



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE EDUCACION EN SALUD
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DE LA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO
OBSTETRICIA No. 4 "LUIS CASTELAZO AYALA"

***CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E
INMUNOHISTOQUÍMICA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN LA
UMAE EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA LUIS CASTELAZO AYALA
DURANTE EL PERIODO 2009-2010.***

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. ANLY ZAMIR ARRIAGA TOLENTINO.
*MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DEL CURSO
DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA*

Tutor de tesis

DR. FERNANDO E. MAINERO RATCHELOUS
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MAMARIA
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4 "LUIS CASTELAZO AYALA"

Asesor metodológico

DR. JUAN CARLOS MARTINEZ CHEQUER
JEFE DE INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No.4 "LUIS CASTELAZO AYALA"

Ciudad de México, D. F., Noviembre de 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.

AGRADECIMIENTOS

Este logro tan impórtate en mi vida profesional se lo debo primero que a nadie a Dios que me ha permitido llevar a cabo con éxito todos mis planes profesionales, agradezco a mis padres(ir y ar), a mi abuela(isi) y a mi esposo(Tavo) que supo esperar hasta el final, gracias mi vida te amo.

Gracias a mis compañeros, ahora amigos que en todo momento brindaron un apoyo incondicional e hicieron que las guardias fueran menos pesadas , gracias por esta familia mi guardia , la mejor guardia B (Aura, Marce, Yola, Bianquis, Rosqui, Felipu, Morenito, Urielito, Trujis)a mis maestros y a mi tan querido hospital por sus enseñanzas. Gracias.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD EN GINECO OBSTETRICIA
“LUIS CASTELAZO AYALA”

DR. OSCAR ARTURO MARTINEZ RODRIGUEZ
DIRECTOR.

DR. CARLOS EMIRO MORAN VILLOTA
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD.

DR. FERNANDO E. MAINERO RATCHELOUS
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MAMARIA

1.Datos del alumno (Autor)	1.Datos del alumno
<p>Apellido paterno</p> <p>Apellido Materno</p> <p>Nombres</p> <p>Teléfono</p> <p>Universidad</p> <p>Facultad o escuela</p> <p>Carrera</p> <p>No. de cuenta</p>	<p>Arriaga</p> <p>Tolentino</p> <p>Anly Zamir</p> <p>55 31 05 27 02</p> <p>Universidad Nacional Autónoma de México</p> <p>Facultad de Medicina</p> <p>Ginecología y Obstetricia</p> <p>508215513</p>
2.Datos del asesor	2.Datos del asesor
<p>Apellido paterno</p> <p>Apellido Materno</p> <p>Nombres</p>	<p>Mainero</p> <p>Ratchelous</p> <p>Fernando E.</p>
3.Datos de la tesis	3.Datos de la tesis
<p>Título</p> <p>No. de páginas</p> <p>Año</p>	<p>CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN LA UMAE EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA LUIS CASTELAZO AYALA DURANTE EL PERIODO 2009-2010.</p> <p>pendiente</p> <p>2011</p>

ÍNDICE

➤ Resumen	1
➤ Marco teórico	2-3
➤ Planteamiento del problema	4
➤ Justificación	5
➤ Objetivos	6
➤ Metodología	7-9
➤ Resultados	10
➤ Discusión	11
➤ Conclusiones	12
➤ Referencias bibliográficas	13-14
➤ Tablas	15-19
➤ Graficas	20-23
➤ Anexo	24-27

RESUMEN

INTRODUCCION: El cáncer de mama invasor es la neoplasia más común en la consulta en el IMSS desde el año 2004. Y la mayor incidencia ocurre en mujeres entre los 40 y 59 años. Cada institución tiene sus evaluaciones. Los factores predictivos son aquellos que ayudan en la selección de terapias apropiadas y predicen la respuesta a las mismas. La presencia de RE en el tumor es un predictor de la respuesta a la terapia endocrina al igual que la presencia de RP. Dado que la síntesis de RP es estrógeno dependiente, su presencia indica la capacidad de sintetizar productos bajo la regulación estrogénica y seguir teniendo respuesta endocrina.

OBJETIVO: Caracterizar desde el punto de vista clínico, histológico e inmunohistoquímica a las mujeres con cáncer de mama.

MATERIAL Y METODOS: Tipo de Estudio: observacional, retrospectivo, transversal y comparativo. Universo de trabajo: Mujeres con cáncer de mama con toma de estudios de inmunohistoquímica, para establecer presencia o ausencia de receptores. Los criterios de inclusión: mujeres a quienes se haya diagnosticado cáncer de mama y se cuente con estudios de inmunohistoquímica e histopatología. Criterios de exclusión: Paciente quien tenga diagnóstico de cáncer de mama que coexista con otra neoplasia, pacientes quienes tengan antecedentes de terapia hormonal de remplazo. Los Criterios de eliminación: Pacientes de quienes no se tenga completa la información y no sea posible la obtención de la misma por otra vía. Características del grupo experimental: Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en Gineco 4, con determinación de inmunohistoquímica en esta UMAE o por medio privado con reporte del mismo de manera escrita.

RESULTADOS: Se evaluaron 230 mujeres con cáncer de mama. Los receptores hormonales identificados en ellas las agruparon en ocho diferentes grupos de acuerdo a las combinaciones de los receptores. El grupo 2 que es considerado el de mejor pronóstico biológico fue el predominante, representando el 44.7 % del total de los casos con 103 pacientes, mientras que el grupo 7 que se considera el de peor pronóstico representó el 11.7% de los casos de cáncer de mama con 27 pacientes. Respecto al tipo histológico, el carcinoma ductal fue el tumor más frecuente seguido de los tumores mixtos y en tercer lugar se encontró al tumor lobulillar, el resto de los tumores comprendió el 8%. El grado histológico de diferenciación tumoral fue comparado entre los diferentes grupos de acuerdo a la expresión de sus receptores encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la expresión de los receptores entre los tumores bien diferenciados y poco diferenciados y entre estos últimos y los moderadamente diferenciados. Al comparar el grado de diferenciación histológica entre los grupos 2 y 7 se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos a expensas de observar una diferencia mayor al doble de tumores bien diferenciados y aproximadamente un tercio menor de tumores poco diferenciados en el grupo 2 que en el grupo 7 ($p < 0.015$),

CONCLUSION: El grado de diferenciación tumoral fue predominantemente bien diferenciado en los tumores con cáncer de mama con RE y RP positivos y HER2/NEU negativo. No existieron diferencias clínicas ni histopatológicas en la expresión de receptores tumorales entre los grupos de estudio restantes. Se deben realizar estudios de inmunohistoquímica a todas las mujeres afectadas con cáncer de mama, ya que sus resultados tienen importancia en su pronóstico y especialmente en la selección de su tratamiento.

