



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO “DR. ERNESTO RAMOS BOURS”

**“PREVALENCIA DEL INMUNOFENOTIPO TRIPLE NEGATIVO EN
CARCINOMAS INVASORES DE LA MAMA EN MUJERES ESTUDIADAS EN
EL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DR. ERNESTO RAMOS BOURS, EN
EL PERIODO DE ENERO DE 2008 A DICIEMBRE DE 2009.”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA

DR. JESÚS HERNÁNDEZ ALVAREZ

ASESOR

DR. MINOR RAÚL CORDERO BAUTISTA



HERMOSILLO, SONORA.

FEBRERO DE 2011



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
“Dr. Ernesto Ramos Bours”
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Francisco René Pesqueira Fontes
Director General

Dra. Carmen A. Zamudio Reyes
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Dr. Roberto de León Caballero
Jefe del servicio de Anatomía Patológica

Dr. Minor Raúl Cordero Bautista
Profesor titular del curso de Anatomía Patológica
Asesor de tesis

Dr. Jesús Hernández Alvarez
Residente de Anatomía Patológica

AGRADECIMIENTOS

A Dios por nunca dejarme solo, y permitirme estar aquí.

A mis maestros por compartirme sus conocimientos y experiencias.

A mis padres por su apoyo económico.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
-------------------	---

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 Descripción de la glándula mamaria	2
1.1.1 Embriología de la glándula mamaria	2
1.1.2 Anatomía de la glándula mamaria	4
1.2 Descripción histológica de la glándula mamaria	5
1.3 Epidemiología	7
1.4 Clasificación histológica de los tumores mamarios.....	9
1.5 Carcinoma ductal <i>In situ</i>	10
1.6 Carcinoma invasor de la mama	13
1.6.1 Gradificación del carcinoma invasor	13
1.7 Clasificación molecular de los carcinomas de la mama.....	13

CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Planteamiento del problema.....	17
2.2 Justificación.....	17
2.3 Objetivos.....	17
2.3.1 General.....	17
2.4 Diseño del estudio	18
2.5 Universo a estudiar	18
2.6 Tamaño de la muestra	18
2.7 Criterios de inclusión.....	18
2.8 Criterios de exclusión.....	18
2.9 Criterios de eliminación.....	19
2.10 Descripción general del estudio	19
2.11 Análisis estadístico.....	20
2.11.1 Número de casos.....	20

CAPITULO III. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

3.1 Resultados	23
3.2 Discusión.....	24
3.3 Conclusiones.....	26
3.4 Recomendaciones.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28

INTRODUCCIÓN

A pesar de las campañas de auto-exploración y tamizaje con mamografía en mujeres mayores de 40 años. El cáncer de mama sigue siendo un problema de salud pública que representa a nivel mundial el segundo cáncer más frecuente, reportando 1.15 millones de casos nuevos cada año.

En México a pasado de de ser la decimoquinta causa de muerte en las mujeres mexicanas a ser la primera causa en las mujeres mayores de 35 años. La distribución en el país es heterogénea, lo cual hace suponer su estrecha relación con el estilo de vida y los hábitos dietéticos de cada región.

La información completa y veraz representa parte del proceso de comunicación y educación con la cual la población adquiere una cultura de prevención y detección oportuna.

Es necesario para tal efecto la mayor participación de los médicos de primer contacto, oncólogos y otros especialistas, así como de enfermeras y promotores de salud en las campañas de educación y detección temprana del cáncer mamario. Es necesario hacer llegar la información desde la educación media y superior para hacer conciencia sobre la importancia de la detección oportuna de esta enfermedad. Divulgando los factores de riesgo para desarrollar este cáncer.

Actualmente existen diversos factores pronósticos para el carcinoma de mama, entre los cuales se incluyen los perfiles moleculares de cada tumor, los cuales son posibles de reproducir con mucha precisión, permitiendo tomar decisiones en cuestión del mejor tratamiento para cada paciente y predecir el comportamiento biológico del tumor.

Este estudio permitirá conocer la prevalencia que tiene el inmunofenotipo triple negativo en los carcinomas invasores de la mama, en un estado que es considerado de alto riesgo para este tipo de neoplasia. Determinar la edad en la que se detectan, el tipo histológico que predomina en este subtipo.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA GLÁNDULA MAMARIA.

1.1.1 Embriología de la glándula mamaria.

La glándula mamaria es un tipo de glándulas sudoríparas modificadas y altamente especializadas. Empieza a desarrollarse durante la sexta semana como crecimiento sólido de la epidermis hacia el mesénquima subyacente. Esto ocurre en respuesta a una influencia inductora del mesénquima. Las yemas mamarias se desarrollan como crecimientos hacia abajo de los de los rebordes mamarios engrosados, que son cordones engrosados de ectodermo que se extienden desde las regiones axilares hasta las inguinales. Los rebordes mamarios aparecen durante la cuarta semana (Figura 1); sin embargo, por lo general en el hombre solo persisten en el área pectoral, donde se desarrollan las mamas. En poco tiempo, cada yema primaria origina varias yemas secundarias que se diferencian en los conductos galactóforos (lactíferos) y sus ramas. La canalización de estas yemas para formar conductos es inducida por hormonas sexuales de la placenta que pasan a la circulación fetal. Este proceso continúa hasta el fin de la gestación. Hacia el término están formados 15 a 20 conductos galactóforos. El tejido conjuntivo fibroso y la grasa de la glándula mamaria se desarrollan a partir del mesénquima circundante (1).

Al finalizar el periodo fetal, la epidermis se deprime en el sitio de origen de las glándulas mamarias, formando una fóvea mamaria superficial. En recién nacidos, los pezones apenas están formados y deprimidos. Poco después del nacimiento, suelen surgir de las fóveas mamarias debido a proliferación del tejido conjuntivo circundante de laaréola, el área circular de piel que rodea el pezón. Las fibras de músculo liso del pezón y laaréola se diferencian de células mesenquimatosas vecinas. En varones y mujeres recién nacidos, las rudimentarias glándulas mamarias son idénticas y a menudo están crecidas. Pueden producir cierta secreción. Estas alteraciones pasajeras dependen de hormonas maternas que pasan a través de la membrana placentaria a la circulación fetal.

Al nacer, sólo están formados los principales conductos galactóforos y las glándulas mamarias permanecen en subdesarrollo hasta la pubertad. Las glándulas mamarias se desarrollan en forma similar y tienen la misma estructura en ambos sexos. En las mujeres crecen con rapidez durante la pubertad, sobre todo por el crecimiento de grasa y tejido conjuntivo, debido a un aumento en los valores de los estrógenos circulantes. También intervienen los progestágenos, la prolactina, los corticoides y la hormona del crecimiento. Si ocurre el embarazo, las glándulas mamarias completan su desarrollo debido a aumentos de valores de los estrógenos y al incremento constante de progesterona. Los conductos intralobulillares se desarrollan con rapidez, lo que forma las yemas que se transforman en alvéolos. Las mamas toman una forma esférica debida en gran parte al depósito de grasa. El desarrollo completo ocurre alrededor de los 20 años de edad (1).

