



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

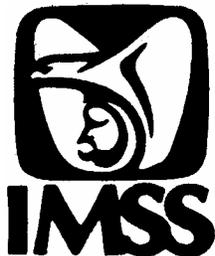
**COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES
SÉRICAS Y TISULARES DEL FACTOR DE
CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR DE
ACUERDO A LA FASE DEL CICLO MENSTRUAL DE
MUJERES PREMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA
SOMETIDAS A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
PRESENTA:
DR. LUIS CLAUDIO ERICK HERNÁNDEZ ANGELES**

**TUTOR:
DR. JUAN CARLOS MARTÍNEZ CHÉQUER**

**COTUTORES:
DR. FERNANDO ENRIQUE MAINERO RACHELOUS
DR. SERGIO RUIZ VALLARTA**



MÉXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Director General
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Carlos E. Morán Villota
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer
Jefe de la División de Investigación en Salud
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Esta tesis se desarrolló en las instalaciones del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" bajo la supervisión y revisión de los doctores:

Juan Carlos Martínez Chéquer
Jefe de la División de Investigación en Salud

Fernando Enrique Mainero Ratchelous
Jefe del Servicio de Oncología Mamaria

Sergio Ruiz Vallarta
Jefe de Servicio de Anatomía Patol

En lo tocante a la ciencia, la autoridad de un millar no es superior al humilde razonamiento de una sola persona.

Galileo Galilei

Se reconoce la labor de las siguientes personas en el desarrollo de la presente investigación:

Personal del Servicio de Oncología Mamaria.

Personal del Servicio de Anatomía Patológica.

Dr. Javier Torres López Jefe de la UIM en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Dra. Sara Huerta Yépez, Dra. María de los Ángeles Hernández Cueto y Técnico Daniel Hernández Cueto, personal adscrito a la UIM en Inmunología e Infectología, Hospital General, CMN "La Raza".

Lab. Carolina Morán Noreña. UIM en Medicina Reproductiva, Hospital de Gineco Obstetricia 4 "Luis Castelazo Ayala".

Sidartha Ríos Zaragoza, Pasante de Servicio Social en Investigación.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a DIOS por haberme dado la oportunidad de finalizar esta meta y por todo lo que me ha dado a lo largo de la vida.

Agradezco a cada una de las pacientes que amablemente aceptaron participar en este estudio y poder culminar el escrito del presente.

Agradezco a cada una de las personas que día a día se han esforzado por enseñarme el camino de la medicina, a cada uno de los profesores que he tenido en este hospital ya que me han dado un poco de su valioso tiempo para que aprenda que tan importante es el bienestar de los demás.

Un especial agradecimiento al Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer por su gran apoyo y supervisión para este escrito; por ser una gran persona con nosotros los residentes, Gracias.

DEDICATORIA

A mis padres Magda Janice Angeles Weintraub y Luis Hernández Suárez por el apoyo incondicional que me han dado a lo largo de mi profesión, Gracias.

A mis abuelos Rebeca Weintraub Friedman y César Angeles Castillo así como a mis tíos(a) Martha, Elizabeth, Carlos, Jorge, Eduardo por su apoyo.

A todos mis amigos, porque con ellos los malos ratos se hacen gratos y estimulan el seguir adelante a pesar de las adversidades, especialmente a Gloria Rodríguez Flores y Carlos Omar Caballero Millán.

A mis ahijados por su inocencia los niños Valentina Caballero Romero y José María Caballero Romero

INDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Justificación	6
Planteamiento del problema	6
Objetivos	7
Hipótesis	8
Metodología	9
Resultados	12
Discusión	14
Conclusiones	17
Bibliografía	18
Tablas	23
Anexos	26

COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS
Y TISULARES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL
ENDOTELIO VASCULAR DE ACUERDO A LA FASE DEL
CICLO MENSTRUAL DE MUJERES PREMENOPÁUSICAS
CON CÁNCER DE MAMA SOMETIDAS A TRATAMIENTO
QUIRÚRGICO

RESUMEN

Título: Comparación de las concentraciones séricas y tisulares del factor de crecimiento del endotelio vascular de acuerdo a la fase del ciclo menstrual de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama sometidas a tratamiento quirúrgico.

Antecedentes: El *cáncer de mama* (CM) representa uno de los dos tumores ginecológicos malignos más frecuentes de la mujer. En la premenopausia el CM con mayor frecuencia se asocia a un peor pronóstico. El uso de anticonceptivos y la terapia hormonal de reemplazo se consideran que incrementan el CM en algunos casos. La progesterona incrementa las concentraciones del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) *in vivo* e *in vitro*. El VEGF mRNA está presente en los tumores cancerosos de mama. El crecimiento de estos y sus metástasis son dependientes tanto de las hormonas como de la angiogénesis. La angiogénesis es un evento indispensable en el desarrollo y evolución del CM que se suscita por influencia de la hipoxia y las hormonas esteroideas y que puede medirse a través de la determinación del VEGF.

Objetivo: Evaluar las concentraciones séricas y tisulares de VEGF en la fase folicular y la fase secretora de mujeres premenopáusicas con CM sometidas a tratamiento quirúrgico.

Material y métodos: Se estudiaron 2 grupos de pacientes premenopáusicas con CM de acuerdo a las fases de sus ciclos menstruales. Se midieron las concentraciones séricas de FSH, LH, E2, P4, PRL mediante quimioluminiscencia y de VEGF a través de ELISA. A los tumores de CM se les midió el VEGF mediante inmunohistoquímica (análisis morfométrico y densitométrico) a través de un microarreglo de tejidos.

Resultados: Las concentraciones séricas y tisulares del VEGF fueron similares en la fase proliferativa y en la fase secretora del ciclo menstrual de las mujeres premenopáusicas con CM. No existió correlación entre el VEGF sérico y el VEGF tumoral independientemente de la fase del ciclo menstrual. Las características clínicas estudiadas fueron semejantes en las diferentes fases del ciclo menstrual de las pacientes del estudio.

Conclusiones: La angiogénesis que se aprecia a nivel sérico y tumoral en la mujer premenopáusica con CM, no es un evento condicionado por el ambiente hormonal.