MARCO TEORICO

El cáncer de mama invasor es la neoplasia más común en la consulta en el IMSS desde el año 2004. Y la mayor incidencia ocurre en mujeres entre los 40 y 59 años. Cada institución tiene sus evaluaciones. Y sus porcentajes globales en cuanto al grupo de pacientes. En cuanto a etapa clínica, tipo histológico y en cuanto a grupo de edad. En nuestra institución, el 66.1% corresponde a etapas tempranas. Sin embargo poco se sabe a cerca de inmunohistoquímica en cáncer de mama. El carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico es el más común con el 80% de los casos (1). Los factores pronóstico predicen la tasa de recurrencia a largo plazo, el tiempo medio de supervivencia y la respuesta al tratamiento. Durante muchos años, el estadio clínico de la enfermedad junto a una evaluación cuidadosa de parámetros morfológicos tales como tipo tumoral, tamaño, grado, presencia de invasión, permeación vascular y afectación de los ganglios linfáticos han sido esenciales para determinar el pronóstico y el tratamiento adecuado de las pacientes con cáncer de mama. El desarrollo de estudios moleculares ha permitido que otros factores, como la determinación de los receptores de estrógenos y progesterona, amplificación oncogénica, el índice de proliferación celular, y el análisis genético proporcionen información valiosa no solo para establecer el pronóstico del paciente, sino también para seleccionar la mejor modalidad terapéutica. Estos factores pronóstico son particularmente importantes en pacientes en estadio I o II, pacientes con ganglios linfáticos negativos, y más recientemente, en pacientes con carcinoma in situ (1-3).

En la última década, muchos nuevos marcadores han sido estudiados pero en la mayoría de los casos no existe consenso sobre su idoneidad por multitud de razones, y no se aplican o evalúan de rutina. Los factores predictivos son aquellos que ayudan en la selección de terapias apropiadas y predicen la respuesta a las mismas (2,3).

Receptores hormonales: En este sentido, existen receptores sobre un gran número de hormonas, siendo los más importantes los receptores de estrógeno (RE) y los receptores de progesterona (RP). Jensen en 1971 y McGuire en 1973 fueron los primeros en establecer la relación entre la presencia de receptores de estrógeno en el citosol del tejido mamario neoplásico y la respuesta a la manipulación hormonal. La presencia de RE en el tumor es un predictor de la respuesta a la terapia endocrina al igual que la presencia de RP. Dado que la síntesis de RP es estrógeno dependiente, su presencia indica la capacidad de sintetizar productos bajo la regulación estrogénica y seguir teniendo respuesta endocrina (4,5).

La determinación del número de núcleos positivos para receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) en biopsias de mama se ha convertido en una práctica de rutina en la evaluación de las pacientes con cáncer de mama. Existe una excelente correlación entre la positividad para RE y la respuesta a la terapia hormonal. Más de la mitad de los tumores RE (+) responden a terapia hormonal, en comparación con menos del 10% de los tumores RE (-). La presencia de ambos receptores (RE y RP) aumenta la posibilidad de respuesta a la terapia hormonal. Los tumores RE (+) son, además, generalmente mejor diferenciados. Multitud de estudios han confirmado que la supervivencia media y el periodo libre de enfermedad son mayores en pacientes con cánceres RE(+)/RP(+) (5,6). La mayoría de los casos RE (+) muestran una inmunexpresión uniforme y difusa de la

mayoría de las células tumorales. La tinción para RP (+) puede ser más heterogénea o focal. Son raros los casos RE (-) RP(+). El estatus de RE se correlaciona bien con el tipo morfológico de tumor, siendo las neoplasias bien diferenciadas RE(+). Los tumores RE(-) son con frecuencia pobremente diferenciados y de mayor grado nuclear (6-8). No hay un sistema consensuado para informar los resultados de la determinación de RE, por lo cual muchos casos de RE débilmente positivos son interpretados como negativo. Sin embargo, algunos estudios sugieren que incluso la sola presencia de una pequeña cantidad de células positivas es suficiente para predecir una buena respuesta al tratamiento hormonal. En 2010 se estableció una escala de medición cuantitativa denominada: Allred este sistema de puntuación se introdujo en varios hospitales universitarios en América del Norte para reducir al mínimo el número de casos dudosos y para ponerlos en cualquiera de los grupos positivo o negativo (8). Esta escala tiene en cuenta la proporción de células positivas (puntuación en una escala de 0-5) y la intensidad de la tinción (puntuación en una escala de 0-3).

Lo que permitiría obtener puntuaciones totales de 0 a 8. Un puntaje de 0 -2 es considerado como algo negativo, mientras que 3 o más como positivo (8,9).

Aunque debe considerarse que debido a la falta de consenso en cuanto a controles de calidad, técnica, anticuerpos y métodos de interpretación, se presentan problemas en la medición e interpretación de los receptores. Oncogenes y anti-oncogenes: El cáncer es una enfermedad causada en muchos casos por alteraciones o mutaciones de genes específicos. Estas mutaciones pueden ser adquiridas o heredadas en la línea germinal. Los genes HER2/NEU (c-erb B-2) y p53 son los dos examinados con más frecuencia en carcinomas de mama para proporcionar información pronóstica (10). HER2/NEU (c-erb B-2) es un gen que codifica una glicoproteína transmembrana de 185 Kilodaltons con una homología mayor al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se ha demostrado la amplificación de HER2/NEU en cáncer de mama y otros tumores. Slamon y col (4) fueron los primeros en describir que los carcinomas con amplificación del HER2/NEU tienen una tasa de recurrencia aumentada y un descenso en la supervivencia. Esa correlación no fue observada en pacientes con ganglios (-) (10-12).

Sin embargo se sabe que los tumores que sobreexpresan HER2/NEU metastatizan más rápidamente y tienen recurrencias más tempranas. Estos tumores pueden tener diferentes respuestas al tratamiento debido a: El exceso de HER2/NEU puede disminuir la función del receptor de estrógeno, lo cual puede conllevar resistencia al tamoxifeno. La cánceres de mama que sobreexpresan HER2/NEU pueden responder favorablemente a quimioterapia intensiva con adriamicina y herceptina (13,14)

Considerando, que los tumores malignos de mama son cada vez más frecuentes y se ignoran muchos aspectos importantes dentro de este tema como es el caso de la expresión de la expresión de las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímica en nuestro medio, ese fue el motivo para la realización del presente estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son las características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímica de las mujeres con cáncer de mama tratadas en la UMAE en Ginecología y Obstetricia No. 4, Luis Castelazo Ayala?

JUSTIFICACION.

El cáncer de mama es la neoplasia más común en la consulta del IMSS desde el 2004, se dice que uno de los factores pronósticos es la determinación de inmunohistoquímica ya que es un método valorativo del grado de diferenciación tumoral útil desde el punto de vista terapéutico. Se ha observado que las pacientes que los expresan responden mejor al tratamiento con tamoxifeno u otras formas de modulación hormonal que las que no los expresan. Se ha relacionado la expresión de receptores estrogénicos con un crecimiento lento del tumor y su diferente expresión en relación a los distintos grados histológicos combinados.