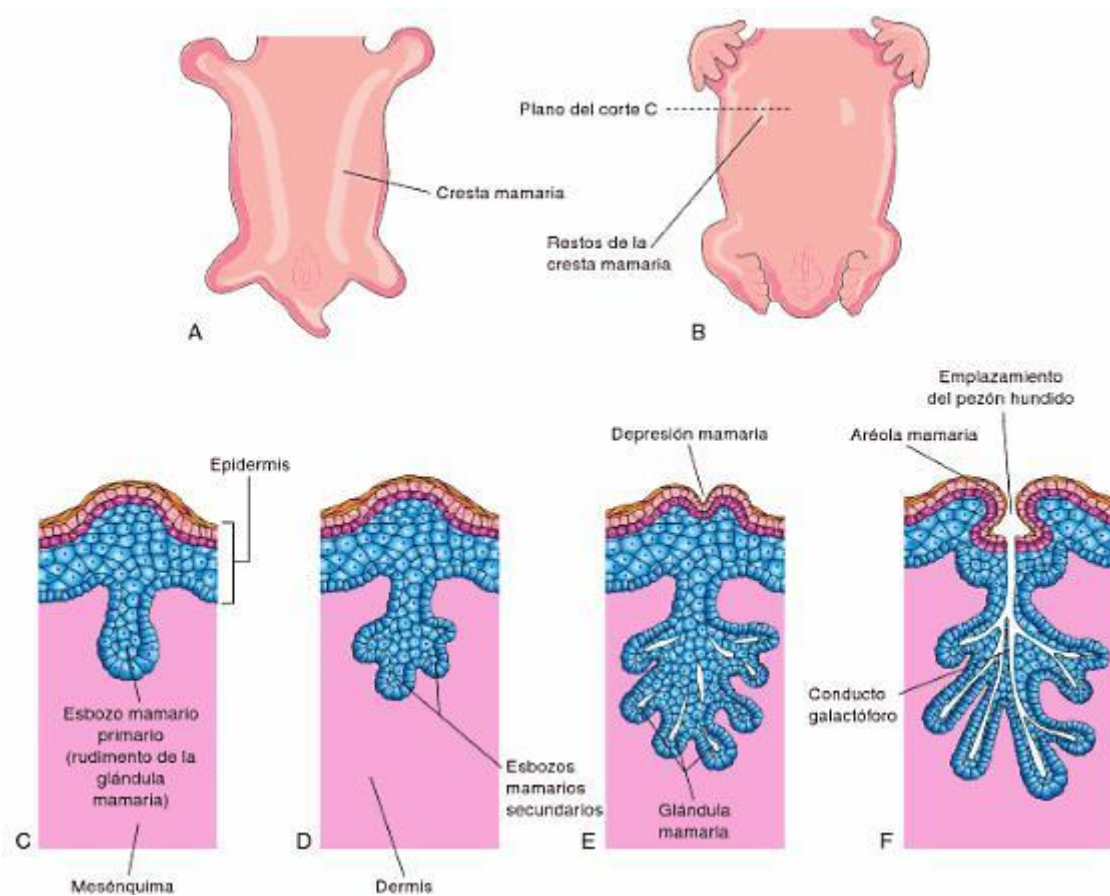


Figura 1. Este esquema muestra el desarrollo de la glándula mamaria. **A,** Vista anterior de un embrión de 28 días, en los que se aprecian las crestas mamarias. **B,** Vista en la sexta semana con los restos de las crestas. **C,** Corte transversal de una cresta mamaria. **D a F,** cortes similares entre las semana 12 y el nacimiento.

1.1.2 Anatomía de la glándula mamaria.

La mama adulta inactiva esta compuesta por 15 a 20 lóbulos irregulares de glándulas túbulo-alveolares ramificadas. Estos lóbulos, que están separados por bandas de tejido conjuntivo fibroso, adoptan una disposición radial desde el pezón o papila mamaria y se subdividen en numerosos lobulillos. Algunas de las bandas fibrosas, llamadas ligamentos suspensorios o ligamentos de Cooper, se unen a la dermis. En el tejido conjuntivo denso de los espacios interlobulillares hay una gran abundancia de tejido adiposo. El tejido conjuntivo intralobulillar es mucho menos denso y contiene pocos adipositos (Figura 2).

Laaréola contiene glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y glándulas mamarias modificadas (glándulas de Montgomery). Estas glándulas, que poseen una estructura intermedia entre las glándulas sudoríparas y las glándulas mamarias verdaderas, producen sobre-elevaciones pequeñas en la piel de laaréola (2,3).

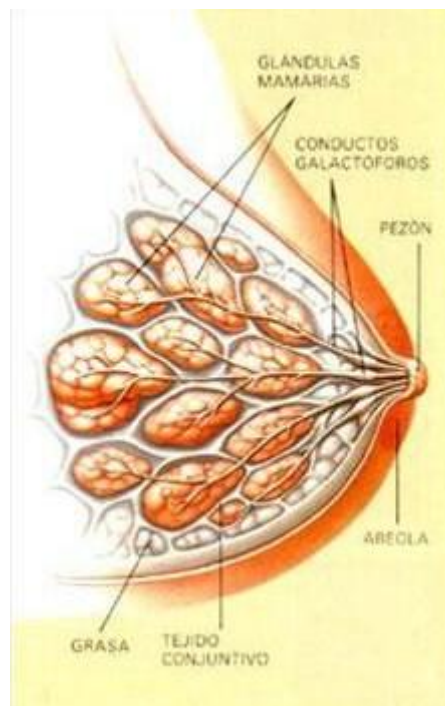
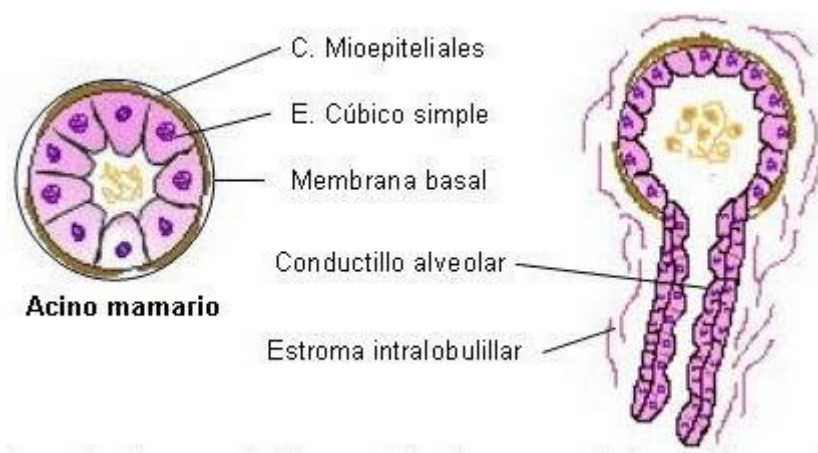


Figura 2. Este esquema ilustra la distribución macroscópica de los conductos galactóforos.

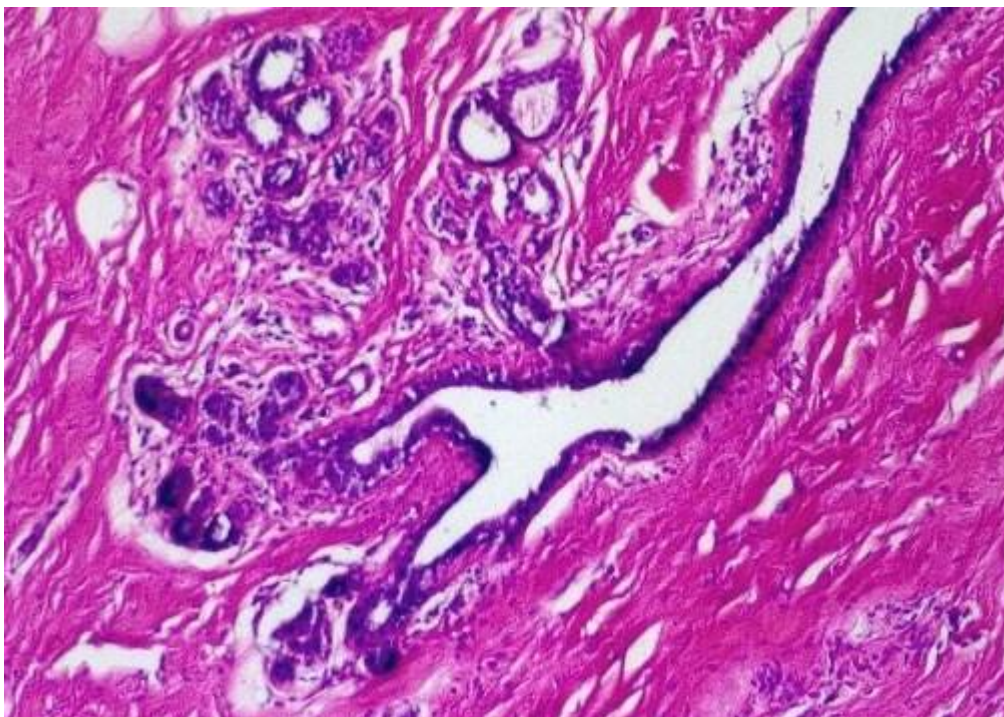
1.2 DESCRIPCIÓN HISTOLÓGICA DE LA GLÁNDULA MAMARIA.

