, Oguz C, Selma S, Serdar S, Ugur Y et al. The importance of extracapsular extension of axillary lymph node metastasis in breast cancer. Tumori 2004;90:107-11.

30.- Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, Krishnamurthy S, Singletary SE, Kuerer HM et al. Intramammary lymph node metastases are an independent factor predictor of poor outcome in patients with breast cancer. Cancer 2004;101:1330-7.

31.- Kuijt GP, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, Scheijmans LJ, van Beek MW, Roumen RM. The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2005;31:500-5.

32.- Carling T, Kim K, Yang X, Gu J, Zhang X, Huang S. A histone methyltransferase is required for maximal response to female sex hormones. Mol Cell Biol 2004;24:7032-7042.

33.- Weihua Z, Andersson S, Cheng G, Simpson ER, Warner M, Gustafsson JA. Update on estrogen signaling. FEBS letters 2003;546:17-24.

34.- Cohn CS, Sullivan JA, Kiefer T, Hill SM. Identification of an enhancer element in the estrogen receptor upstream region: implications for regulation of ER transcription in breast cancer. Mol Cell Endocrinol

35.- Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA. Estrogen receptor transcription and transactivation estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta: regulation by selective estrogen receptor modulators and importance in breast cancer. Breast Cancer Res 2000; 2: 335-344.

- 36.- Doucas V, Spyrou G, Yaniv M. Unregulated expression of c-Jun or c-Fos proteins but not Jun D inhibits oestrogen receptor activity in human breast cancer activity in human breast cancer derived cells. *Embo Journal* 1991; 10: 2237-2245.
- 37.- Moudgil VK, Dinda S, Khatree N, Jhanwar S, Alban P, Hurd C. Hormonal regulation of tumor suppressor proteins in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76: 105-117.
- 38.- Gutzman JH, Millar KK, Schuler LA. Endogenous human prolactin and not exogenous human prolactin induces estrogen receptor α and prolactin receptor expression and increases estrogen responsiveness in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;88:69-77.
- 39.- Graham JD, Clarke CL. Expresión and transcriptional activity of progesterona receptor A and progesterona receptor B in mamalian cells. *Breast Cancer Res* 2002;4:187-190.
- 40.- Li X, Wong J, Tsai SY; Tsai MJ, O'Malley BW. Progesterone and glucocorticoid receptors recruit distinct coactivator complexes and promote distinct patterns of local chromatin modification. *Mol Cell Biol* 2003;23: 3763-3773.
- 41.- Lower EE, Glass EI, Bradley DA, Blau Rm Heffelfinger S. Impact of metastasic estrogen receptor and progesterona receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:65-70.
- 42.- Fuqua SAW, HoppT CuiY. Oestrogen receptors in metastatic breast cancer. *EJC Supplements* 2004;2:45.
- 43.- Jo DH, Cheung DY, Kim HK, Son DK, Cheng JS, Kim JI et al. Small bowel metastasis from breast cancer: a case report. *Koren J Gastroenterol* 2005;46: 137-41.
- 44.- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clarck GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologist Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 966 - 975.
- 45.- Christensen LH, Engholm G, Ceberg J, Hein S, Perfekt R, Tange UB et al. Can the survival difference between breast cancer patients in Denmark and Sweden 1989 and 1994 be explained by pathoanatomical variables? – A population-based study. *EJC* 2004.40:1233-1243.