Por todo ello resulta importante conocer las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas en mujeres con cáncer de mama atendidas en nuestra UMAE.

OBJETIVOS

General: Caracterizar desde el punto de vista clínico, histológico e inmunohistoquímico a las mujeres con cáncer de mama.

Particulares:

Identificar la expresión de receptores hormonales en los diferentes tipos histopatológicos de mujeres con cáncer de mama.

Comparar la edad entre las diferentes características clínicas, histopatológicas, e inmunohistoquímica de mujeres en cáncer de mama.

Comparar el índice de masa corporal y la expresión inmunohistoquímica en mujeres con cáncer de mama.

METODOLOGIA

Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo.

Universo de trabajo

Mujeres con cáncer de mama con toma de estudios de inmunohistoquímica, para establecer presencia o ausencia de receptores en el periodo comprendido de agosto del 2009 a diciembre del 2010 y que hayan sido atendidas en el servicio de oncología mamaria del Hospital "Luis Castelazo Ayala".

Lugar de la Investigación: Servicio de Oncología Mamaria del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala" del IMSS.

Tamaño de la muestra: se incluyeron pacientes desde agosto del 2009 hasta diciembre del 2010, con cáncer de mama con reporte de inmunohistoquímica e histopatología.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión: Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama con estudios de inmunohistoquímica e histopatología. En el periodo comprendido de agosto del 2009 a diciembre del 2010 y que hayan sido atendidas en el servicio de oncología mamaria del Hospital "Luis Castelazo Ayala".

Criterios de exclusión: Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que coexistan con otra neoplasia.

Pacientes con antecedentes de terapia hormonal de remplazo.

Criterios de eliminación: Pacientes que no tuvieron completa la información y no fue posible la obtención de la misma por otra vía.

Especificación de las variables

Dependiente: Cáncer de mama.

Independiente: Caracterización clínica

Caracterización histopatológica

Caracterización inmunohistoquímica

Definición operacional de las variables

-Cáncer de mama: El cáncer de mama se definió para este estudio como la presencia de células cancerosas a partir de la etapa clínica microinvasor diagnosticada por gabinete: esto es por mastografía, ultrasonografía y con reporte histopatológico definitivo.

-Caracterización clínica: En este rubro se midió el índice de masa corporal como resultado del peso entre la talla al cuadrado, además se englobó la edad cronológica medida en años de las mujeres participantes.

-Caracterización histopatológica: Se consideró para este estudio:

a) El tipo histológico como el tipo de células dominantes referidas por el servicio de patología y estas pueden ser : ductal infiltrante, lobulillar infiltrante, medular, papilar, mucinoso, ductal in situ, otro.

b) Etapa clínica: La etapa del cáncer se refirió en este estudio a la extensión o gravedad del cáncer, basándose en factores como el sitio del tumor primario, el tamaño del tumor, el número de tumores y la complicación de los ganglios linfáticos (la diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos).

c) Grado de diferenciación tumoral: La determinación del grado de un tumor es un sistema que se usa para clasificar las células cancerosas en cuanto a su diferencia de las células normales cuando se ven al microscopio y a la rapidez probable de crecimiento y diseminación del tumor. En este estudio se utilizara la escala SBR.

d) Dentro de las características clínicas incluidas en este estudio se determinó la invasión ganglionar, la cual se realizó al extraer quirúrgicamente algunos de los ganglios linfáticos y se observó microscópicamente para ver células cancerosas presentes. Este se reportó como presente o ausente.

e) Invasión linfovascular: Es la invasión al espacio linfovascular. El cual se reportó como presente o ausente.

-Caracterización inmunohistoquímica: Se consideró a la presencia o ausencia de receptores a estrógeno y progesterona, así como receptores HER2/NEU

Descripción del desarrollo del estudio

Una vez realizado y autorizado el protocolo (con número de folio R-2011-3606-7), se inició la búsqueda de pacientes con cáncer de mama en nuestra UMAE incluidas en las carpetas de reporte de patología quirúrgica e inmunohistoquímica del Servicio de Oncología Mamaria, al obtener la base de datos con nombre y afiliación del paciente, se capturaron los datos de los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y reporte de expresión de receptores hormonales, en el periodo agosto 2009 a diciembre del 2010 , El estudio de inmunohistoquímica se realizó en el laboratorio INMUNO Q (Tlalpan 37-603 Col Roma Sur) para la verificación de receptores estrogénicos fue mediante el anticuerpo ID5, DAKO, para los receptores de progesterona se utilizó el anticuerpo PgR636, DAKO y para el HER 2/NEU el anticuerpo utilizado fue CA0485, DAKO. La información se capturó en una hoja diseñada especialmente para este estudio, posteriormente los datos fueron vaciados a un archivo del programa Excel de Windows, a partir del cual se realizó el análisis estadístico.

Se utilizaron pruebas estadísticas de comparación entre grupos independientes para variables cualitativas de acuerdo a sus proporciones, y pruebas descriptivas de tipo

paramétrico para la identificación de medianas , mínimos y máximos. Las pruebas seleccionadas se desprendieron de la distribución no uniforme de los datos analizados (SPSS v. 16.0).

Recursos humanos participantes: Residente de cuarto año de la especialidad en Ginecología y Obstetricia Dra. Anly Zamir Arriaga Tolentino, capturistas, médicos de adiestramiento del servicio de oncología, Jefe del servicio de oncología Y Jefe de División de Investigación.

Recursos materiales que se emplearon: Los insumos de papelería como hojas, lápices, folders, etc. serán cubiertos por los investigadores.

Aspectos éticos: El presente estudio se apegó en las leyes que rigen la Investigación en Salud en la República Mexicana: Constitución Política, Ley General de Salud, Reporte de Belmont, Código de Helsinki, Código de Nüremberg, Reglamento del Seguro social y con la previa aceptación por el Comité Local de Investigación en salud con el número de registro R-2011 3606-7 ,

RESULTADOS

Se evaluaron 230 mujeres con cáncer de mama. Los receptores hormonales identificados en ellas las agruparon en ocho diferentes grupos de acuerdo a las combinaciones de los receptores: **Grupo 1:** RE+,RP+,HER2/NEU+; **Grupo 2:** RE+,RP+,HER2/NEU-; **Grupo 3:** RE+, RP-, HER2/NEU+; **Grupo 4:** RE+, RP-, HER2/NEU-; **Grupo 5:** RE-, RP+, HER2/NEU+; **Grupo 6:** RE-, RP+, HER2/NEU-; **Grupo 7:** RE-, RP-, HER2/NEU+; **Grupo 8:** RE-, RP-, HER2/NEU-.