ANTECEDENTES

El *cáncer de mama* (CM) representa uno de los dos tumores malignos de origen ginecológico más frecuentes, constituyendo la primera causa de muerte por cáncer en este grupo de pacientes en los países desarrollados. No obstante, como consecuencia de factores diversos que incluyen el incremento en la expectativa de vida, modificaciones en los hábitos alimentarios que comprenden a la ingesta creciente de grasas y bebidas alcohólicas concomitantemente con la disminución en el consumo de alimentos ricos en antioxidantes al igual que la exposición creciente a contaminantes ambientales y el sedentarismo, el CM se observa cada vez con mas frecuencia, constituyéndose al igual que sucede en los países desarrollados, como la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres en algunas regiones de países no desarrollados, rebasando en frecuencia al carcinoma cervicouterino. Si bien es cierto que se desconoce una causa específica que origine el CM, se ha señalado diferentes factores como condicionantes de riesgo para su desarrollo como son los antecedentes familiares, la presencia de genes de susceptibilidad, factores relacionados con la reproducción que incluyen el embarazo, parto y lactancia al igual que la utilización de anticonceptivos orales y tratamientos hormonales sustitutivos utilizados en la pre- y posmenopausia (1), aunque estos últimos aspectos resultan contradictorios.

En referencia a los anticonceptivos orales, se ha reportado que su uso se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollar CM (2-6). El empleo de hormonoterapia en el tratamiento de la menopausia ha sido motivo de una mayor polémica, puesto que el empleo de estrógenos durante esta etapa no ha demostrado incrementar el riesgo para desarrollar CM, más no sucede lo mismo cuando a dicho tratamiento se le agregan progestágenos o progestinas, ya que se ha demostrado que dicha asociación sí incrementa el riesgo de desarrollar CM (7). In vitro, el efecto de las progestinas sobre el CM también ha sido observado al encontrarse un incremento en las concentraciones del *factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)* en el medio de cultivo de la línea celular (T47-D) de CM en respuesta a la adición de noretindrona, norgestrel, noretinodrel que se utilizan en los anticonceptivos, el acetato de medroxiprogesterona que es utilizado en la terapia hormonal de reemplazo y el acetato de megesterol que se utiliza en el tratamiento del CM. Dicho incremento

en el VEGF fue bloqueado al agregar la antiprogestina RU 486 (8), considerándose que este efecto es específico para dichas hormonas puesto que no se produjo al agregarse estrógenos, andrógenos o glucocorticoides. Estas observaciones sugieren que el incremento de VEGF causado por las progestinas es mediado por los receptores de progesterona presentes en las células T47-D.

En consecuencia, al estimular con progesterona la línea celular T47-Dco que tiene la particularidad de expresar 2 isoformas del receptor de progesterona (PR), el PRA y el PRB y sus derivados clonales que expresan el PRA (células YA) o el PRB (células YB) o solo el PR (células Y), se apreció un incremento 2 veces mayor de VEGF en las células YA y de 3-7 veces mayor en las células YB con respecto a los controles, lo que confirma que los PR son los mediadores para la producción de VEGF por dichas células (9).

El VEGF es una glucoproteína básica homodimérica que tiene una gran afinidad de unión a la heparina, su peso molecular es de 45,000 daltons (10). El VEGF₁₆₅ es la principal isoforma del VEGF, otras isoformas del VEGF son menos comunes y presentan características diferentes lo que repercute en su afinidad hacia la heparina y por consiguiente afecta su biodisponibilidad (11) y bioactividad (12). Las acciones biológicas del VEGF incluyen la de ser un potente mitógeno para las células endoteliales micro- y macrovasculares que derivan de las arterias, venas y linfáticos, pero está exento de efectos sobre la actividad mitogénica para otros tipos celulares (13), de tal forma que la denominación de VEGF fue propuesta con la finalidad de enfatizar acerca de su acción celular específica (14).

El VEGF promueve la angiogénesis induciendo una confluencia microvascular de las células endoteliales para posteriormente invadir las fibras de colágena y formar estructuras semejantes a los capilares (15). Igualmente, el VEGF induce la expresión de proteasas del tipo de la uroquinasa (u), activadores tisulares del tipo del plasminógeno (PA) e inhibidor del plasminógeno (PAI-1) en células endoteliales microvasculares. Mas aún, el VEGF incrementa la expresión de las colagenasas intersticiales denominadas metaloproteinasas (MMP), lo que contribuye a aumentar la capacidad invasora de las células endoteliales y las células tumorales (16-17).

La coinducción del PA y MMP por el VEGF facilita la migración y formación de los vasos sanguíneos a partir de las células endoteliales. Otros estudios han señalado que el VEGF promueve la expresión del receptor de uroquinasa (uPAR) en células vasculares endoteliales (18). Considerando que el sistema PA-plasmina y en particular la interacción de uPA con uPAR es un elemento importante en la cadena de los procesos celulares que median la invasión celular y la remodelación de los tejidos (19), estos hallazgos son consistentes con las actividades proangiogénicas del VEGF. El VEGF también es conocido como factor de permeabilidad vascular (PDF) debido a su capacidad de inducir extravasación vascular en la piel del cobayo (20). Ha sido propuesto que un incremento en la permeabilidad de la microvasculatura es un paso crucial en la angiogénesis asociada con tumores y heridas (21). En el CM el VEGF se produce en respuesta a algunos factores entre los que destacan la hipoxia y las hormonas esteroideas (22-23).

Estudios de hibridación in situ han demostrado que el VEGF mRNA está presente en los tumores de mama (24-26). Más aún, el crecimiento de los tumores cancerosos de la mama y sus metástasis son dependientes tanto de las hormonas como de la angiogénesis, siendo el VEGF un mediador de esta última (27), de tal forma que se le considera como un factor pronóstico en el desarrollo y evolución del CM (28-31). Las concentraciones de VEGF en el suero se correlacionan con sus concentraciones plasmáticas (32), con el VEGF intratumoral (33) con la densidad de la microvasculatura (MVD) tumoral (34), la etapa de la enfermedad (35), la progresión de la misma (36) y la formación de metástasis (27, 37).