En el pezón, el epitelio es estratificado plano queratinizado. Cada glándula termina en un conducto galactóforo que desemboca en el pezón; en sus inicios el sistema de conductos excretores posee un epitelio simple cúbico o simple cilíndrico que luego se modifica gradualmente hasta adquirir dos capas de células cúbicas a la altura de los senos galactóforos. Cerca de su desembocadura los conductos galactóforos están revestidos por un epitelio estratificado plano (Figura 3).

Entre la superficie basal de las células epiteliales y la lámina basal están las células mioepiteliales, que son de origen ectodérmico. Si bien estas células provistas de prolongaciones largas que se entrelazan para formar redes también aparecen en la porción secretora de la glándula, son más obvias en los conductos de mayor calibre (2,4). Hay un tercer tipo de célula, que aún no está bien caracterizada y de la cual no se sabe con exactitud si en términos de inmunohistoquímica expresa todos, un subtipo específico o ninguno de los marcadores que usualmente expresan las células del epitelio de revestimiento o las mioepiteliales, pero expresan marcadores similares a las células basales de la epidermis (11).



A



B

Figura 3. Componentes histológicos normales de la mama. **A,** Esquema que muestra un acino y un conducto alveolar normal, en la que se identifican las células que conforman la estructura. **B,** Corte histológico que muestra las mismas estructuras vistas en el esquema.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, el cáncer de mama es el segundo más frecuente, reportando 1.15 millones de casos nuevos cada año. Uno de cada diez casos de cáncer detectados por primera vez, corresponden a cáncer de mama. De esta forma este cáncer constituye la causa más frecuente de tumor maligno en la mujer, y representa el 20 al 33% de los cánceres detectados en este grupo de población (6,7,9).

En México, partir del año 2006 el cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres de 30 a 54 años. En promedio, las mujeres mexicanas desarrollan cáncer de mama una década antes que las mujeres europeas o estadounidenses (51 contra 63 años), esto se ha atribuido en gran parte a la estructura de pirámide poblacional en la que predomina un mayor porcentaje de población joven (9). De acuerdo con el programa de acción para la prevención y el control del cáncer mamario de la Secretaría de Salud (SSA), diariamente se registran en México, alrededor de 10 muertes por esta causa. En México, se tienen diferentes fuentes de información para dar cuenta de la situación del cáncer de mama, entre los cuales para la mortalidad se encuentra el INEGI. Sin embargo, en cuanto a la morbilidad debido a la falta de registros del cáncer, no hay datos de tasas de incidencia, pero a través del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), se puede mostrar una panorámica del cáncer de mama en México actualizado cada año. De igual forma, el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) aporta los casos semanalmente notificados en el país (9,10).

El RHNM confirmó que en 2002 se reportaron 11,705 casos de neoplasia maligna de mama, y en 2003 la cifra ascendió a 12,491 casos. El 99.7% de los diagnósticos fueron en el sexo femenino y 0.3% en el masculino. Se presenta en tres picos, el primero en el grupo de 25 a 44 años, otro de 50 a 59 años y el último en 65 años o más. En 8.6% no se especificó la edad. Entre 1998 y 2003 el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma ductal infiltrante con 47,663 casos (74.7%), seguido del carcinoma lobulillar con 6,385 casos (10.0%), y neoplasia maligna sin determinar tipo histológico con 5,367 casos (8.4%). Se confirmó que es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer, con una tasa de mortalidad de 15.5 por 100,000. Y que las entidades federativas del norte son las más afectadas (Figura 5), encontrándose el Estado de Sonora en el

quinto lugar nacional en el 2002 con 18.1 defunciones por 100,000. Superado sólo por los Estados de Nuevo León (22.5), Chihuahua (19.9), Tamaulipas (19.9) y Coahuila (19.1), (7,9, 10).

Sonora es un estado con características geográficas, socioeconómicas, culturales y ambientales diferentes al resto del país que impacta de modo significativo los indicadores nutricios y de salud. El alto consumo de grasas y bajo consumo de algunas vitaminas, los altos índices de sobrepeso y los bajos índices de lactancia pueden ser factores que predisponen al desarrollo de cáncer mamario. Así como el bajo consumo en la mujer premenopáusica de fibra y magnesio que se han asociado a esta enfermedad, lo cual colocó al Estado de Sonora como un estado de alto riesgo para cáncer de mama en 2007 (9,10).



Figura 4. Distribución de mortalidad por cáncer de mama por entidad federativa.

En general, la etiología es multifactorial e incluyen la dieta, factores reproductivos y hormonales. Entre el 40 al 50% de los tumores se originan en el cuadrante superior externo. La mayoría de las mujeres son asintomáticas. Los estudios de imagen deben incluir mamografía excepto en mujeres menores de 35 años, donde se prefiere la sola exploración clínica como búsqueda de lesiones sospechosas de malignidad. La mamografía puede mostrar tres patrones de presentación: el primero como una masa circular o estelar no asociada a calcificaciones en 64% de los casos, en el segundo patrón están presentes tanto calcificaciones como una masa tumoral lo cual se encuentra en un 17% de los casos, y por último la sola presencia de calcificaciones sin encontrarse una masa tumoral, esto comprende menos del 20% de los casos (5,10).

1.4 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES MAMARIOS.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) hace una clasificación de los tumores mamarios basados en sus características histológicas. En una forma muy resumida los distingue en tumores epiteliales, lesiones mioepiteliales, tumores mesenquimales, tumores fibroepiteliales, tumores del pezón, linfomas malignos, tumores metastásicos y tumores de la mama masculina (5). Para nuestro estudio son los tumores epiteliales los que tienen interés, estos a su vez, se clasifican histológicamente de la siguiente manera:

- Benignos
 - Papiloma intracanalicular
 - Adenoma del pezón
 - Adenoma: a) Tubular, b) Lactante.
 - Otros.
- Malignos
 - a) No invasores
 - Carcinoma ductal *in situ*.
 - Carcinoma lobulillar *in situ*.
 - b) Invasores
 - Carcinoma ductal invasor
 - Sin patrón específico

- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma medular
- Carcinoma papilar
- Carcinoma tubular
- Carcinoma adenoideo quístico
- Carcinoma secretor (juvenil)
- Carcinoma apócrino
- Carcinoma con metaplasia
- Tipo escamoso
- Tipo fusocelular
- Tipo mixto
- Carcinoma lobulillar infiltrante

c) Enfermedad de Paget

En nuestro caso, buscamos aquellos especímenes con diagnóstico de carcinoma infiltrante, los tumores benignos, no invasores y del pezón quedarán fuera de éste estudio; sin embargo, es conveniente hacer una breve revisión de los carcinoma no invasores como entidades precursoras de carcinoma invasor en algunos casos y comprender su comportamiento y la razón por la cual no pueden entrar en éste estudio.

1.5 CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*.

Es una lesión neoplásica intraductal que se caracteriza por la proliferación epitelial desproporcionada con una marcada atipia celular y una inherente pero no necesaria tendencia a progresar a carcinoma invasor (18).