El grupo 2 que es considerado el de mejor pronóstico biológico fue el predominante, representando el 44.7 % del total de los casos con 103 pacientes, mientras que el grupo 7 que se considera el de peor pronóstico representó el 11.7% de los casos de cáncer de mama con 27 pacientes. El grupo donde se encontró la expresión de todos los receptores medidos al que se denomina triple positivo le correspondió el 10% de los casos con 23 pacientes, mientras que al denominado triple negativo correspondió el 13.4% de los casos con un total de 31 pacientes (Gráfica 1).

Respecto al tipo histológico, el carcinoma ductal fue el tumor más frecuente seguido de los tumores mixtos y en tercer lugar se encontró al tumor lobulillar, el resto de los tumores comprendió el 8% (Tabla 1 y Grafica 2)

En la tabla 3 se muestra la asociación entre el estatus de los receptores con las variables en estudio, observando la edad predominante entre la 6ta y 7ma décadas de la vida. Respecto al resto de las variables no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararlas entre los diferentes grupos; sin embargo, es de hacer notar que el mayor número de casos con RE positivos está asociado con las pacientes que presentan menos de tres ganglios linfáticos positivos, obteniéndose un valor estadísticamente significativo ($p < 0.004$). El número de ganglios entre los 8 diferentes grupos referidos resultó semejante (Tabla 4).

El IMC manifestó que la población estudiada tuvo una predominancia de sobrepeso y este resultó un 28% mayor que la presencia de obesidad. Sin embargo estas condiciones no significaron ninguna diferencia estadística al comparar a las pacientes de acuerdo a la expresión de sus receptores (Tabla 4).

El grado histológico de diferenciación tumoral fue comparado entre los diferentes grupos de acuerdo a la expresión de sus receptores encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la expresión de los receptores entre los tumores bien diferenciados y poco diferenciados y entre estos últimos y los moderadamente diferenciados. No se apreció ninguna diferencia en la expresión de sus receptores al comparar los tumores bien diferenciados de los moderadamente diferenciados (Tabla 5 y Gráficas 3 y 4). Al comparar el grado de diferenciación histológica entre los grupos 2 y 7 se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos a expensas de observar una diferencia mayor al doble de tumores bien diferenciados y aproximadamente un tercio menor de tumores poco diferenciados en el grupo 2 que en el grupo 7 ($p < 0.015$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio no se encontró ninguna diferencia entre las características clínicas (edad, obesidad, diabetes mellitus) e histopatológicas (tamaño tumoral, número de ganglios linfáticos, tipos histológicos e invasión linfovascular) entre los diferentes grupos de estudio de acuerdo a la expresión de sus receptores. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por otros autores como Torres Gomez, R.A.Walker, Nicolaus Kroger et al). En relación al tamaño tumoral, a pesar de que las dimensiones fueron menores en las pacientes que tuvieron RE positivos que en quienes tuvieron RE negativos, no se apreció ninguna diferencia estadísticamente significativa. Respecto al estado ganglionar este resultó indistinto independientemente de la expresión de los receptores estrogénicos, de progesterona y HER2/NEU.

Al revisar los resultados de los grupos 5 y 6 que expresaron RE- y RP+ los hallazgos refuerzan lo reportado por algunos autores quienes consideran que no es posible que exista esta presentación puesto que no se ha logrado explicar desde el punto de vista biológico y/o clínico la traducción de tal asociación. En este estudio solamente se encontraron en el 3% por lo que es posible que se trate de un error en la técnica de identificación de dichos receptores.

En referencia al grado de diferenciación histológica en los tumores, se apreció un mayor grado de diferenciación en los tumores que tuvieron receptores hormonales (RE y RP) positivos y HER2/NEU negativo en comparación con quienes no expresaron receptores hormonales y presentaron HER2/NEU positivo. Esta comparación reviste importancia debido a que el primer grupo se considera un grupo con mejor pronóstico en su evolución clínica que el segundo grupo, de tal manera que el grado de diferenciación histológica reviste un componente adicional de buen pronóstico para el grupo 2 en comparación con el grupo 7. El hallazgo descrito anteriormente hace suponer que el grado de diferenciación histológica guarda una relación con la expresión fenotípica de los tumores lo cual concuerda con el comportamiento hormonal sobre los tejidos sanos al conocerse que las hormonas inducen a sus propios receptores. En este caso a pesar de existir una condición diferente a la reportada puesto que existe una neoplasia de por medio (cáncer de mama), los resultados encontrados semejan un comportamiento biológico al que se describe en ausencia de neoplasias. Sin embargo, lo anterior no permite suponer que el grado de diferenciación histológica y la expresión de los receptores hormonales sea consecutiva a un aspecto cronológico en la evolución del cáncer de mama sino más bien a las características inherentes del mismo. Estos resultados son coincidentes con los reportados por otros autores (R.A.Walker, Nicolaus Kroger). No obstante la literatura refleja resultados contradictorios en este tópico por lo cual se requiere de mayores estudios y que estos sean más específicos. Se deberán considerar otras variables como son el estadio clínico tumoral, el estado hormonal preexistente, el tiempo de evolución de los tumores y las características genéticas y/o ambientales de las pacientes afectadas entre otros, y lograr con ello avanzar en el conocimiento de mejores condiciones pronósticas y esperar una más adecuada respuesta terapéutica de las mujeres con cáncer de mama a partir del conocimiento de la expresión de los receptores hormonales en sus tumores.

CONCLUSIONES

El tipo histológico más frecuente encontrado en este estudio fue el carcinoma ductal en el 67% de los casos, lo que coincide con la literatura mundial.

La expresión de los receptores obtenida a través de inmunohistoquímica fue predominante para el grupo 2 con el 67% de los casos.

El grado de diferenciación tumoral fue predominantemente bien diferenciado en los tumores con cáncer de mama con RE y RP positivos y HER2/NEU negativo.

No existieron diferencias clínicas ni histopatológicas en la expresión de receptores tumorales entre los grupos de estudio restantes.

