

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI



UNAM



“DETECCIÓN SÉRICA DE GONADOTROPINA CORIÓNICAS HUMANA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. SERGIO ARMANDO HERBERT LARA

ASESOR DE TESIS:

DR. EN C., QBP. MAURICIO SALCEDO VARGAS

MEXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“DETECCIÓN SÉRICA DE GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA”

DR. SERGIO ARMANDO HERBERT LARA
Médico Residente de 3er año
Ginecología Oncológica
Hospital de Oncología, CMN SXXI

DR. EN C. MAURICIO SALCEDO VARGAS.
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas
Hospital de Oncología, CMN SXXI

DR. ODILÓN FÉLIX QUIJANO CASTRO
Profesor Titular del Curso de Especialidad en
Ginecología Oncológica, UNAM
Hospital de Oncología, CMN SXXI

DR. GABRIEL GONZALEZ ÁVILA
Director de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Oncología, CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Ref. N° 09-B5-61-2800/ 2960

Noviembre 10, 2005

DOCTOR MAURICIO SALCEDO VARGAS

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas,
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología,
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Informo a usted que el proyecto titulado: "**Detección de mutaciones de tp53 como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama**", fue sometido nuevamente a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los vocales ejecutivos de esta Comisión consideran que la versión actual del proyecto cumple con las normas éticas vigentes y la carta de consentimiento informado es suficientemente explícita, por lo cual se emitió dictamen de **AUTORIZADO**.

Por tal motivo, se le asigna a este proyecto el número de registro: **2005-785-177**.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar semestralmente a esta Comisión, acerca del desarrollo del proyecto registrado.

Atentamente

DOCTORA DOLORES MINO LEÓN

Secretario Ejecutivo
Comisión Nacional de Investigación Científica

Con copia:

- Doctor Juan Ramón Ayala Hernández, Director de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Doctor Héctor Mayani Viveros, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

DML:brs

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "E" de la Unidad de Compras, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06725

DEDICATORIA

A mi familia por ser un apoyo incondicional, por comprenderme y dejarme seguir luchando por los ideales hasta alcanzar las metas planteadas.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por apoyarme en este nuevo proyecto de vida y ser mi motivación principal.

A el Dr. Gabriel González Ávila y la Dra. Herlinda Bello Villalobos, por su apoyo durante estos años para el desarrollo de la especialidad y la realización de esta tesis.

A el Dr. Mauricio Salcedo Vargas por su apoyo, asesoría y ser parte esencial en la realización de esta tesis.

A el Dr. Odilón Félix Quijano Castro por su apoyo como titular del curso de especialidad.

A mis maestros por aportarme de sus conocimientos y por ser parte importante en mi aprendizaje y desarrollo como especialista.

ÍNDICE

Capítulo	Página
1. Detección sérica de gonadotropina coriónica humana en pacientes con cáncer de mama.	
Resumen	7
Antecedentes bibliográficos	9
Planteamiento del problema	20
Justificación	21
Objetivos de la investigación	22
Hipótesis de la investigación	23
2. Métodos de Investigación	
Clasificación del diseño de estudio	24
Población de estudio	24
Muestra.....	25
Variables del estudio	26
Plan de análisis.....	28
Instrumento de recolección de datos	29
Aspectos éticos	30
3. Resultados	31
4. Discusión	32
5. Conclusiones	35
6. Anexos	36
7. Referencias	41

RESUMEN

TÍTULO: Detección sérica de gonadotropina coriónica humana en pacientes con cáncer de mama.

OBJETIVO: Identificar si existe elevación de la hormona gonadotropina coriónica humana en mujeres con cáncer de mama.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio transversal, descriptivo, observacional que incluyó a 50 pacientes femeninas con diagnóstico de carcinoma invasor de mama en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y con confirmación histológica en este hospital.

RESULTADOS: Las pacientes se encontraron distribuidas entre las edades de 34 hasta 86 años de edad con picos de edades entre los 46-50 y 61-70 años edad, así como también se observaron en etapa I el 16 %, etapa II el 34%, etapa III el 44% y en etapa IV el 6%.

Interesantemente, se aplicó la prueba de inmunoensayo a cada una de ellas encontrándose en su totalidad el resultado negativo.