Cuando se comparó el efecto de la cirugía de mama sobre las concentraciones de VEGF en 3 grupos de pacientes, se encontró que las concentraciones fueron mayores en las sometidas a mamoplastía que en aquellas a las que se les realizó cirugía reconstructiva por mastectomías previas y, estas últimas tuvieron mayores concentraciones de VEGF que las que tuvieron CM (38). Existen tres estudios que han tratado de evaluar el mejor momento para la realización del tratamiento quirúrgico en el CM de acuerdo a la etapa del ciclo menstrual de las mujeres premenopáusicas sometidas a cirugía, los dos mas grandes se basaron en la sobrevivencia de las pacientes después de someterlas a un seguimiento de 10 y 20 años respectivamente.

Encontrándose en el primer caso que la etapa proliferativa del ciclo menstrual considerada entre los 3-12 días después de la menstruación se asoció con una disminución en los indicadores de sobrevida, período libre de enfermedad y recurrencia que el grupo de mujeres operadas durante la fase secretora del ciclo menstrual considerada entre los 13-32 días postmenstruación, no obstante al analizar ambos grupos se apreció que las pacientes operadas durante la fase folicular tuvieron un mayor número de ganglios afectados por el cáncer previamente a la cirugía que los del otro grupo (39).

El segundo gran estudio incluyó mujeres con ganglios positivos e igualmente analizó la sobrevida y el período libre de la enfermedad, concluyendo que las pacientes operadas durante la fase secretora tenían mejor pronóstico que las del grupo de la fase proliferativa (40). Sin embargo, ambos estudios fueron retrospectivos y en ningún caso se exploró la angiogénesis per se. El tercer estudio analizó las concentraciones séricas de VEGF en mujeres sanas a lo largo del ciclo menstrual en diferentes días, reportando que el VEGF sérico es menor durante la fase secretora que durante la proliferativa, no obstante el estudio incluyó solo a mujeres sanas y la muestra fue de tan solo 14 pacientes (41).

Al determinarse las concentraciones de VEGF en el tejido normal de la mama *in situ* a través de microdiálisis, se encontró que las concentraciones de VEGF fueron mayores durante la fase secretora que durante la fase proliferativa, mientras que las mediciones en el plasma no tuvieron variaciones a lo largo de todo el ciclo (42).

Finalmente, al determinarse las concentraciones de VEGF en el suero sanguíneo durante el ciclo menstrual de 33 mujeres sanas con ciclos menstruales regulares, se encontró que el VEGF se incrementa el día de la ovulación coincidiendo con la elevación de la LH y sufre un segundo incremento 9 días después de la ovulación (43) lo que coincide con cambios en los flujos sanguíneos uterino y ovárico (44).

JUSTIFICACIÓN

El CM significa un creciente y grave problema de salud pública que a pesar de los avances en su detección y tratamiento, poco ha logrado modificar su alta letalidad. La angiogénesis es un evento que independiente a los mecanismos fisiológicos de reparación tisular, se ocasiona principalmente por influencia de la hipoxia y las hormonas esteroideas, y es un fenómeno indispensable en el desarrollo y evolución de las neoplasias como el CM. El VEGF se considera un factor pronóstico en el desarrollo y evolución del CM. Existe poca información acerca de las concentraciones séricas del VEGF durante el ciclo menstrual y no existen trabajos que hayan evaluado el VEGF en mujeres premenopáusicas con CM al momento de ser sometidas a tratamiento quirúrgico. Evaluar la angiogénesis bajo dichas condiciones podría resultar de utilidad para encontrar el mejor momento del ciclo menstrual para realizar el tratamiento quirúrgico y con ello ofrecer a las pacientes afectadas por CM una menor progresión de la enfermedad, mayor período libre de enfermedad y por consiguiente una mayor sobrevida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Evidencias realizadas tanto en estudios clínicos como de laboratorio señalan que el estado hormonal influye en la angiogénesis y que los progestágenos incrementan el riesgo para el desarrollo de CM. Existe discrepancia acerca de si el efecto de los estrógenos ó de la progesterona es mayor durante los procesos de angiogénesis. El CM requiere necesaria e indispensablemente de la angiogénesis para desarrollarse. Se desconoce la relación que existe entre el estado hormonal de las mujeres premenopáusicas con CM de acuerdo a la etapa del ciclo menstrual en que son sometidas a tratamiento quirúrgico con respecto a los niveles séricos y tisulares de VEGF (angiogénesis). Por lo que surge la pregunta: ¿Se modificará la angiogénesis -evaluada a través de la medición de VEGF en el suero y/o los tejidos tumorales- por efecto de la fase del ciclo menstrual, en las mujeres premenopáusicas con CM sometidas a tratamiento quirúrgico?.

OBJETIVO GENERAL

Comparar las concentraciones séricas y tumorales del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) de acuerdo a la fase del ciclo menstrual de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama sometidas a tratamiento quirúrgico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Comparar las correlaciones entre las concentraciones séricas de VEGF y VEGF tisular durante la fase secretora y durante la fase proliferativa del ciclo menstrual de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama sometidas a tratamiento quirúrgico.
- 2.- Comparar las correlaciones entre las diferentes variables de estudio durante la fase secretora y durante la fase proliferativa en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama.

HIPOTESIS GENERAL

Las concentraciones séricas y tisulares de VEGF son mayores durante la fase secretora que durante la fase proliferativa del ciclo menstrual de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama sometidas a tratamiento quirúrgico.

HIPOTESIS ESPECÍFICAS

1.- Existe correlación entre las concentraciones séricas de VEGF y VEGF tisular durante la fase secretora más no así durante la fase proliferativa del ciclo menstrual de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama sometidas a tratamiento quirúrgico.

2.- Existe correlación entre las concentraciones séricas de VEGF y/o VEGF tisular con las diferentes variables de estudio durante la fase secretora más no así durante la fase proliferativa del ciclo menstrual de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama sometidas a tratamiento quirúrgico.