Se deben realizar estudios inmunohistoquímicos a toda las mujeres afectadas con cáncer de mama, ya que sus resultados tienen importancia en su pronóstico y especialmente en la selección de su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Related Articles, Links Abstract Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000 Jul;124(7):966-78.
2. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, et al. The Prognostic Value of Immunohistochemical Estrogen Receptor Analysis in Paraffin-Embedded and Frozen Sections Versus that of Steroid-Binding Assays. EurJ. Cancer 2005, 26:442-449
3. Hilf R, Feldstein ML, Savlov ED, et al. The Lack of Relationship Between Estrogen Receptor Status and Response to Chemotherapy. Cancer 1999, 46:2797-2800.
4. Collins LC, Botero ML, Schnitt SJ. Related Articles, Links Abstract Bimodal frequency distribution of estrogen receptor immunohistochemical staining results in breast cancer: an analysis of 825 cases. Am J Clin Pathol. 2007 Jan;123(1):16-20.
5. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Related Articles, Links Abstract Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. Am J Clin Pathol. 2005 Jan;123(1):21-7.
6. Slamon D, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2neu Oncogene. Science 1987;235:177-182.
7. Taylor CR, Cote RJ. Immunomicroscopy: A Diagnostic Tool for the Surgical Pathologist, Philadelphia, WB Saunders Company, 2nd ed., 1994.
8. Wittliff JL. Steroid Hormone Receptors in Breast Cancer. Cancer 1984, 53:630-643.
- 9- Zhuang Z, Merino MJ, Chuaqui R, Liotta L, Emmert-Buck MR. Identical Allelic Loss on Chromosome 1 *lql3* in Microdissected In Situ and Invasive Human Breast Cancer Cancer Res 1995;55:467-471.
10. Collins LC, Schnitt SJ. Related Articles, Links Abstract HER2 protein overexpression in estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ of the breast: frequency and implications for tamoxifen therapy. Mod Pathol. 2005 May;18(5):615-20.
11. Ahmed AA, Brenton JD: Microarrays and breast cancer clinical studies: forgetting what we have not yet learnt. Breast Cancer res. 2005, 7(3):96-9.
12. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 2002 Jan 31;415(6871):530-6.

13. Reid JF, Lusa L, De Cecco L, Coradini D, Veneroni S, Daidone MG, Gariboldi M, Pierotti MA. Limits of predictive models using microarray data for breast cancer clinical treatment outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jun 15;97(12):927-30.
14. Paik S. Related Articles, Links Abstract Molecular profiling of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006 Feb;18(1):59-63.

TIPOS HISTOLÓGICOS										
Grupos	Lobulillar	Ductal	Mixto	Papilar	Coloide	Mucinoso	Anillo de sello	Enf. Paget	Pleomórfico	Pacientes (# y %)
Grupo uno	0(0)	19(8.2)	4(1.7)	0(0)	0	1(0.43)	0(0)	0(0)	0(0)	23(10%)
Grupo dos	18(7.8)	59(25.6)	19(8.2)	4(1.7)	2(0.9)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	103(44.7%)
Grupo tres	1(0.43)	9(3.9)	2(0.9)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.43)	0(0)	0(0)	12(5.2%)
Grupo cuatro	7(3.04)	14(6.08)	3(1.3)	0(0)	0(0)	1(0.43)	0(0)	0(0)	0(0)	26(11.3%)
Grupo cinco	0(0)	4(1.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.43)	1(0.43)	6(2.6%)
Grupo seis	1(0.43)	1(0.43)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.9%)
Grupo siete	1(0.43)	20(8.69)	3(1.3)	0(0)	1(0.43)	0(0)	1(0.43)	0(0)	1(0.43)	27(11.7%)
Grupo ocho	5(2.17)	23(10)	3(1.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	31(13.4%)
Total	33(14.34)	149(64.8)	34 (14.8)	4 (1.7)	3 (1.3)	2(0.9)	2(0.9)	1(0.43)	2(0.9)	230(100%)

Tabla 1. Tipo histológico y grupos de expresión de receptores hormonales en mujeres con cáncer de mama.

CARACTERISTICAS		GRUPOS (n=230)								
		1 (n=23)	2 (n=103)	3 (n=12)	4 (n=26)	5 (n=6)	6 (n=2)	7 (n=27)	8 (n=31)	Valor p
EDAD		54 (40-98)	59(29-94)	57.5(34-71)	58.5(44-79)	52.5(46-71)	76.5(71-82)	56(36-82)	59(37-89)	0.423
IMC		27.4(22-36.5)	27.7(20.5-41)	31.5(20.7-71)	27(20-37)	26(24-28)	30.2(29.5-31)	27.4(21.3-36.5)	27(20-40.2)	0.685
DM (SI/NO)		3/20	25/78	2/10	5/21	0/6	0/2	6/21	6/25	0.780
ILV (SI/NO)		17/6	58/45	8/4	12/14	4/2	1/1	16/11	17/6	0.690
GANGLIOS (número)	1-3	2(1-3)	2(1-4)	1(1-2)	1(1-3)	3(3-3)	1(1-1)	1(1-2)	3(2-3)	0.004
	4-9	7 (5-8)	6(4-7)	5(5-5)	6(4-9)	0	0	7(5-8)	4(4-8)	0.517
	+ 9	10(10-21)	15(5-31)	14(14-14)	13(13-13)	17(15-19)	0	16(10-32)	18(18-18)	0.893
TAMAÑO DEL TUMOR (mm)	0-10	10(2-13)	10(5-15)	10(10-10)	10(10-10)	9(8-10)	0	9(8-10)	7(4-10)	0.900
	11-20	20(12-20)	17(11-20)	18(15-20)	16(12-25)	20(20-20)	0	20(15-20)	15(11-20)	0.565
	21-30	27.5(23-30)	25(21-35)	25(25-25)	26.5(25-30)	0	25(25-25)	27.5(23-30)	25(25-30)	0.943
	31-50	30(30-35)	35(30-50)	35(30-40)	33.5(30-45)	0	40(40-40)	35(30-45)	40(30-55)	0.613
	+50	85(80-90)	70(50-150)	0	55(55-55)	50(50-150)	0	50(45-80)	60(45-80)	0.225

Tabla 2. Características clínicas e histopatológicas en los diferentes grupos de cáncer de mama de acuerdo a la combinación de sus receptores.

GRUPOS	Ganglios (número)			Pacientes
	Cero (a)	Uno a tres(b)	Más de cuatro(c)	
GRUPO 1 (RE+,RP+,HER2/NEU+)	8	7	6	21
GRUPO 2 (RE+,RP+,HER2/NEU-)	53	28	20	101
GRUPO 3 (RE+,RP-HER2/NEU+)	5	5	2	12
GRUPO 4 (RE+RP-HER2/NEU-)	16	6	4	26
GRUPO 5 (RE-RP+ HER2/NEU +)	2	2	2	6
GRUPO 6 (RE-RP+ HER2/NEU-)	1	1	0	2
GRUPO 7 (RE-RP- HER2/NEU+)	13	5	9	27
GRUPO 8 (RE-RP-HER2/NEU-)	18	6	6	30
	116	60	49	225

a-b ; p<0.71 NS b-c; p<0.75 NS a-c; p<0.65 NS

Tabla 3. Número de pacientes con diferente estado ganglionar por grupo de expresión de receptores.

GRUPOS	IMC<27	IMC>27	Pacientes
GRUPO 1 (RE+,RP+,HER2/NEU+)	9	14	23
GRUPO 2 a(RE+,RP+,HER2/NEU-)	42	61	103
GRUPO 3 (RE+,RP-HER2/NEU+)	4	8	12
GRUPO 4 (RE+RP-HER2/NEU-)	12	14	26
GRUPO 5 (RE-RP+ HER2/NEU +)	4	2	6
GRUPO 6 (RE-RP+ HER2/NEU-)	0	2	2
GRUPO 7 b) (RE-RP- HER2/NEU+)	13	14	27
GRUPO 8 (RE-RP-HER2/NEU-)	15	16	31
Total	99	131	230

p<0.726 N. S.