CONCLUSIÓN: De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, no es útil el inmunoensayo empleado para la detección de fracción beta de GCH en cáncer de mama. Es necesario continuar con más investigaciones para la detección de la fracción beta de GCH y definir su papel en el seguimiento de las paciente con dicha enfermedad. No se descarta que existan pequeñas concentraciones de la hormona que solo sean detectables por otros métodos más sensibles.

SUMMARY

TITLE: Detection of serum human chorionic gonadotropin in patients with breast cancer.

OBJECTIVE: To identify the human chorionic gonadotropin expression in women with breast cancer.

PATIENTS AND METHODS: A cross-sectional, observational study included 50 female patients with a diagnosis of invasive breast carcinoma in the Oncology Hospital CMN SXXI and histologically confirmed.

RESULTS: Patients were found distributed between the ages of 34-86 years of age with peaks between the ages of 46-50 and 61-70 years old, and were also observed in stage I 16%, stage II 34%, stage III 44% and 6% stage IV. Interestingly, the immunoassay test to each sample showed quite negative expression.

CONCLUSIONS: According to the results obtained in this study is not useful for immunoassay used for the detection of beta HCG in breast cancer. It is necessary to continue further research for the detection of beta HCG fraction and define its role in the monitoring of patients with this disease. It is possible that there are small concentrations of the hormone that are only detectable by more sensitive methods.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

La gonadotropina coriónica humana (GCH) es una hormona glicoproteica que se compone de una subunidad α y una β , la subunidad β es específica para cada hormona particular. ^(1,2) La β GCH carece de actividad de la GCH, pero varias líneas de estudio indican que ejerce actividad promotora del crecimiento. Potencia el crecimiento de células cancerígenas y los anticuerpos anti β GCH inhiben este efecto. Se ha especulado que β GCH interfiere con el efecto inhibitor del crecimiento de factor de crecimiento transformante (TGF)- β , factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)-B y factor de crecimiento nervioso. ^(3,13)

Además del sincitiotrofoblasto de la placenta, la GCH puede ser producida por otros tejidos como los testículos, colon, hígado, pulmón, mama, estómago. Como resultado, los tumores que surgen de estos órganos también pueden secretar GCH como un marcador. ⁽¹⁾

Por otro lado, un marcador biológico puede definirse como “una característica que se mide objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales o patológicos, así como las respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”. Son valiosos para reducir los costos de las enfermedades de vigilancia en alternativa a los procedimientos analíticos más caros e invasivos y los marcadores que pueden ser utilizados con eficacia en el cribado en la población para la detección temprana de la enfermedad, lo que permite la detección de cáncer antes de su manifestación clínica. ⁽⁴⁾

En las mujeres que menstrúan, el límite superior de referencia de la β GCH es de 3 UI/L, pero puede subir a 6 UI/L durante la menopausia. Sin embargo, en diversos ensayos, se han observado valores de hasta 16 UI/L. La fracción β de GCH se produce a bajas concentraciones en muchos tipos de cáncer no trofoblásticos, para el que la GCH es un marcador pronóstico independiente. La GCH también se produce a bajas concentraciones por la pituitaria y puede medirse en el suero de sujetos sanos. ⁽⁵⁾

Los primeros estudios sobre la expresión de GCH en el cáncer por radioinmunoanálisis indicaron que la GCH intacta fue producida por varios tumores no trofoblásticos. Sin embargo, estudios posteriores con ensayos específicos indican que en prácticamente todos los casos, la β GCH es la única forma que puede ser detectada en el suero de estos pacientes. La expresión de β GCH se asocia sobre todo con enfermedad agresiva. Concentraciones séricas elevadas de β GCH se han observado en 25-40 % de los pacientes con cáncer ovárico, renal, de vejiga, de mama y cáncer de cabeza y cuello. En todos ellos, una concentración sérica elevada se asocia con una supervivencia corta. ⁽⁵⁾

Los tumores no ginecológicos que producen GCH más frecuentes son los tumores pulmonares. Se detecta la hormona en el suero o en el propio tejido pulmonar. Dirnhofer et al., informaron de que en varios tipos de cáncer de pulmón, la α GCH se detectó en 21 de 90 casos, y la β GCH en 6 de 90. En su estudio, la positividad se asocia con un mal pronóstico.