METODOLOGÍA

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, comparativo y transversal que incluyó a 41 mujeres que cumplieron con los criterios de selección y que fueron asignadas a cada uno de 2 grupos de acuerdo a las características de sus ciclos menstruales, al primer grupo (n=26) se le denominó de fase proliferativa cuando la intervención quirúrgica se realizó después de la menstruación y las concentraciones séricas de P4 no fueron detectables. Al segundo grupo se le nombró de fase secretora (n=15) cuando se calculó que la ovulación ya se había presentado pero aún no se presentaba la menstruación al momento de la intervención quirúrgica y las cifras de P4 en el suero sanguíneo fueron detectables (> 1 ng/mL). En ambos grupos de pacientes se tomaron muestras sanguíneas de la vena antecubital el mismo día de la cirugía pero antes de llevarse a cabo. Todas las muestras sanguíneas fueron centrifugadas y el suero obtenido se separó en 2 alícuotas que se congelaron a -20° C hasta el momento de su procesamiento. La primera alícuota se utilizó para determinar las concentraciones séricas de FSH, LH, E2, P4 y PRL mediante quimioluminiscencia utilizando estuches comerciales (IMMULITE® 2000, SIEMENS) y la otra para determinar el VEGF mediante pruebas de ELISA utilizando estuches comerciales (Quantikine ® Human VEGF Immunoassay, R&D Systems), los resultados de VEGF se expresaron en pg/mL. Los estudios hormonales fueron realizados en el Laboratorio Clínico y las mediciones de VEGF en el Laboratorio “E” de la UIM en Medicina Reproductiva de la UMAE en Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”. Los tumores extraídos fueron procesados de la manera habitual por el Servicio de Anatómo-Patología de la UMAE en Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” y una vez realizado el diagnóstico histopatológico, se seleccionó una laminilla por cada paciente y bajo visualización con microscopía óptica 40X se marcaron 3 puntos en cada una de las laminillas con tres colores diferentes, señalando las zonas de mayor presencia de vasos sanguíneos. Acto seguido, se identificaron los bloques de parafina que contenían los tumores de cada una de las pacientes mencionadas y junto con las laminillas marcadas fueron enviados a la UIM en Inmunología e Infectología ubicada en el Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" de la UMAE Hospital General del CMN “La Raza”, para la realización de la técnica de microarreglos de tejido que se construyó con el microarreglador

semiautomático (ATA-100) de Chemicon ®. En estos tejidos se realizó la *medición morfométrica* de la intensidad del VEGF en el carcinoma de la mama mediante inmunohistoquímica, determinándose el porcentaje de la neoplasia que presentaba tinción positiva y su grado (leve, moderada e intensa) a los que se asignó arbitrariamente un valor de 1 para la tinción leve, 2 para la tinción moderada y 3 para la intensa, el producto resultante de la multiplicación del porcentaje de la neoplasia que presentaba tinción positiva y el grado de tinción se denominó **expresión tisular del VEGF**. La **medición densitométrica del VEGF tisular** se realizó mediante la toma de tres fotografías de cada “spot”, que fueron analizadas y cuantificadas mediante el software Imagen-Pro Plus de Media Cybernetics ®, obteniéndose un valor promedio de cada muestra tumoral.

Se utilizaron pruebas estadísticas inferenciales no paramétricas como la prueba de comparación para dos grupos independientes U de Mann-Whitney que fue utilizada para comparar las diferentes variables del grupo de mujeres que se encontraron en la fase proliferativa contra aquellas que se encontraron en la fase secretora, y la prueba de correlación para variables cuantitativas de Spearman que se utilizó para contrastar las concentraciones séricas de VEGF y hormonas contra la **expresión tisular del VEGF** y la **medición densitométrica del VEGF tisular** (46).

Grupos de estudio y criterios de selección

Grupo problema

Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes con cáncer de mama.
- 2.- Edades a partir de los 20 años hasta antes de la menopausia
- 3.- Presencia de menstruaciones
- 4.- Fase proliferativa (grupo 1) y fase secretora (grupo 2)

Criterios de no inclusión:

- 1- Enfermedades de la colágena
- 2- Neoplasias concomitantes

Criterios de eliminación:

- 1- Falta de adherencia al estudio
- 2- Pérdida del seguimiento

Criterios operativos

Se denominó CM a las neoplasias malignas de estirpe epitelial originadas del epitelio de la unidad túbulo-lobulillar terminal de la mama.

Variables confusoras:

- 1.- Tipo de cirugía
- 2.- Estirpe histológica del tumor
- 3.- Etapa de la enfermedad

Recursos e infraestructura: Se utilizó la infraestructura de los Servicios de Oncología Mamaria, Anatomía Patológica, Laboratorio Clínico y del Laboratorio “E” de la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”. Adicionalmente se contó con un financiamiento otorgado por el FOFOI-FIS 2004/059 y 2005/1/I/181 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Aspectos éticos: El presente estudio cumplió estuvo apegado a las normas éticas internacionales y nacionales vigentes y fue evaluado por la Comisión Nacional de Investigación Científica a través de la Delegación de Investigación Médica 3 Suroeste del Instituto Mexicano del Seguro Social quien le otorgó el No. 2004-3606-0010.

RESULTADOS

Se incluyeron para el análisis a 41 mujeres premenopáusicas con carcinoma de mama de las cuales 26 se encontraron en fase proliferativa y 15 en fase secretora.. Al comparar las **variables clínicas** como la edad cronológica, edad de la menarca, número de embarazos, número de partos, número de cesáreas y número de abortos de las mujeres premenopáusicas con carcinoma de mama de acuerdo a la fase del ciclo menstrual en que se dividieron con motivo del estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas (tabla 1).

De acuerdo a la **fase del ciclo menstrual** se encontró que en las 26 mujeres que se encontraron en fase proliferativa y las 15 que estaban en fase secretora, se pudo constatar su respectiva condición tanto al interrogatorio como con la demostración de las concentraciones séricas de progesterona, siendo nulas para la fase proliferativa y detectables (>1 ng/ml) durante la fase secretora (tabla 2).