Tabla 4. Pacientes con cáncer de mama con sobrepeso u obesidad de acuerdo a la combinación de sus receptores.

GRUPOS	Bien diferenciado ^a	Moderadamente diferenciado ^b	Poco diferenciado ^c	Número de pacientes
GRUPO 1 (RE+,RP+,HER2/NEU+)	5	12	6	23
GRUPO 2^x (RE+,RP+,HER2/NEU-)	33	53	17	103
GRUPO 3 (RE+,RP-HER2/NEU+)	1	9	2	12
GRUPO 4 (RE+RP-HER2/NEU-)	5	19	2	26
GRUPO 5 (RE-RP+ HER2/NEU +)	1	1	4	6
GRUPO 6 (RE-RP+ HER2/NEU-)	0	1	1	2
GRUPO 7^y (RE-RP- HER2/NEU+)	4	12	11	27
GRUPO 8 (RE-RP-HER2/NEU-)	3	14	14	31
TOTAL	52	121	57	230

a-b; p< 0.335.,b-c; p< 0.005.,c-a; p<0.005.
x-y; p<0.015.

Tabla 5: Relación del grado de diferenciación tumoral de mujeres con cáncer de mama con los diferentes grupos.

GRAFICO 1.

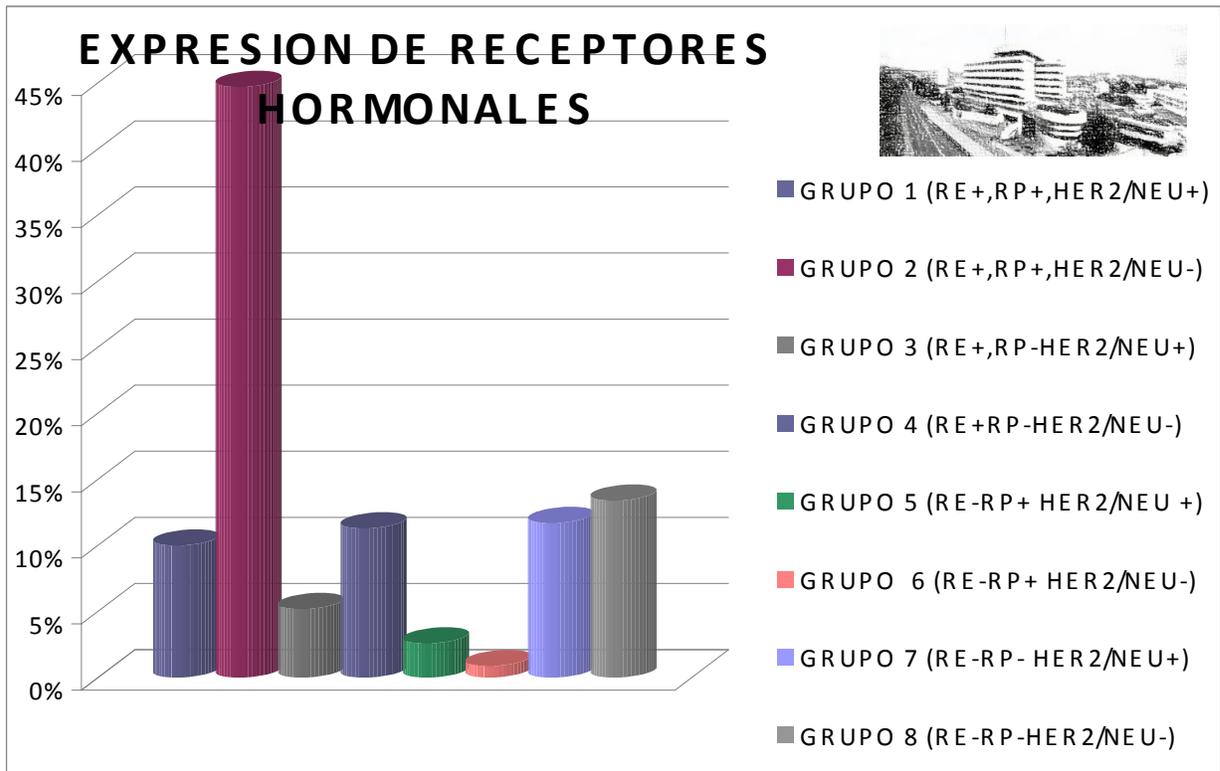


Grafico 1. Expresión de receptores Hormonales.

GRAFICO 2

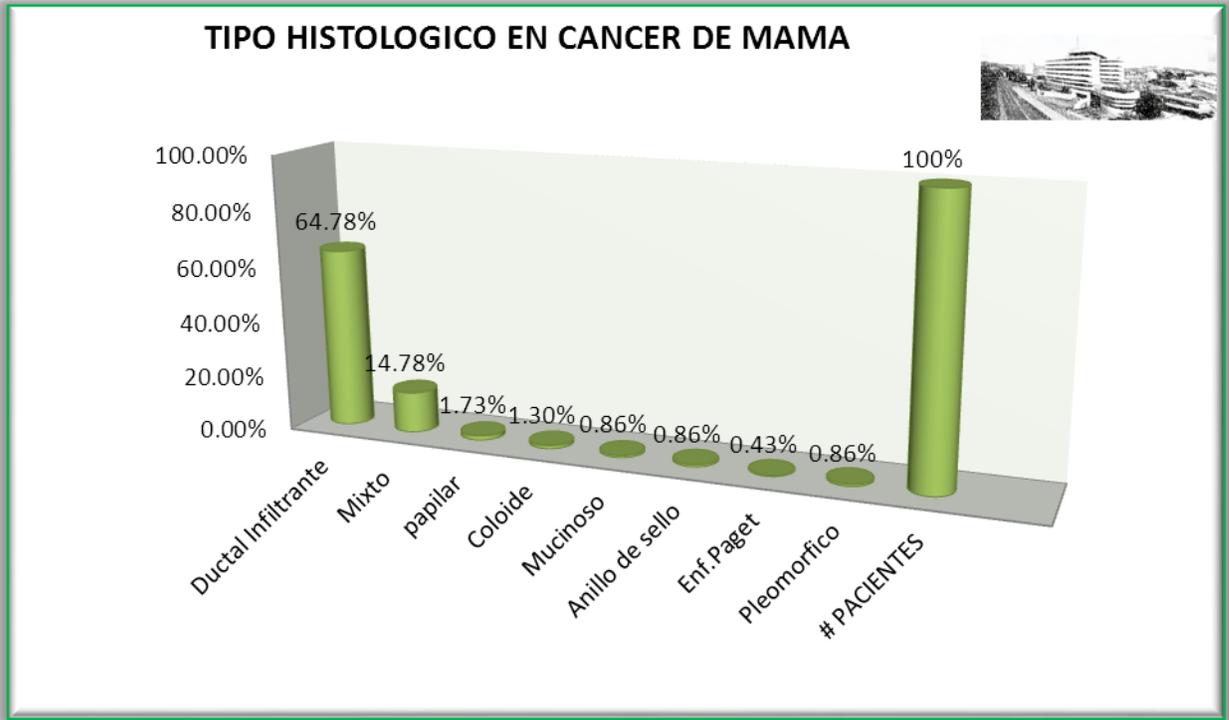


Grafico 2. Tipos Histológicos más frecuentes en la población estudiada.