(1)

Las neoplasias del tracto urinario son el segundo grupo de los tumores no ginecológicos que presentan positividad de GCH. ⁽¹⁾ Además, los resultados indican que la β GCH en el suero es un factor pronóstico independiente de la etapa y el grado que se puede utilizar para identificar un subgrupo de pacientes con un mayor riesgo de enfermedad agresiva en el cáncer renal. ⁽⁷⁾

Algunos sarcomas incluyendo el osteosarcoma pueden producir β GCH. Similar a otros tumores que producen β GCH, los primeros síntomas de presentación pueden ser sangrado vaginal o amenorrea. ⁽¹⁾

En tumores gastrointestinales, niveles detectables en suero de β GCH se asocia con una supervivencia reducida. Algunos tumores gastrointestinales productores de BGCH incluyen el coriocarcinoma del estómago y de la vesícula biliar. ⁽¹⁾

En los cánceres orales, inmunorreactividad a la hGCH ha sido identificada por inmunohistoquímica en 64% de los tumores, pero sólo 0,5-5% de las células fueron positivas. La tinción fue más fuerte en los tumores pobremente diferenciados. Los niveles séricos elevados de hGCH se han observado en el 14% de 59 pacientes con cáncer de cabeza y cuello antes de la terapia. ⁽⁸⁾

En cánceres hematológicos la expresión de GCH ha sido descrita en células de linfoma frescas y cultivadas, y la inmunorreactividad de GCH elevada se ha observado en el suero de varios pacientes con linfoma. ⁽⁸⁾

Niveles séricos de GCH o tinción inmunohistoquímica positiva también han sido reportados en otros cánceres, incluyendo el carcinoma maxilar de células escamosas, adenocarcinoma de la vulva y cáncer de cuello uterino. ⁽¹⁾

Mecanismos del cáncer y su probable relación con la GCH.

Los principales mecanismos del cáncer se describieron en el 2000 por Hannahan y Weinberg, donde nos decían que los “Hallmarks” del cáncer consistían en 6 mecanismos; evasión de los supresores de crecimiento, activación de la invisibilidad y metástasis, replicación descontrolada, inducción a la angiogénesis, resistencia a la muerte celular y por último una proliferación y señalización sostenida. Posteriormente se modificaron estos Hallmarks en el 2011 y se les añadió 4 mecanismos más. Los mecanismos adicionados fueron; desregulación celular, evasión y destrucción del sistema inmune, promoción tumoral e inflamación y por último la inestabilidad y mutación genómica. A partir de estos nuevos mecanismos se han desarrollado diferentes modelos para poder seguir estudiando el cáncer. ⁽¹⁰⁾

Holton et al. En 2009 al igual que el grupo de investigación de Old proponen que el embarazo presenta mecanismos y procesos similares al cáncer en el momento del desarrollo de la placenta ya que se puede observar como la placenta invade la pared uterina y el feto escapa al rechazo causado por el sistema inmune materno. Las propiedades inmunomoduladoras de la placenta, presenta una alta similitud a las células cancerosas, por

lo que el entendimiento de estos mecanismos durante el embarazo nos dan un panorama alentador para la comprensión de los mecanismos moleculares de la proliferación neoplásica. Otros de los mecanismos que se sugiere que comparten son; proliferación, invasión, mimetismo vascular, angiogénesis e inmunomodulación. ⁽¹¹⁾

En el 2007, Old et al. sugirieron que el mecanismo de placentación y la formación de esta tiene un comportamiento muy similar al que presenta el cáncer, siendo un buen modelo para el estudio de este padecimiento así como la descripción de los antígenos oncofetales y cáncer embrionario, como la alfafetoproteína y antígeno carcinoembrionario, la producción anómala de la gonadotropina coriónica humana por una gama de cánceres histológicamente distintos y el hallazgo de que los genes de desarrollo están involucrados en el proceso de invasión y metástasis en sistemas experimentales, ha sido esta línea de investigación. ⁽¹²⁾

Diversas investigaciones en cáncer de mama han surgido en torno a la gonadotropina coriónica humana como las que se describen a continuación:

¿Desempeña un papel la GCH o la β GCH en la biología celular del cáncer?