Al comparar las variables de estudio (VEGF sérico, estradiol, progesterona, análisis morfométrico y análisis densitométrico –estos dos últimos como representación del VEGF tisular-) entre las dos fases del ciclo menstrual de las mujeres con tumores con carcinoma de mama **independientemente** del tipo histológico, solamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones séricas de progesterona, más no fue así al comparar el resto de las variables de estudio en las que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 2). En referencia a las comparaciones de las variables de estudio de acuerdo a la **fase del ciclo menstrual** de las mujeres con **tumores ductales sin patrón específico** de carcinoma de mama, se encontró que no existieron diferencias entre la fase proliferativa y la fase secretora de las mujeres premenopáusicas con carcinoma de mama, situación semejante a la descrita en el párrafo anterior (tabla 3). Cuando se compararon las variables de estudio de acuerdo al diferente **tipo histológico** del carcinoma de mama **sin importar la fase** del ciclo menstrual, se apreció que 34 mujeres tuvieron carcinoma de mama de tipo ductal sin patrón específico, 3 tuvieron carcinoma de mama de tipo ductal con patrón específico y 4 tuvieron carcinoma de mama de tipo lobulillar. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los distintos tipos de carcinoma de mama (tabla 4).

De acuerdo al **grado histológico** de los tumores ductales sin patrón específico -que fueron los más numerosos-, 17 mujeres tuvieron un grado histológico 3, 14 mujeres tuvieron un grado histológico 2 y 3 mujeres premenopáusicas tuvieron un grado histológico 1.

Al establecer los coeficientes de correlación entre las diferentes variables de estudio de los **tumores ductales** de carcinoma de mama en la **fase proliferativa** del ciclo menstrual, se encontró una correlación negativa entre las concentraciones séricas del VEGF y el estradiol, misma que resultó estadísticamente significativa. También se encontró una correlación positiva altamente significativa al comparar el grado histológico con la escala de Scarff-Bloom-Richardson (tabla 5). Al establecer los coeficientes de correlación entre las diferentes variables de estudio de los **tumores ductales** de carcinoma de mama en la **fase secretora** del ciclo menstrual se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre las concentraciones séricas de progesterona y el análisis densitométrico. También se encontró una correlación positiva altamente significativa al comparar el grado histológico con la escala de Scarff-Bloom-Richardson, al igual que para la fase proliferativa, (tabla 6).

DISCUSION

En el presente estudio se buscó identificar alguna diferencia sérica o tisular que relacionada con la fase del ciclo menstrual pudiera sugerir el incremento en la formación de vasos sanguíneos como consecuencia de un diferente ambiente hormonal en mujeres premenopáusicas con CM, toda vez que las mujeres que se incluyeron en este estudio presentaban una función ovárica conservada. A pesar de las suficientes evidencias científicas tanto *in vivo* como *in vitro*, los hallazgos obtenidos no pudieron demostrar el propósito buscado.

Existen algunas posibles explicaciones para ello, mientras que las diferencias conocidas en cuanto a la variación de las concentraciones séricas del VEGF de acuerdo a la fase del ciclo se identificaron en mujeres sanas (cita), en este estudio todas las pacientes adolecieron de dicha condición puesto que presentaron CM. Si se considera que las concentraciones séricas de VEGF encontradas en las pacientes participantes de este estudio fueron más elevadas que las reportadas en aquellas mujeres que no tuvieron CM (cita), se podría inferir que la condición neoplásica *per se* es un evento biológico suficientemente capaz de modificar los procesos angiogénicos sin importar la influencia hormonal variable que se presenta a lo largo del ciclo ovárico, de tal forma que el ambiente hormonal endógeno pierda importancia como causa directa relacionada con la evolución de la neoplasia o en su defecto no juegue un papel fundamental en la evolución de la neoplasia.

Ciertamente esta explicación deberá ser explorada de una forma más estrecha al evaluar los receptores hormonales a nivel tisular. Este aspecto no fue considerado en este estudio y por lo mismo deja un vacío en el mismo que no permite determinar si la ausencia de diferencias en las concentraciones de VEGF de acuerdo a las diferentes fases del ciclo menstrual sea un aspecto contundente o bien que existiera una expresión epigenética distinta que condicionara una distinta expresión tisular de receptores hormonales a estrógenos (RE) y/o progesterona (RP) entre las diferentes fases del ciclo y por consiguiente, no se haya encontrado un estado de formación de vasos sanguíneos diferente a la señalada.

Otra posible explicación sería que los tumores estudiados hayan tenido un comportamiento distinto al señalado para las líneas celulares dependientes de progesterona que han sido descritas y que fueron motivo del sustento de este trabajo. En este aspecto cabría hacer la consideración de que deberá medirse la expresión de los receptores hormonales para progesterona de tipo A y B para lograr con ello identificar las características de las clonas celulares y secundariamente buscar contrastar la diferencia buscada entre las diferentes fases del ciclo menstrual de mujeres premenopáusicas con CM pero en tumores que expresen RP A ó RP B ó ambos y compararlos con los tumores que no ofrezcan dicha expresión. Una explicación adicional ante los resultados obtenidos se puede desprender de la misma técnica de los microarreglos de tejidos y la inmunohistoquímica acompañante, ya que a pesar de ser una técnica que en algunos lugares constituye una herramienta cotidiana para los estudios histopatológicos, en nuestro medio aún no ha logrado llegar a ese punto. Ello explicaría la ausencia de correlaciones entre el análisis morfométrico y el análisis densitométrico entre ambas fases del ciclo menstrual, y da motivo para realizar la medición tisular de algún otro marcador relacionado con la presencia y/o cantidad de vasos sanguíneos en los tumores como es el caso de CD-34 e incluso la repetición de la determinación de VEGF en el microarreglo de tejido. Una explicación adicional guarda relación con el día del ciclo menstrual en que se colectaron las muestras sanguíneas y los tejidos fueron obtenidos, ya que si bien es cierto que las pacientes estuvieron ubicadas en alguna de las dos fases del ciclo menstrual, el no contar con un seguimiento diario a lo largo de todo el ciclo menstrual previo a su intervención quirúrgica, desprende la posibilidad de que las fluctuaciones en los niveles hormonales pudieran haber enmascarado una diferencia real que no pudo ser demostrada como consecuencia de dichas variaciones.