GRAFICO 3

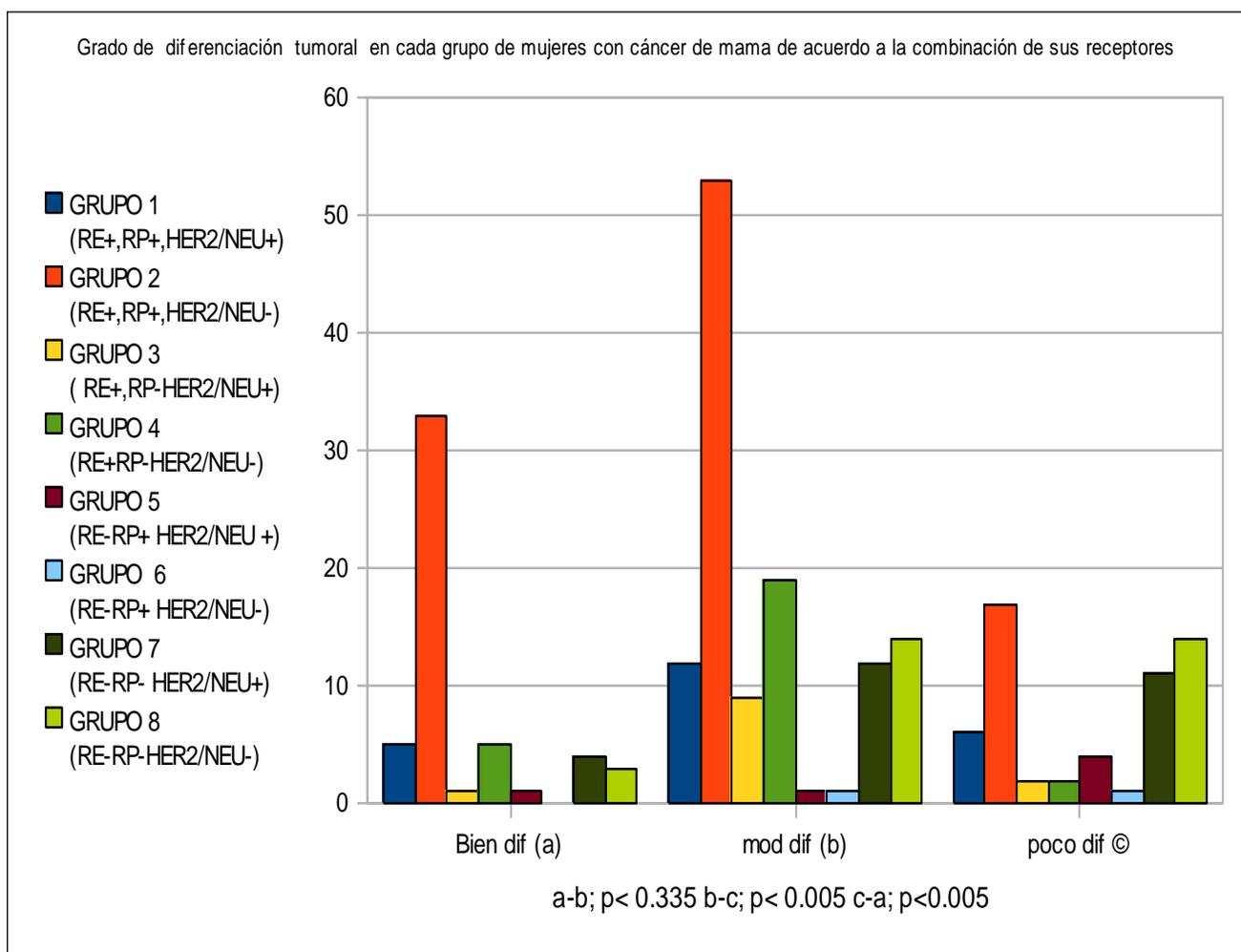


Grafico 3. Grado de diferenciación tumoral en relación a los tipos histológicos.

GRAFICO 4

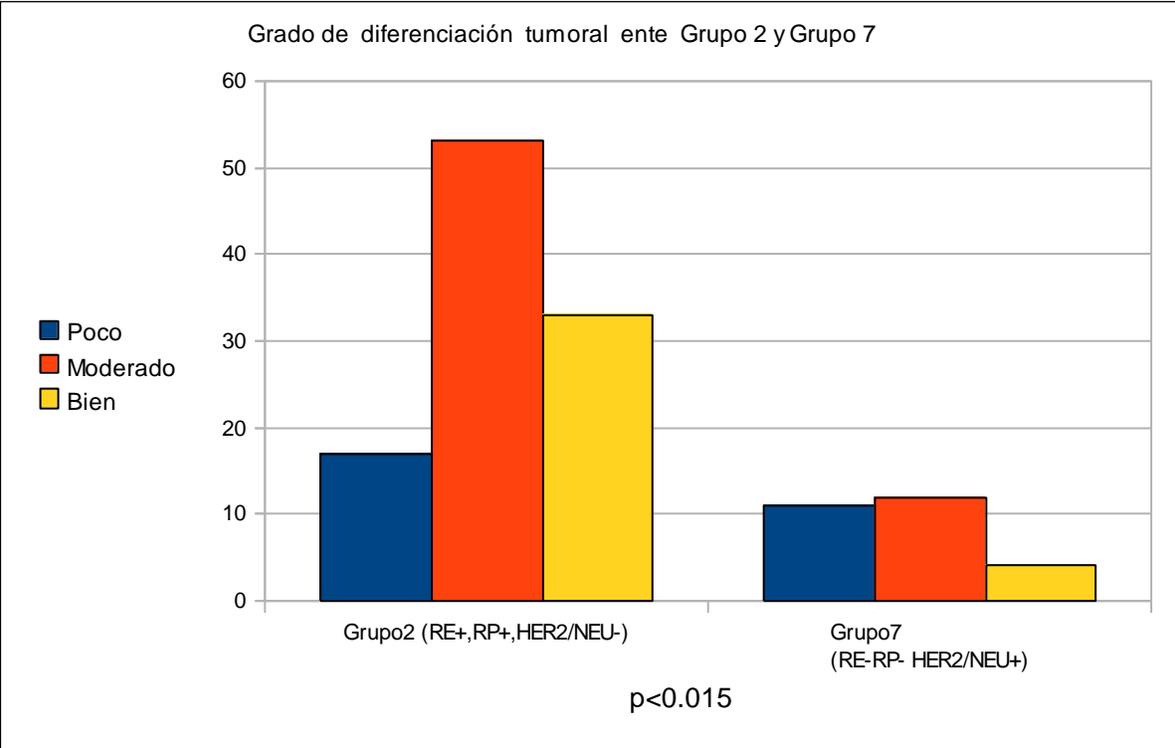


Grafico 4. Grado de diferenciación tumoral en relación a los grupos 2 y 8.