La expresión ectópica de GCH por los tumores no-gestacionales se observó ya en 1904 y fue reportado por Ascheim y Zondek tras la introducción de su ensayo de GCH en 1927 (Ascheim y Zondek, 1927, 1928; Zondek, 1930, 1935). Hasta finales de 1970, la

incidencia de la expresión ectópica de GCH por cánceres epiteliales comunes sólo podía ser obtenida de una serie de informes de casos. ⁽¹⁵⁾

La acción biológica de GCH en tumores epiteliales.

La asociación de la expresión de GCH por cánceres epiteliales con una tendencia a que el tumor sea resistente a la radioterapia y desarrollar metástasis, en el pasado, ha sido ampliamente descartado en gran medida como un epifenómeno sin importancia funcional para la oncogénesis y/o la propagación del tumor. Así la GCH (y por asociación, la β GCH) ha sido considerada únicamente como un marcador de la presencia de células madre germinales pluripotentes. ⁽¹⁵⁾

Otros estudios demostraron que el aumento de la población de células cancerosas en respuesta a GCH fue provocada por la inhibición de la apoptosis en lugar de por la estimulación de la replicación celular. Además, dado que el receptor de LH / GCH, no se expresa por estos tejidos, y que sólo la GCH intacta puede estimular el receptor de LH / GCH, cualquier actividad observada debe ser mediada por una vía aún no identificada. ⁽¹⁵⁾

El estudio de la patogénesis de la carcinogénesis de la mama ha revelado que la susceptibilidad de este órgano a ser transformado por un carcinógeno químico se modula por las condiciones biológicas específicas del huésped y del órgano diana. Así, la administración del hidrocarburo policíclico 7,12- dimetilbenzantraceno (DMBA) a ratas provoca respuesta tumorigénica máxima en las hembras jóvenes y nulíparas, en las que la

glándula mamaria es indiferenciada y exhibe una alta tasa de proliferación celular. La susceptibilidad de la glándula mamaria a la carcinogénesis puede ser revertida por el embarazo a término o después de la finalización de un tratamiento de 21 días de ratas vírgenes con la GCH, una hormona glicoproteica secretada al principio del embarazo por el desarrollo embrionario. Tanto el embarazo y el tratamiento de GCH inducen la diferenciación de la glándula mamaria, que se manifiesta por la reducción en el número de brotes no diferenciados y extremo terminal, el desarrollo lobular profuso y la disminución de la síntesis de ADN. Además, el tratamiento de GCH después de que el proceso carcinogénico ha sido iniciado inhibe la progresión de los carcinomas mamarios inducidos por dimethylbenz [a] antraceno. Estas observaciones nos llevaron a postular que la inhibición de la carcinogénesis mamaria de rata inducida por el tratamiento de GCH podría estar mediada por la activación de la muerte celular programada y/o apoptosis, los mecanismos que se han demostrado que desempeñan un papel importante en la regresión del tumor. ⁽¹³⁾

El efecto de la GCH en la activación de genes de muerte celular programada es específico para la glándula mamaria, ya que el tratamiento hormonal no modificó su expresión en el ovario, a pesar de que este es el órgano diana de la acción de GCH. La activación de genes de muerte celular por tratamiento con GCH se produjo a los 5 días después de la iniciación de la administración de hormonas y este se mantuvo durante todo el período de tratamiento e incluso después del término del tratamiento. La activación de genes fue seguida por la fragmentación de ADN intranucleosomal, detectado como la formación de cuerpos apoptóticos o índice apoptótico en el epitelio mamario. ⁽¹³⁾

En el estudio de Pramod Srivastava et al, los resultados demuestran que el tratamiento de ratas vírgenes con GCH, en el que el proceso carcinogénico mamario se había iniciado con el carcinógeno químico DMBA, induce la muerte celular programada. Postularon que este efecto es dependiente de p53, y es modulada por la expresión de c-myc. Además, los resultados sugieren la posibilidad de la existencia de un programa de muerte celular que depende de la familia BCL2 debido a la posible participación en p53, bcl-XS y Bax en la apoptosis. El uso de agentes como la GCH, que inducen apoptosis, puede constituir un enfoque útil para la prevención y la terapia de cáncer de mama. ⁽¹³⁾

Aunque la posibilidad de diferenciación celular parece una explicación prometedora, la inhibición de la invasión de células fue más pronunciada que la inhibición de la proliferación celular. Otras acciones de la GCH, tales como la disminución del factor de crecimiento similar a la insulina que estimula el crecimiento, el aumento de la proteína de unión a IGF (que puede neutralizar IGF), el aumento de la inhibina (que es inhibidor del crecimiento), el aumento de los mecanismos de reparación del ADN, y la disminución de los factores de transcripción de los genes que controlan el crecimiento, también puede tener efectos importantes. Una combinación, en lugar de uno de los mecanismos por sí sola, podría reprogramar las células para resistir insultos carcinogénicos. La reprogramación debe ser irreversible, para explicar por qué el efecto protector del primer embarazo dura toda la vida. ^(9,14)

Expresión ectópica de GCH por tumores de mama como un marcador de mal pronóstico.