Otra posible explicación puede ser consecuencia de que los tumores exhibieron tipos histológicos distintos al igual que grados histológicos diferentes de tal manera esta variación pudo haber condicionado la no obtención de los resultados esperados, en este aspecto deberá considerarse en un futuro que los criterios de selección de las muestras estudiadas deberán someterse a un mayor rigor metodológico con el propósito de demostrar las hipótesis planteadas en este estudio.

A pesar de las enormes expectativas que se tenían para obtener los resultados supuestos y del uso no restringido de recursos humanos, técnicos y económicos para desarrollar la presente investigación, los resultados no fueron acordes con lo esperado. Esta situación motiva a explorar de manera más detallada dicha línea de investigación en aras de poder encontrar algún aspecto útil que aplicado a una población selecta con CM brinde a esas pacientes alguna ventaja en la evolución y/o sobrevida relacionada con esta grave enfermedad neoplásica, cuyo comportamiento en los últimos tiempos refleja un carácter epidémico.

CONCLUSIONES

- 1.- Las concentraciones séricas de VEGF son similares en la fase proliferativa y en la fase secretora del ciclo menstrual de las mujeres premenopáusicas con CM..
- 2.- Las concentraciones tumorales de VEGF son similares en la fase proliferativa y en la fase secretora del ciclo menstrual de las mujeres premenopáusicas con CM..
- 3.- No existen correlaciones entre el VEGF sérico y el VEGF tumoral en las mujeres premenopáusicas con CM, independientemente de la fase del ciclo menstrual en que se sometieron a tratamiento quirúrgico.
- 4.- El carcinoma ductal sin patrón específico fue la neoplasia maligna más común (83%) en las mujeres premenopáusicas con CM, seguida del carcinoma lobulillar (10%) y del carcinoma ductal con patrón específico (7%).
- 5.- Las características clínicas como la edad cronológica, edad de la menarca, número de embarazos, número de partos, número de cesáreas y número de abortos no difirieron entre las diferentes fases del ciclo menstrual de las mujeres premenopáusicas con CM que se sometieron a tratamiento quirúrgico.
- 6.- La angiogénesis no es un evento condicionado por el estímulo hormonal en la mujer premenopáusica con CM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guinee VF. Historia natural, epidemiología, genética y síndromes en relación con el cáncer de mama, en: Bland KI, Copeland III EM. La Mama. 2ª ed. Argentina, Panamericana 2000:345-357.
2. Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer: Review and metaanalysis. *Cancer* 1990;66:2253-2263.
3. RosenbergL, Palmer JR, Rao RS, et al: Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol Rev* 1993;15:133-144.
4. Brinton LA, Daling JR, Liff JM, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:827-835.
5. White E, Malone KE, Weiss NS, et al. Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:505-514.
6. Rookus MA, van Leuwen FE. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *Lancet* 1994;344:844-851.
7. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MC, Cushing-Haugen KL, Dalin JR. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003;289:3254-3263
8. Hyder SM, Murthy L, Stancel GM. Progestin regulation of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1998;58:392-395
9. Wu J, Richer J, Horwitz KB, Hyder SM. Progestin-dependent induction of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells: preferential regulation by progesterone receptor. *Cancer Res* 2004;64:2238-2244
10. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992;13:18-32.
11. Houck KA, Leung DW, Rowland AM, Winer J, Ferrara N. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem* 1992;267:26031-7.
12. Park JE, Keller G-A, Ferrara N. The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of ECM-bound VEGF. *Mol Biol Cell* 1993;4:1317-26.

13. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-8.
14. Leung DW, Cachianes G, Kuang W-J, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-9.
15. Pepper MS; Ferrara N, Orci L, Montesano R. Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;189:824-31.
16. Kalebic T, Garbisa S, Glaser B, Liotta LA. Basement membrane collagen: degradation by migrating endothelial cells. *Science* 1983;221:281-283.
17. Liotta LA, Trygvasson K, Garbisa S, Hart I, Foltz CM, Shafie S. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 1980;284:67-68.
18. Mandriota S, Montesano R, Orci L, Seghezzi G, Vasalli J-D, Ferrara N, Mignatti P, Pepper MS. Vascular endothelial growth factor increases urokinase receptor expression in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1995;270:9709-16).
19. Mignatti P, Tsuboi R, Robbins E, Rifkin DB. In vitro angiogenesis on the human amniotic membrane: requirement for basic fibroblast growth factor-induced proteinases. *J Cell Biol* 1989;108:671-82.
20. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-5.
21. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarity between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986;315:1650-8.
22. Coradini D, Pellizzaro C, Speranza A, Daidone MG. Hypoxia and estrogen receptor profile influence the responsiveness of human breast cancer cells to estradiol and antiestrogens. *Cel Mol Life Sci* 2004;61:76-82.
23. Ruohola JK, Valve EM, Karkkainen MJ, Joukov V, Alitalo K, Harkonen PL. Vascular endothelial growth factors are differentially regulated by steroid hormones and antiestrogens in breast cancer cells. *Mol Cel Endocrinol* 1999;149:29-40.