No obstante, se le considera una lesión precursora con un riesgo de 8 a 11 veces de desarrollar un carcinoma invasor. Su detección ha incrementado en los últimos años con la introducción de métodos de tamizaje como la mamografía. Incrementando su incidencia a nivel mundial de 1973 a 1983 de 3.9%, comparándolo con el incremento anual de 17.5% en los años de 1983 a 1992. Más del 85% de los carcinomas intraductales se diagnostican sólo por imagen, 10% se detecta por datos clínicos y poco

más del 5% de detectan incidentalmente el espécimen obtenido y estudiado por otro motivo. Los datos clínicos que se asocian o pueden asociarse a carcinoma ductal *in situ*, son: irregularidades palpables, cambios en la forma del pezón o alteraciones propias del pezón relacionadas a enfermedad de Paget (5).

Por esta razón, la mamografía es el método de detección más importante de carcinoma ductal *in situ*. En el tamizaje, 10 a 30% de las lesiones que detecta son carcinoma ductal *in situ*, en la mayoría de los casos debido a la presencia de microcalcificaciones asociadas a ésta lesión (6).

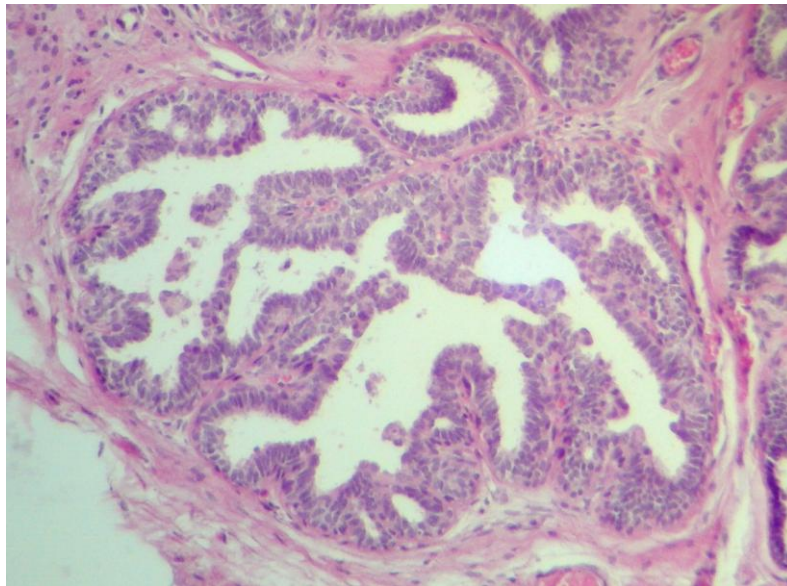
Aproximadamente 17% de las éstas lesiones carecen de microcalcificaciones; sin embargo, existe distorsión arquitectural, una masa nodular o densidades no especificadas que hacen sospechar ésta entidad.

La distribución del carcinoma ductal *in situ* en la mama por lo general no es multicéntrico, definiendo este término como la presencia de dos o más áreas de lesión separadas por tejido glandular no menor a 5 cm. en caso contrario se dice que el carcinoma ductal *in situ* es segmentario pero no multicéntrico (5,6).

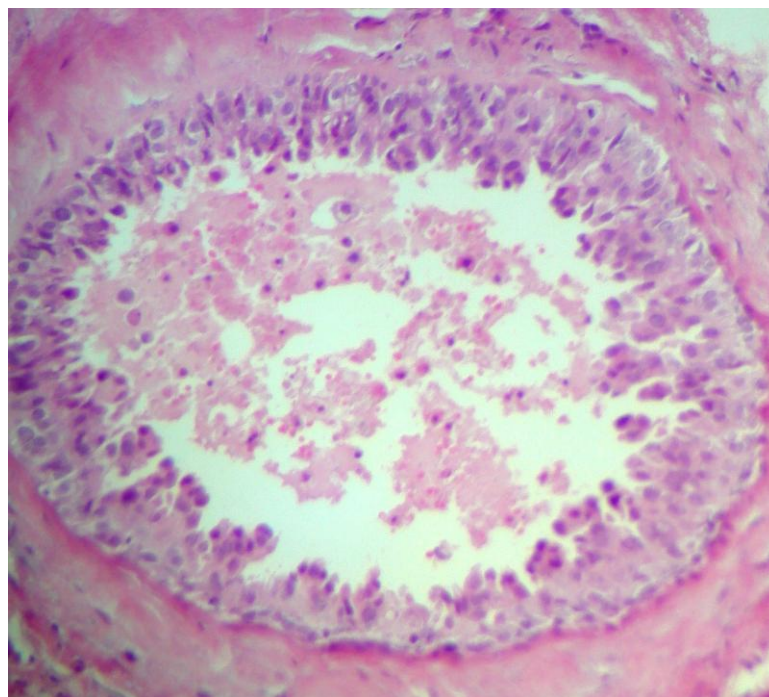
No existe un consenso aceptado universalmente para gradificar al carcinoma ductal *in situ*, pero se sostiene que valorando el grado de atipia nuclear, necrosis intraluminal y el tamaño de la lesión, en asociación a la actividad mitótica y la calcificación, el carcinoma ductal *in situ* puede dividirse en tres grados; sin embargo, las dos primeras características constituyen los principales criterios en la mayoría de los sistemas de gradificación.

En el bajo grado, las células son monomórficas de pequeño tamaño, con patrón de crecimiento micropapilar, cribiforme o sólido. La cromatina es regular, con nucleolo apenas evidente y mitosis raras. Generalmente hay microcalcificaciones tipo cuerpos de psammoma. En el grado intermedio las células son citológicamente similares a las de bajo grado con patrones sólidos, cribiforme y micropapilar, pero algunos conductos tienen necrosis intraluminal, otras muestran núcleos de grado intermedio con cromatina grumosa y nucleolo evidente. El alto grado se caracteriza por conductos grandes, tanto como 5 mm, pero no menos de 1 mm. La cual es una característica típica y suficiente

para el diagnóstico. Esta compuesta por células con marcada atípia en configuración micropapilar, cribiforme o patrón sólido (Figura 4). Los núcleos son de alto grado con marcado pleomorfismo, dispolaridad, bordes irregulares, cromatina grumosa y macronucleolo. (3,5,6,7).



A



B

Figura 5. Corte histológico de carcinoma ductal *in situ* de bajo grado, **A**. Carcinoma ductal *in situ* de alto grado con necrosis tipo comedo, **B**.

1.6 CARCINOMA INVASOR DE MAMA.

Es un grupo de tumores epiteliales malignos caracterizados por la invasión al tejido adyacente y marcada tendencia a metastatizar a sitios distantes. La gran mayoría de estos tumores son adenocarcinomas y se considera que derivan del epitelio de la glándula, particularmente de la unidad tubular-ductal terminal (5).

En las mamografías el carcinoma infiltrante de la mama puede tomar una gran variedad de imágenes incluyendo lesiones bien circunscritas, poco definidas, estelares, con deformidad del parénquima y pueden verse o no, calcificaciones. En términos generales las lesiones circulares o estelares sin calcificación se observan en un 64% de los casos, en un 17% se asocia la masa tumoral con las calcificaciones, y sólo en un 20% se encuentra calcificación sin asociación a masa tumoral (6).

1.6.1 Gradificación del carcinoma invasor.

Para la gradificación de los carcinomas, se emplea el método de Scarff-Bloom-Richardson en la cual se valora la formación de túbulos o glándulas, el pleomorfismo nuclear y el índice mitótico, y siendo exclusivo para los carcinomas ductales. Se otorga de 1 a 3 puntos por cada criterio, resultando en una escala de 3 a 9, donde los grado 1 o bien diferenciados corresponden a los que suman 3 a 5 puntos, grado 2 o moderadamente diferenciado 6 y 7 puntos y los grado 3 poco diferenciados suman 8 y 9 puntos (6,14).