ANEXOS Hoja de recolección de datos.

Nombre: _____ Afiliación: _____ Edad: _____
UMF: _____ Teléfono: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____
Diagnostico de envío: _____ Fecha de envío: _____

Fecha de consulta de primera vez: _____

Antecedentes familiares de cáncer de mama Si ___ No ___ No. de familiares, grado y edades: _____

Familiares con Diabetes Mellitus: _____

Antecedente personales patológicos: Hipertensión Si ___ No ___

Diabetes Si ___ No ___

Tipo de diabetes y tratamiento usado: _____

Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus: _____

Antecedentes personales de cáncer: Sitio: _____ Año de tratamiento: _____

Estado menopausico: Premenopáusica ___ Posmenopáusica ___

Tratamiento hormonal sustitutivo: Si ___ No ___ Cual? Y tiempo de uso _____

Fecha de primer tratamiento _____ Cirugía ___ QT ___ Otro ___ (cual) _____

Intervalo entre valoración de primera vez y tratamiento inicial _____ días.

Etapificación preoperatoria: T ___ N ___ M ___ Lado: derecho ___ izquierdo ___ Ambos ___

Tamaño tumoral clínico ___ mm. Localización en Horario _____ Distancia de pezón _____

Etapificación postoperatoria: T ___ N ___ M ___

Citología (Biopsia) preoperatoria: Si ___ No ___ Número: C _____ Resultado: _____

Biopsia TRUCUT: No ___ Si ___ Número: B _____ Reporte _____

Biopsia incisional o excisional: No ___ Si ___ Número: B _____

Reporte: _____

Biopsia realizada fuera de la Unidad: Revisión de laminillas: Número: R _____

Reporte: _____

Mastografía preoperatoria: Birads:_____ Hallazgos:_____

Otros estudios de Imagen_____

Valoración de anestesia: Riesgo:_____ Valoración de medicina Interna: Riesgo:_____

Datos de laboratorio: Glucosa:_____mg/dL. Colesterol:_____mg. Hb: _____g/dL.

Hallazgos de cirugía: Tamaño tumoral_____ Ganglios_____ Otro_____

Cirugía realizada: Segmentectomía_____ Cuadrantectomía_____ Mastectomía total_____

Mapeo linfático axilar_____ Disección axilar _____ Otra_____

Complicaciones durante la cirugía: No _____ Si_____ Cual_____

Sangrado transoperatorio reportado:_____ml. ¿Se transfundió? No____ Si____

No. de PG _____.

Drenaje: Penrose_____ Sitio_____ Drenovac_____ Sitio_____

Infección postoperatoria: No_____ Si_____ Donde_____

Dehiscencia de herida: No_____ Si_____

Reporte transoperatorio de patología:_____

Reporte definitivo de patología: Número: B_____

Tipo Histológico: Ductal Infiltrante:_____ Lobulillar Infiltrante:_____ Medular:_____

Papilar:_____ Mucinoso:_____ Otro:_____ (cual) _____ Ductal In situ:_____

Localización de tumor: Cuadrante:_____ Central:_____ Tamaño tumoral en mm:_____

Existe más de un tumor mamario: Si_____ No _____

(en caso de más de un tumor) reportar localización y tamaño individual:_____

Márgenes quirúrgicos: positivos_____ negativos_____ Distancia de margen más cercano y especificar cual: _____

Existe concordancia entre reporte transoperatorio y definitivo de márgenes: Si_____ No_____

En caso de No, especificar cual_____

Invasión linfovascular:_____ Si _____ No_____ No reportado_____

Extensión intraductal extenso: SI ____ NO ____ NO reportado ____

Grado de formación tubulo-glandular ____ Índice mitótico ____

Grado nuclear ____ SBR ____ Receptor estrogénico ____ Receptor de progesterona ____ Her 2/neu ____.

Ganglio centinela: Si ____ No ____ Tamaño del ganglio centinela ____

Fallido ____ Exitoso ____ Numero de ganglios ____

Reporte Transoperatorio _____

Reporte definitivo _____

Diseccion axilar: Motivo: ganglio centinela positivo ____ Ganglio centinela fallido ____ Ganglio clínicamente (imagenologicamente) palpable ____

Total de ganglios resecados ____ Ganglios positivos ____ Ganglios negativos ____

Ganglios con celula tumoral aislada ____ Micrometástasis ____ Macrometastasis ____

Ruptura capsular: No ____ SI ____ ¿Cuántos? ____

Paciente reoperado: Si ____ (Fecha de cirugía) ____ No ____ Cirugía realizada: ____
____. Motivo: Margen positivo: ____ Ganglio centinela positivo en definitivo ____ Otro: ____ Especificar ____

TNM Patológico: _____

Recibió quimioterapia neoadyuvante: Si ____ No ____ Esquema ____ No. de ciclos ____

Resultado: Respuesta parcial ____ Respuesta completa ____ Sin respuesta ____

Tratamiento adyuvante:

Recibió quimioterapia: Si ____ No ____ Esquema ____ No. de ciclos ____

Fecha de terminación ____ Recibió Radioterapia: Si ____ No ____ No. de sesiones ____ Fecha de inicio y término _____

Recibió Hormonoterapia: Si ____ No ____ Medicamento _____

Tiempo de uso _____

Motivo de suspensión: Cumplió tiempo indicado ____ Toxicidad ____ ¿Cuál? ____

Decisión de la paciente ____ Indicación Médica ____ Otro ____ ¿Cuál? _____

Recibio Trastuzumab: Si ____ No ____ Tiempo de uso _____

Seguimiento:

Fecha de última consulta_____ Tiempo total de seguimiento desde terminación del tratamiento_____ meses.

Estado actual: Libre de enfermedad_____ Recurrencia local_____ Recurrencia a distancia_____. Sitio de metastásis_____

Secuelas de tratamiento: Linfedema: Si_____ No_____

Dolor posoperatorio: Si_____ No_____

Radiodermatitis: Si_____ No_____

Otros:_____ ¿Cuál?_____

Recibió manejo oncológico adicional: Si_____ No_____ ¿Cuál?_____

Presenta alguna enfermedad adicional: No _____ Si_____ ¿Cuál?_____

Reporte de dato trascendente:

Especial_____

Llenó el formato_____