24. Viglietto G, Romano A, Maglione D, Rambaldi M, Paoletti I, Lago CT, Califano D, Monaco C, Mineo A, Santelli G, Manzo G, Botti G, Chiappetta G, Persico MG. Neovascularization in human germ cells tumors correlates with a marked increase in the expression of vascular endothelial growth factor but not placenta growth factor. *Oncogene* 1996;13:577-87.
25. Brown LF, Berse B, Jackman RW, Guidi AJ, Dvorak HF, Senger DR, Connolly JL, Schnitt SJ. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol* 1995;26:86-91.
26. Yoshiji H, Gomez DE, Shibuya M, Thorgeirsson UP. Expression of vascular endothelial growth factor, its receptors, and other angiogenic factors in breast cancer. *Cancer Res* 1996;56:2013-2016.
27. Atiqur RM, Toi M. Antiangiogenesis therapy in breast cancer. *Biomed&Pharm* 2003;57:463-470.
28. Manders P, Beex LV, Tjan-Heijnen VC, Geurts-Moespot J, Van Thiernoven TH, Foekens JA, Sep CG. The prognostic value of vascular endothelial growth factor in 574 node-negative breast cancer patients who did not receive adjuvant systemic therapy. *BJC* 2002;87:772-778.
29. Linderholm BK, Lindh B, Beckman L, Erlanson M, Edin K, Travelin B, Bergh J, Grankvist K, Henriksson R. Prognostic correlation of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in breast cancer in vivo. 2003;63:8742-8748.
30. Ludovini V, Sidoni A, Pistola L, Belleza G, De Angelis V, Gori S, Mosconi AM, Bisagni G, Cherubini R, Bian AR, Rodino C, Sabbatini R, Mazzochi B, Bucciarelli E, Tonato M, Colozza M. Evaluation of the prognostic role of vascular endothelial growth factor and microvessel density in stages I and II breast cancer patients. *Br Cancer Res Treat* 2003;81:159-68.
31. Kushlinski NE, Gershtein ES. Role of vascular endothelial growth factor during breast cancer. *Bull Exp Biol Med* 2002;133:521-528.
32. McIlheny C, George WD, Doughty JC. A comparison of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor during the menstrual cycle in healthy female volunteers. *BJC* 2002;132:2307-2311.

33. Gershtein ES, Scherbakov AM, Alieva SK, Anurova OA, Laktionor KP, Kushlinskii NE. Vascular endothelial growth factor in tumor tissue and blood serum from patients with breast cancer. *Bull Exp Biol Med* 2003;135:85-88.
34. Lantzsch T, Hefler L, Krause U, Kehl A, Goepel C, Koelbl H, Dunst J, Lampe D. The correlation between immunohistochemically-detected markers of angiogenesis and serum vascular endothelial growth factor in patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2002;22:1925-1928.
35. Li J, Song ST, Jiang ZF, Liu XQ, Yan LD. Significance of microvascular density and vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Chin J Oncol* 2003;25:145-148.
36. Yamamoto Y, Toi M, Kondo S, Matsumoto T, Suzuki H, Kitamura M, Tsuruta K, Taniguchi T, Okamoto A, Mori T, Yoshida M, Ikeda T, Tominaga T. Concentrations of vascular endothelial growth factor in the sera of normol controls and cancer patients. *Clin Cancer Res* 1996;2:821-826.
37. Nishimura R, Nagao K, Miyayama H, Matsuda M, Baba K, Yamashita H, Fukuda M. Higher plasma vascular endothelial growth factor levels correlate with menopause, overexpression of p53, and recurrence of breast cancer. *Br Cancer* 2003;88:2695-2698.
38. Hormbrey E, Han C, Roberts A, McGrouther DA, Harris AL. The relationship of human wound vascular endothelial growth factor (VEGF) after breast cancer surgery to circulating VEGF and angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2003;9:4332-4339.
39. Badwe RA, Gregory WM, Chaudary MA, Richards MA, Bentley AE, Rubens RD, Fentiman IS. Timing of surgery during menstrual cycle and survival of premenopausal women with operable breast cancer. *Lancet* 1991;337:1261-1264.
40. Veronesi U, Luini A, Mariani L, Del Vecchio M, Alvez D, Andreoli C, Giacobone A, Merson M, Pacetti G, Raselli R, Saccozzi R. Effect of menstrual phase on surgical treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:1544-1546.
41. Heer K, Kumar H, Speirs V, Greenman J, Drew PJ, Fox JN, Carleton PJ, Monson JRT, Kerin MJ. Vascular endothelial growth factor in premenopausal women –indicator of the best time for breast cancer surgery?. *BJC* 1998;78:1203-1207.
42. Dabrosin C. Variability of vascular endothelial growth factor in normal human breast tissue in vivo during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2695-2698.

43. Malamitsi-Puchner A, Sarandakou A, Tziotis J, Stavreus-Evers A, Tzonou A, Britt-Marie L. Circulating angiogenic factors during periovulation and the luteal phase of normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2004;81:1322-1327.
44. Agrawal R, Conway GS, Sladkevicius P, Payne NN, Bekir J, Campbell S, et al. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in the normal menstrual cycle: association with changes in ovarian and uterine Doppler blood flow. *Clin Endocrinol* 1999;50:101-6.
45. R&D Systems. Quantikine® Human VEGF. 2000:2-15.
46. Siegel S. Estadística no paramétrica. México: Trillas, 1990.

TABLAS

Tabla 1

Comparaciones de las variables clínicas de acuerdo a la fase del ciclo menstrual de las mujeres con tumores con carcinoma de mama **independientemente** del tipo histológico.

Variables clínicas	Fases del ciclo menstrual		
	Proliferativa (n=26)	Secretora (n=15)	Valor P
Edad	37(31-51)	40.5(33-42)	<0.547
Menarca	12(10-15)	13(11-15)	<0.091
No. de embarazos	2(0-4)	3(0-4)	<0.134
No. de partos	0(0-3)	2(0-2)	<0.111
No. de cesáreas	1(0-1)	2(0-2)	<0.817
No. de abortos	0(0-3)	0(0-2)	<0.746

U Mann-Whitney

Tabla 2

Comparaciones de las variables de estudio de acuerdo a la fase del ciclo menstrual de las mujeres con tumores con carcinoma de mama **independientemente** del tipo histológico.

Variables de estudio	Fases del ciclo menstrual		
	Proliferativa (n=26)	Secretora (n=15)	Valor P
VEGF sérico	309(72-1212)	356(48-1491)	<0.588
Estradiol	45(0-182)	79(0-190)	<0.095
Progesterona	0	7(2-19)	< 0.001
Análisis morfométrico	90(0-120)	90(0-150)	<0.288
Análisis densitométrico	56250(23505-90901)	58425(27788-91744)	<0.432

U Mann-Whitney

Tabla 3

Comparaciones de las variables de estudio de acuerdo a la **fase del ciclo menstrual** de mujeres con **tumores DUCTALES** sin patrón específico de carcinoma de mama.