1.7 CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE LOS CARCINOMAS DE LA MAMA.

Los primeros trabajos en los que se analizaron los cambios en los patrones de expresión génica en el tejido mamario se realizaron comparando la expresión de 8,102 genes en 65 muestras quirúrgicas de cáncer de mama. Los resultados evidenciaron diversos fenotipos moleculares y ello sugirió la existencia de una gran diversidad biológica en los tumores mamarios (8).

Basado en los estudios de expresión genética usando microarreglos de ADN. Perou y colaboradores describieron la heterogeneidad molecular del cáncer de mama en los tipos luminal (A y B), tipo basal, tipo normal y receptor de estrógenos – (RE-)/ HER2 +. Cada uno de estos perfiles presenta características clínicas y pronósticos diferentes. Los subtipos RE-/HER2+ y los tipo basal presentan significativamente menor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total cuando se les compara con los subtipos luminal (13). Los estudios de inmunohistoquímica permiten separar a los carcinomas de mama en los subtipos moleculares con mucha precisión permitiendo individualizar los tratamientos.

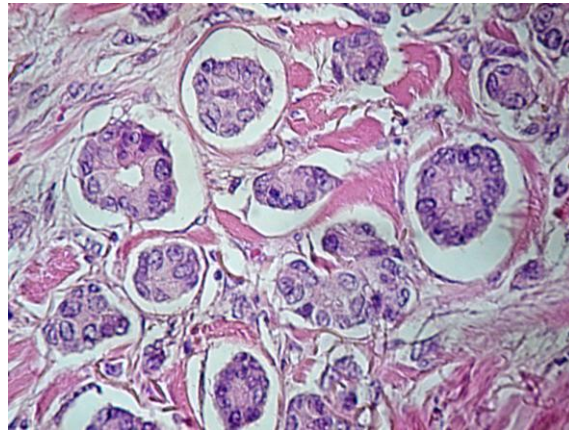
En el estudio presentado por Fisher y colaboradores las mujeres con carcinoma mamario tratadas con cirugía seguidos de radioterapia presentaron una sobrevida libre de enfermedad a cinco años del 74% y una sobrevida global del 92% cuando presentaban receptores de estrógenos positivos, mientras que las mujeres con receptores de estrógenos negativos mostraron parámetros de 66 y 82% respectivamente, con los cual demostraron el valor pronóstico del receptor de estrógenos (17,18,21).

Por el método de inmunohistoquímica los receptores hormonales (Figura 6), pueden reportarse de diversas formas, algunos autores optan por solo usar los términos positivo o negativo; sin embargo, con la finalidad de hacer el reporte semi-cuantitativo y reproducible por otros patólogos, Wilbur y Kinsel recomiendan un reporte conocido como “HSCORE”, el cual se basa en la multiplicación del porcentaje de núcleos positivos con la intensidad de la tinción expresada en número de cruces las cuales van de cero a tres, obteniendo de esta forma un máximo de 300 puntos y un mínimo de 0. En el estudio de Wilbur se considera positivo una cifra igual o mayor de 20 para el receptos de estrógenos y una cifra igual o mayor de 5, para el receptor de progesterona (14). Otro método es el sistema “Allred”, el cual consisten en asignar una puntuación al porcentaje de núcleos positivos el cual va de 0 a 5 y sumarla a la puntuación de intensidad basada en 0 a 3 puntos; obteniéndose de esta forma un máximo de 8 y un mínimo de 0, de está forma se considera positivo valores iguales o mayores a 3 puntos, tanto para el receptor de estrógenos como de progesterona.

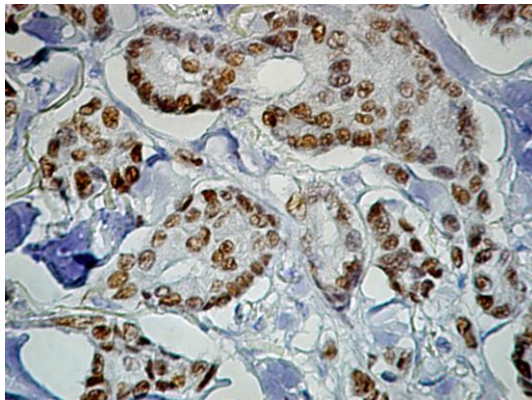
El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 HER2/neu (c-erb-2) se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 y codifica la proteína HER2, un receptor transmembrana con actividad tirosina cinasa. Esta proteína pertenece a la familia del Receptor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), llamado también familia HER, la cual está compuesta por cuatro miembros (HER1 a HER4). Varios estudios han encontrado porcentajes diversos de la expresión del HER2, en promedio este protooncogén se encuentra amplificado en 20 a 30 % de las mujeres con carcinoma de mama. Lo cual se asocia a mayor agresividad tumoral, traducido en incidencia mayor de recurrencia y mayor mortalidad; además de predominar en pacientes con metástasis a ganglios linfáticos axilares (15,16,17,20).

Para el reporte del Her2/neu (Figura 7) se prefiere expresar en números arábigos el número de cruces asignado de acuerdo al grado de intensidad con la cual se tiñe la membrana celular, otorgando de 0 a 3 cruces si es negativo a intenso respectivamente. Los casos de 0 y 1 cruz se consideran negativos, encontrar 3 cruces es resultado positivo, y cuando se presentan 2 cruces se prefiere buscar la sobre expresión de la proteína por técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), hibridación *in situ* cromogénica (CISH), PCR en tiempo real o por el ensayo de ELISA. (14,15).

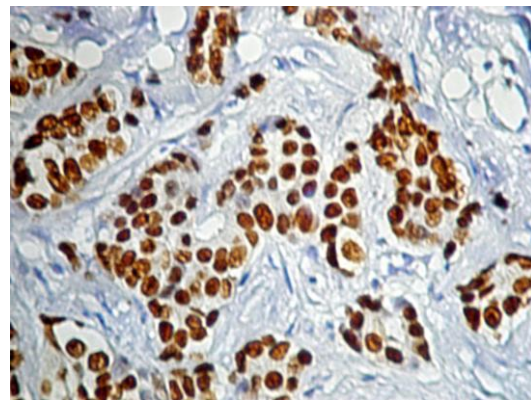
Los carcinomas de mama triple negativo se definen como la ausencia de receptores de estrógenos y receptores de progesterona (RP) con ausencia de c-erbB2 (HER2). Los carcinomas triple negativos están asociados a un tamaño tumoral mayor, bordes del mismo empujantes, pobre índice pronóstico de Nottingham, mayor positividad de ganglios linfáticos axilares, mayor incidencia de recurrencia tumoral, metástasis a distancia y menor supervivencia. El perfil de inmunohistoquímica ha sido utilizado rutinariamente para detectar, clínicamente a los carcinomas triple negativo incluyendo al subgrupo tipo célula basal (11,12,13).



A

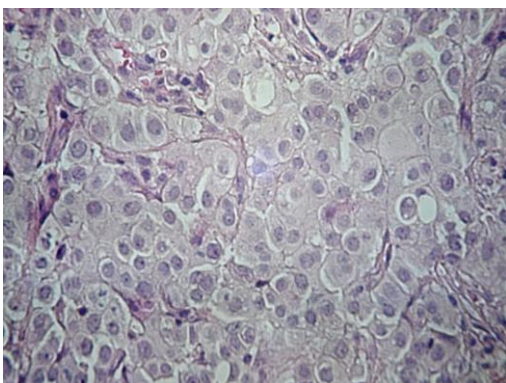


B

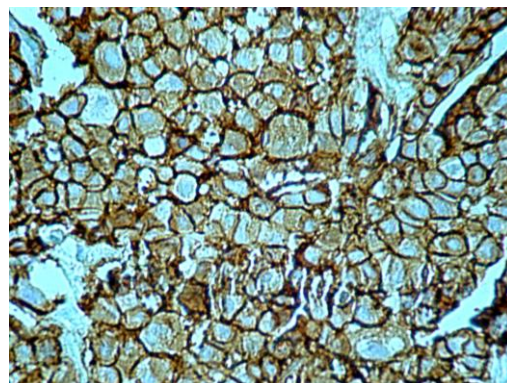


C

Figura 6. Corte histológico de un carcinoma ductal infiltrante **A**, Con positividad para el receptor de estrógenos **B** y el receptor de progesterona **C**.



A



B

Figura 7. Carcinoma ductal infiltrante con patrón sólido y grado nuclear alto **A**, las células sobreexpresan Her2/neu **B**.

CAPITULO II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de presentación de carcinomas de mama con inmunofenotipo triple negativo en el Hospital General del Estado de Sonora, y en qué grupo de edad se presentan?

2.2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres a nivel mundial. En México a incrementado su frecuencia en los últimos treinta años, pasando del decimoquinto lugar en causas de muerte al segundo lugar general, y en las mujeres después de los 35 años ocupa ya el primer lugar. Convirtiéndose en un grave problema de salud pública (9).

El método de tinción de inmunohistoquímica permite separar a los carcinomas de mama en los subtipos moleculares con mucha precisión, individualizando los tratamientos y prediciendo el pronóstico de la paciente y la respuesta del tumor a determinados esquemas terapéuticos.

2.3 OBJETIVOS.

2.3.1 General

Determinar la frecuencia con la cual se presentan los carcinomas de mama con inmunofenotipo triple negativo y determinar en que edad son más frecuentes.

2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, transversal, observacional, descriptivo, ciego.

2.5 UNIVERSO A ESTUDIAR

Se estudiaron todos los especímenes diagnosticados como carcinoma infiltrante de mama recibidos en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Estado de Sonora durante el periodo de Enero de 2008 a diciembre de 2009, que integran un total de 249 casos, de los cuales seleccionaron aquellos que cuenten con estudios de inmunohistoquímica y datos clínicos mínimos del paciente.

2.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA

La búsqueda de casos que cumplan con los criterios establecidos, arroja como resultado 109 casos de carcinomas infiltrantes de mama, que cubren los requisitos.

2.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Biopsias u otros especímenes con diagnóstico de carcinoma de mamas recibidas en el Hospital General del Estado de Sonora durante el periodo de Enero de 2008 a Diciembre de 2009. De los cuales se cuente con laminillas teñidas en HE y cuenten con estudios de inmunohistoquímica por primera vez.

2.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Biopsias u otros especímenes de mama que cuenten con diagnóstico de carcinoma medular.

Biopsias u otros especímenes de mama con diagnóstico de carcinoma cuyo estudio de inmunohistoquímica presente una técnica deficiente o un tejido mal conservado.

Biopsias u otros especímenes de mama que cuenten con tratamiento de quimioterapia o manipulación hormonal.

Especímenes cuyo diagnóstico sea carcinoma *in situ*, como único componente.

2.9 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Reportes de Her2/neu cuya interpretación se encuentre en 2 cruces de intensidad, ya que no se cuenta con técnica de FISH en este medio.

2.10 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

a) Revisar los registros del Servicio de Patología del Hospital General del Estado para la selección de los casos.

b) Obtención de laminillas.

c) El investigador no conoce del diagnóstico previo a fin de obtener resultados con diagnósticos más confiables y veraces.

d) Se revisaron al microscopio las laminillas teñidas con HE y con tinciones de inmunohistoquímica, y se emitieron los diagnósticos correspondientes por parte del investigador y el asesor, agrupándolos de la siguiente manera:

- Triple negativo
- Triple positivo
- HER2 negativo y receptores hormonales positivos.
- HER2 positivo y receptores hormonales negativos.
- HER2 negativo y un receptor hormonal positivo.

e) Se proceso la información con tablas y gráficas.

2.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los receptores hormonales fueron reportados utilizando el método HSCORE el cual se basa en la multiplicación del porcentaje de núcleos positivos con la intensidad de la tinción expresada en número de cruces las cuales van de cero a tres, obteniendo de ésta forma un máximo de 300 puntos y un mínimo de 0. Se tomó positivo una cifra igual o mayor de 20 para el receptor de estrógenos y una cifra igual o mayor de 5, para el receptor de progesterona. En el caso del Her2/neu, el resultado se reportó en número de cruces de acuerdo en la intensidad de la tinción de la membrana celular, tomando 0 y 1 como negativo, 3 como positivo y 2 será eliminado, pues no se cuenta con método de FISH en este Hospital. Los casos con sus resultados se expusieron en una lista y se expresaron en gráficos de barras y/o pasteles expresados como porcentajes, para describir las proporciones de subtipo triple negativo, triple positivo, Her2 negativo/Receptores hormonales positivos, Her2+/receptores hormonales negativos y Her2-/un receptor hormonal positivo.

2.11.1 Número de casos.

Se revisaron 121 casos de biopsias, cuadrantectomias, tumorectomias, mastectomía, y casos consulta correspondientes al periodo de Enero de 2008 a Diciembre de 2009, de los cuales se seleccionaron 109 casos (90.1%) que correspondieron a carcinomas infiltrantes de la mama, los cuales cumplían con los criterios de inclusión; sin embargo, al definir los casos de acuerdo al patrón de inmunofenotipo, 3 casos más fueron eliminados, los cuales presentaban receptor de progesterona y Her2 positivos, lo cual no entraba en ninguno de los grupos establecidos. Del mismo modo, 5 casos que presentaron positividad de Her2 con un 2 de intensidad fueron eliminados, ya que no se cuenta con estudios como FISH en este laboratorio.

Tabla 1. Casos totales que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo de Enero de 2008 a Diciembre de 2009. Organizados por edades y tipo histológico que predominó.

INMUNOFENOTIPO	No. CASOS	% DE LA MUESTRA	RANGO DE EDAD	EDAD MEDIA	TIPO HISTOLÓGICO PREDOMINANTE
Triple (-)	34	31.2	30-64 años	45 años	Ductal
Triple (+)	6	5.5	30-66 años	63 años	Ductal
Her2(-)/RH(+)	22	20.18	35-79 años	53 años	Ductal
Her2(+)/RH(-)	16	14.67	31-79 años	46 años	Ductal
Her2(-)/1RH(+)	23	21.11	32-70 años	46 años	Ductal

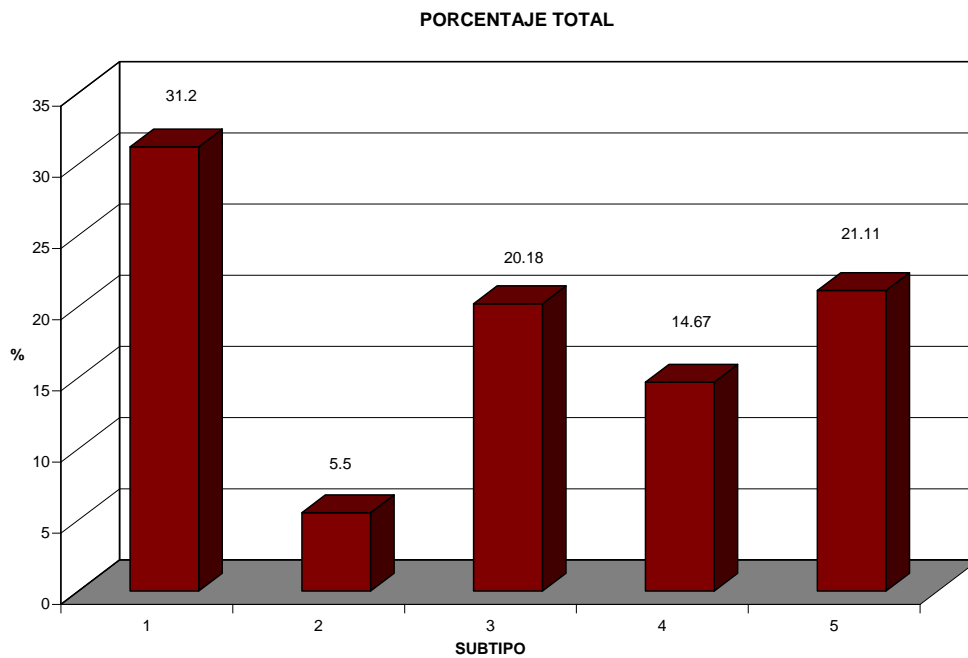
Tabla 2. Características del material estudiado y número total de casos.