Variables de estudio	Fases del ciclo menstrual		
	Proliferativa (n=22)	Secretora (n=12)	Valor P
VEGF sérico	309(72-1212)	427(48-1491)	<0.801
Estradiol	47.5(0-182)	60(0-130)	<0.758
Progesterona	0	5.5(2-16)	< 0.001
Análisis morfométrico	90(0-120)	95(70-150)	<0.238
Análisis densitométrico	58593(23505-85882)	58245(27788-91744)	<0.665

U Mann-Whitney

Tabla 4

Comparaciones de las variables de estudio de acuerdo al **tipo histológico** del carcinoma de mama **sin importar la fase** del ciclo menstrual.

	Ductales		Lobulillares	Valor P
	Sin patrón específico (n=34)	Con patrón específico (n=3)	(n=4)	
VEGF sérico	343.5(48-1491)	223(133-226)	337.5(313-466)	<0.248
Estradiol	47.5(0-182)	46(0-190)	56.5(0-118)	<0.987
Progesterona	0 (0-16)	0(0-19)	5(0-12)	<0.612
Análisis morfo-métrico	90(0-150)	5(0-95)	90(20-120)	<0.238
Análisis densitométrico	58252(23505-91744)	54420(51401-79157)	64407(34577-90901)	<0.723

Kruskal-Wallis

Tabla 5

Coefficientes de correlación en la **fase proliferativa** del ciclo menstrual de mujeres con **tumores ductales** de carcinoma de mama.

Variables de estudio		VEGF	Estradiol	Grado histológico	Scarff-Bloom-Richardson	Análisis morfo-métrico	Análisis densito-métrico
VEGF	Coefficiente de correlación		-.591	-.107	-.143	.022	-.007
	Valor P		.029	.715	.625	.940	.982
Estradiol	Coefficiente de correlación			.286	.303	.055	.024
	Valor P			.321	.292	.851	.935
Grado histológico	Coefficiente de correlación				.904	-.108	-.286
	Valor P				.001	.713	.321
Scarff-Bloom-Richardson	Coefficiente de correlación					-.093	-.358
	Valor P					.752	.208
Análisis morfo-métrico	Coefficiente de correlación						.148
	Valor P						.613

Coefficiente de correlación de Spearman

Tabla 6

Coefficientes de correlación de los **tumores ductales** del carcinoma de la mama en la **fase secretora** del ciclo menstrual.

		VEGF	Estradiol	Progesterona	Grado histológico	Scarff-Bloom-Richardson	Análisis morfo-métrico	Análisis densito-métrico
VEGF	Coeficiente de correlación		-.061	.122	-.462	-.576	.198	.103
	Valor P		.868	.736	.179	.081	.584	.777
Estradiol	Coeficiente de correlación			.215	.030	-.065	.022	.049
	Valor P			.551	.934	.858	.953	.894
Progesterona	Coeficiente de correlación				-.416	-.275	-.486	-.703
	Valor P				.232	.442	.154	.023
Grado histológico	Coeficiente de correlación					.924	.225	.462
	Valor P					.001	.532	.179
Scarff-Bloom-Richardson	Coeficiente de correlación						.211	.242
	Valor P						.558	.501
Análisis morfo-métrico	Coeficiente de correlación							-.340
	Valor P							.337

Coefficiente de correlación de Spearman

ANEXOS

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D. F., _____ de _____ de 20_____.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado **COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR DE ACUERDO A LA FASE DEL CICLO MENSTRUAL DE MUJERES PREMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA SOMETIDAS A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO** registrado ante la Delegación de Investigación Médica 3 Suroeste con el número 2004-3606-0010. El objetivo de este estudio es: comparar las concentraciones séricas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) durante las fases del ciclo menstrual y después de la cirugía en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en proporcionar dos muestras sanguíneas de 6 ml c/u tomadas de la vena antecubital, en dos diferentes ocasiones. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: podría presentarse dolor momentáneo en el sitio de la toma de la muestra sanguínea; el beneficio radicaría en aportar elementos que podrían contribuir para el mejor conocimiento sobre el momento adecuado para la realización del tratamiento quirúrgico en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de no participar en el estudio sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto. El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, matrícula y firma del investigador principal

Testigo

Testigo

Anexo 2

SISTEMA DE CAPTACION DE LA INFORMACION.

Angiogénesis y fases del ciclo menstrual en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama

Grupo de asignación de la paciente:

Fase proliferativa días 1-13_____. Fase secretora días 14 a -1 _____.

Nombre _____

Número de afiliación _____ Fecha _____ Teléfono _____

Edad ___ años; menarca _____ años; ritmo _____ G ___ P ___ A ___ C ___.

FUM _____ Tiempo de evolución desde el último evento obstétrico _____(meses) (años);

Lactancia (si) (no) ¿cuánto tiempo?_____ (días) (semanas) (meses) *PPF actual* (si) (no)
¿Método actual? _____ ¿tiempo de uso? _____ (meses)(años)

¿*Hormonales actuales?* (si) (no); ¿*qué tipo?* (orales) (inyectables); describa _____

¿*Terapia hormonal de reemplazo?* (si) (no) (estrógenos) (estrog+progest) (solo progestinas) (otro) describa _____.

Diagnóstico preoperatorio _____ Citología _____ Mastografía _____

Biopsia _____. Otros _____.

Fecha de cirugía _____ Tipo de cirugía _____ Observaciones: _____.

Tipo histológico _____. Grado histológico (I) (II) (III)

Tamaño del tumor_____cms. Límites quirúrgicos (positivo)(negativo) distancia ____cms.

Permeación vascular (positiva) (negativa).Número de ganglios afectados _____.

Ruptura de la cápsula (si)(no)

Infiltración de la piel (positiva) (negativa).

Reporte histopatológico _____.

Fecha de toma de la **primera** muestra sanguínea _____

Día del ciclo en que fue tomada a partir del 1° día de la FUM _____.

Fecha de toma de la **segunda** muestra sanguínea _____

Día del ciclo en que fue tomada a partir del 1° día de la FUM _____

Tiempo transcurrido *a partir* de la cirugía _____ (días).

Tratamientos concomitantes previos a la cirugía, tipo, duración, dosis, etc. _____