PIEZA	TOTAL
TRUCUT	56
TUMOR COMPLETO	26
MATERIAL DE REVISION*	25

* Casos diagnosticados en otros hospitales del Estado, y enviados a esta cede para realizar estudios de inmunohistoquímica.

Tabla 3. Distribución de casos por subtipo histológico.

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	No. DE CASOS	% TOTALES
Ductal	93	85.32
Lobulillar	8	7.33
Mucinoso	3	2.75
Papilar	3	2.75
Combinado	2	1.83



1	Triple (-)
2	Triple (+)
3	Her2 (-)/RH(+)
4	Her2 (+)/RH(-)
5	Her2 (-)/Con 1 RH(+)

Gráfica 1. Porcentajes totales de presentación de cada subtipo.

3.1 RESULTADOS.

De Enero de 2008 a Diciembre de 2009, se recopilaron 34 casos (31.2%) de carcinoma infiltrante de mama con inmunofenotipo de triple negativo. El rango de edad de las pacientes fue de 30 a 64 años con una media de edad de 45 años. De los 34 casos, sólo en 11 fue posible obtener la medida del tumor, los 23 casos en los que no fue posible, corresponden a biopsias estudiadas y casos consulta recibidas. El tamaño tumoral osciló de 0.8 cm. a 12 cm. con una media de 4.5 cm. El carcinoma ductal infiltrante fue el diagnóstico en 28 (82.35%) de los 34 casos. En cuatro casos correspondieron a lobulillar infiltrante, un caso a carcinoma mucinoso y uno a carcinoma papilar.

Del subtipo triple positivo se identificaron 6 casos que representa el (5.5%) de la muestra total, el rango de edad en ellos fue de 30 a 66 años con una media de 63 años. Solo en 2 casos fue posible obtener el tamaño tumoral, en ambos fue de 4 cm.

En cuanto al inmunofenotipo Her2 (-) / RH (+) se obtuvieron 22 casos (20.18%), en los cuales se presentó un rango de edad de 35 a 79 años, y la media de edad en éste grupo fue de 53 años. Se pudo medir el tumor en 4 casos, los cuales fueron 2, 5, 5.5 y 7 cm.

En el grupo de inmunofenotipo Her2 (+) / RH (-) se evidenciaron 16 casos (14.67%), en ellos el rango de edad observado fue de 31 a 79 años, con una media de edad de 46 años. En este grupo solo dos casos tienen registros del tamaño tumoral, los cuales son 1.9 y 4.5 cm.

El perfil Her2 (-) / Receptor de estrógeno y de progesterona positivo, lo presentaron en total 23 casos (21.11%), de los cuales 4 corresponde a receptor de estrógeno positivo y 19 a progesterona. El rango de edad del grupo en general fue de 32 a 70 años, con una media de edad de 46 años. El tamaño tumoral se registró en 6 de los casos oscilando de 1.5 a 5 cm. con un tamaño medio de 4 cm.

Tres casos que presentaron Her2 (+) y receptor de progesterona (+) que fueron los casos 12, 25, 27, no se pudieron colocar en ninguno de los grupos. Las edades en ellas fueron 32, 67 y 53 años respectivamente. En 5 casos se encontró Her2 con una puntuación de 2, y ante la falta de FISH en nuestro laboratorio no se consideraron como negativos o

positivos, este patrón se observó en los casos 8, 16, 24, 47 y 64, en los cuales las pacientes presentaron 37, 79, 78, 48 y 50 años respectivamente.

De los 109 casos revisados en principal diagnóstico histológico fue carcinoma ductal infiltrante en 93 casos (85.32%), lobulillar en 8 casos (7.33%), 3 casos fueron mucinosos puros (2.75%), 3 fueron papilar (2.75%) y hubo 2 casos de carcinoma combinado, uno de ellos de lobulillar y ductal, el segundo fueron papilar y ductal (1.83%).

3.2 DISCUSIÓN.

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres a nivel mundial y se estima que cada año se diagnostican poco más de un millón de nuevos casos, principalmente en países desarrollados. Sin embargo, son los países en vías de desarrollo los que presentan la mayor cantidad de defunciones por ésta enfermedad, reportando 412, 000 fallecimientos anuales que representan el 60% del total (6).

En México a pasado de ser la decimoquinta causa de muerte a la segunda en general, y en las mujeres a partir de los 35 años ocupa ya el primer lugar. Lo cual se traduce en un aumento progresivo tanto de la morbilidad como en mortalidad en las distintas fuentes y sistemas de información, aún que en éste momento no es posible tomar decisiones desde una sola fuente de información (9).

Los resultados de este análisis mostraron que el cáncer invasor de la mama con inmunofenotipo triple negativo, tiene una tendencia a presentarse en mujeres más jóvenes con edad media de presentación de 45 años y que representa un tercio (31.2%) de los carcinomas diagnosticados o consultados en este hospital. Este porcentaje de presentación es similar a lo reportado por otros autores como el caso de Gerson y cols. (12) quienes reportaron 15.4% de casos con inmunofenotipo triple negativo de 110 casos estudiados, y observaron una media de edad de 43 años. En una serie más grande Rakha y cols. Encontraron el inmunofenotipo triple negativo en 16.3% de 1726 casos que revisaron, con una edad promedio de 49.9 años; además ellos relacionaron un índice

pronóstico de Nottingham promedio de 4.8 con un rango de 2.3 a 7.6; así como a un mayor tamaño tumoral, un pobre grado de diferenciación, mayor recurrencia y menor supervivencia.

En muchos casos los términos carcinoma de mama triple negativo y el grupo tipo basal se han usado indistintamente, pero no son sinónimos, ya que en estudios recientes se ha identificado que comparten características clínicas pero tienen comportamientos distintos los cuales cambian la sobrevida de la paciente. Thike et al (13) muestra en su estudio que los carcinomas con inmunofenotipo de células basal se presenta en mujeres más jóvenes, con un grado histológico mayor y ganglios axilares positivos, en comparación con aquellos carcinomas triple negativos no basales. Del mismo modo hay una mayor tendencia a metastatizar al sistema nervioso central y al pulmón por parte de los carcinomas triple negativo tipo célula basal en comparación con los triples negativos no basales los cuales desarrollan metástasis con más frecuencia a hueso e hígado (11,13). Luck et al (22) reporta que en su estudio el principal sitio de metástasis de los carcinomas con inmunofenotipo de célula basal fue el pulmón (52% en comparación con otros fenotipos que presentaron metástasis a este órgano en un 23%) y el sistema nervioso central un 18% contra un 2% de otros fenotipos. Por otro lado se ha sugerido que los carcinomas tipo basal tienden a diseminarse en etapas tempranas por vía hematogena y tardíamente por vía linfática (19).

Las células basales normales expresan citoqueratina de alto peso molecular, como CK5/6, 14, 17 y proteína p63, muchas de ellas también expresan CD117, y en las proliferaciones neoplásicas se ha observado la expresión del factor de crecimiento epidérmico. No existe un panel establecido para caracterizar a los carcinomas triple negativo en tipo de células basal, por lo que el uso de cualquiera de estos marcadores puede emplearse; sin embargo un panel amplio permite captar a los tipos basales con más precisión.

Con la clasificación molecular de los carcinomas de mama en tipo luminal, Her2 y basal, recientemente se ha subdividido al subtipo de células basales en dos variantes: el primero como de célula basal “puro”, el cual se relaciona con recurrencia temprana y menor sobrevida, en contraste con el otro grupo llamado “con diferenciación mioepitelial”. E Lerma et al (16) reporta que un cuarto de sus carcinomas con

inmunofenotipo de células basal presentan además diferenciación mioepitelial confirmado por inmunohistoquímica por S-100 y Actina de músculo liso. Este último grupo expresa principalmente CD117 como marcador de célula basal. Thike et al (13) reporta en su estudio una reducción significativa de la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia total en aquellos casos de carcinomas triple negativo con inmunofenotipo de células basal que expresan CK17 en comparación con aquellos que expresan CD117, éste resultado apoya otros trabajos que afirman que la expresión de CK17 está relacionado con un comportamiento clínico peor.

Se ha determinado que los subtipos parecidos al basal y HER2 son más sensibles a tratamientos preoperatorios con paclitaxel y doxorubicina en comparación con los subtipos parecidos a la mama normal y luminal. Del mismo modo, se ha demostrado al analizar los patrones de expresión génica de lesiones metastásicas, utilidad clínica y relevancia biológica, ya que en estas lesiones se han identificado patrones de expresión similares al del tumor primario, aún cuando la metástasis distante se desarrolla años después del diagnóstico y se encontraba en un microambiente distinto al del tumor primario (8).

3.3 CONCLUSIONES.

En avance en la tecnología de análisis genómicos ha permitido identificar características únicas moleculares en los tumores, para una mejor predicción del riesgo y evaluar la respuesta al tratamiento en cada caso. Este análisis indica una alta prevalencia de los carcinomas de mama con inmunofenotipo triple negativo en las sonorenses jóvenes. Es un estudio corto que permite reflexionar sobre la conducta biológica de estos tumores y evaluar el curso clínico en estas pacientes. Es importante recordar, que los carcinomas triple negativos no son sinónimos de los que tienen fenotipo de células basales, por lo cual es importante implementar la realización de paneles de inmunohistoquímica para categorizar aquellos carcinomas que sean tipo células, para de esta forma poder diseñar estrategias terapéuticas individualizadas al tipo de tumor que presenta cada paciente y de esa forma, reducir los índices de mortalidad en el Estado.

3.4 RECOMENDACIONES

Es importante el estudio de receptores hormonales y Her2/neu por método de inmunohistoquímica en todas aquellas piezas diagnosticadas como carcinomas de mama y en aquellos casos en los cuales se encuentra el inmunofenotipo triple negativo, se debería establecer como método de rutina el uso de marcadores para células basales.

No existe un panel único para tal fin; sin embargo, se debe considerar cual va tiene no sólo un valor para la categorización del tumor; si no además, cuál de estos tendrá trascendencia en el tratamiento del paciente y por tanto en su pronóstico.

Basados en éste principio, se sugiere un panel corto, que pueda ser sostenido en costos para las instituciones de salud del estado, el cual consista en CK7 y CD117, los cuales han demostrado tener valor pronóstico distintivo, y al mismo tiempo, separan en dos grupos a un subtipo que por si mismo es de mal pronóstico. Permitiendo en algunos casos implementar esquemas específicos de quimioterapia preoperatorio, ajustados al tipo de tumor que cada mujer tiene, para así, individualizar los tratamientos y obtener los mejores resultados de ellos.

BIBLIOGRAFIA

1. **Moore., Persaud.** Embriología clínica. 6ª edición. McGraw-Hill Interamericana, 1999.
2. **Ross., Pawlina.,** Histología texto y atlas color con biología celular y molecular. 5ª edición. Panamericana, 2007.
3. **Coltran, Kumar y Robbins.** Patología funcional y estructura. 7ª edición. Elsevier, 2004.
4. **Mills, SE.** Histology for pathologists. 3a edición. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
5. **Tavassoli F.A., Devilee P., (Eds):** World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the Breast and female organs. IARC Press: Lyon 2003.
6. **Cárdenas J., Sandoval F., Ed al.** Segunda revisión del consejo nacional sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Rev Mex Mastol 2006; Vol.1. Núm. 1. Oct-Dic.
7. **Mainero Rathelous FE y cols.** Edad, etapa y tipo histológico del carcinoma mamario en la Gineco 4. IMSS. Rev Mex Mastol 2008; Vol. 3. No. 2. May-Ago.
8. **Hidalgo-Miranda A, Jiménez-Sánchez G.** Bases genómicas del cáncer de mama: avances hacia la medicina personalizada. Salud pública de México. Vol. 51, suplemento 2 de 2009.
9. **Cabrera-Gaytán DA, De La Rosa-Montaña BM, Kuri-Morales PA.** Cáncer de mama en México: perfil epidemiológico a partir de los sistemas de información y vigilancia epidemiológica, 1998-2006. GAMO Vol. 7 Núm. 5, septiembre-octubre 2008.

10. **Galván et al.** Consumo de micronutrientes y mortalidad por cáncer mamario en mujeres premenopáusicas mexicanas. *Cancerología* 2 (2007); 345-350.
11. **Jorge Buys DL y Zárate Osorno A.** Carcinoma mamario con inmunofenotipo similar al de las células basales. Estudio morfológico y perfil de expresión inmunohistoquímico en 54 casos triple negativo. *Patología Revista latinoamericana* Vol. 46, Núm. 4, Oct-Dic, 2008.
12. **Gerson R., Alban F., Villalobos A., Serrano A.** Recurrencia y supervivencia en cáncer mamario temprano con inmunofenotipo triple-negativo. *Gac Méd Méx* Vol. 144. No. 1, 2008.
13. **Thike et al.** Triple negative Breast Cancer: Outcome correlation with immunohistochemical detection of basal markers. *Am J Surg Pathol.* Vol. 00, Núm. 00, 2010.
14. **Pérez V.M., Vela T.A., Mora A.** Diagnóstico histopatológico y factores pronósticos en cáncer infiltrante de glándula mamaria. *Cancerología* 3 (2008); 7-17.
15. **Palacios J., Andreu X., Calasanz MJ., Concha Á., Corominas JM, ed al.** Recomendación para la determinación de HER2 en cáncer de mama. Consejo nacional de la sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la sociedad Española de oncología médica (SEOM). *Rev Esp Patol* 2009; Vol. 42, No. 1: 3-16.
16. **E Lerma et al.** Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). *Modern Pathology* (2007) 20, 1200-1207.
17. **Bermúdez C., Parada D.** Estudio inmunohistoquímico del carcinoma de glándula mamaria. *Rev Venez Oncol* 2008; 20 (2): 78-90.

- 18. LC Collins and SJ Schnitt.** HER2 protein overexpression in estrógeno receptor-positive ductal carcinoma in situ of the breast: frequency and implications for tamoxifen therapy. *Modern Pathology* (2005) 18, 615-620.
- 19. J Gaedcke et al.** Predominance of the basal type and HER-2/neu type in brain metastasis from breast cancer. *Modern Pathology* (2007) 20, 864-870.
- 20. BB Bryan et al.** Ductal carcinoma in situ with basal –like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *Modern Pathology* (2006) 19, 617-621.
- 21. Dunnwald L.K., Rossing M.A., Li C.I.** Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research*. Vol. 9, No. 1.
- 22. Luck A.A., Evan A.J., Green A.R., et al.** The influence of basal phenotype on the metastatic pattern of breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20:40-45.