En un reporte de tumor filoides, la expresión de β GCH se identificó en las células epitelioides dentro del componente osteosarcomatoso del tumor y no había elementos trofoblásticos o epiteliales que de otro modo podrían explicar los niveles elevados en suero. No existen reportes previos de un tumor filoides con niveles séricos elevados o expresión inmunohistoquímica de β GCH. Los autores argumentaron que dicha expresión puede representar una forma de desdiferenciación asociada con peor pronóstico. ⁽⁶⁾

Aunque la expresión de la β GCH no se ha visto previamente en los tumores filoides, en raras ocasiones ha sido notificada una producción paraneoplásica de otras hormonas. Tales informes describen la sobreexpresión del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), incluyendo los casos que presentan ataques hipoglucémicos e incluso coma. A nivel histológico, un estudio identificó una amplia expresión de IGF-II en tumores filoides tanto benignos y malignos, mientras que poca a ninguna expresión de IGF-I se observó en los tumores filoides malignos. ⁽⁶⁾

Los estudios de la expresión ectópica de GCH por cáncer de mama han sido intrigantes. La mayoría se han concentrado en inmunohistoquímica y la expresión de ARNm como el método de detección de la expresión ectópica de GCH, específicamente la subunidad β . La incidencia, combinando todos los estudios de detección inmunohistoquímica de la expresión ectópica de tumores de mama, es baja - 24% (148/621). Dos de los cinco estudios han indicado específicamente que la detección de IHQ de GCH en los tumores de mama no se correlaciona con el pronóstico del paciente. ^(15, 16)

La expresión tisular de la proteína GCH se ha detectado en un grado variable en los cánceres de mama mediante técnicas de inmunohistoquímica. La GCH biológicamente activa se ha detectado en concentraciones alrededor de 60 UI/ L en el líquido de la glándula mamaria, lo que indica la producción local de la hormona intacta en esta glándula. La expresión de ARNm de GCH puede detectarse tanto en tejido normal y maligno por RT-PCR , y aumento de la expresión de los genes del tipo 2 se ha encontrado que es un fuerte indicador de pronóstico adverso. Entre el 10 % y el 50 % de los pacientes con cáncer de mama se ha encontrado que se han incrementado inmunorreactividad en suero. Sin embargo, los niveles elevados de claridad son raros, y este hallazgo se ha atribuido al estado menopáusico y la reacción cruzada con LH en los primeros radioinmunoanálisis. ⁽⁸⁾

Curiosamente, varios estudios han utilizado la GCH como ligando dirigido al que una toxina se conjuga. Esto sugiere que estos tumores expresan / sobre expresan los receptores LH / GCH a los que responden. Estas dos posiciones opuestas plantean la cuestión de si la exposición a GCH exógena en el protocolo de ciclo estimulado previo a la fertilización in vitro ha aumentado o disminuido el riesgo de cáncer de mama. La revisión de la literatura en un meta-análisis de 60 050 mujeres sometidas a ciclos de fertilización in vitro, Salhab et al. (2005) encontraron que no hubo ningún cambio en el riesgo relativo (RR = 1,03) para el desarrollo de cáncer de mama. Los ratones transgénicos que sobre expresan una LH diseñada que contiene un péptido carboxilo terminal como la GCH sí tienen una mayor incidencia de cáncer de mama, pero esto es probablemente secundario a la gran hiper estimulación de la función ovárica que conduce a la anovulación, infertilidad,

aumento de la producción de esteroides ováricos y la tumorigénesis de células de la granulosa. ⁽¹⁵⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia del cáncer de mama se ha ido incrementando y ocupando un lugar muy importante en la salud pública, así como sus complicaciones y recurrencias posteriores que se estiman aproximadamente en el 6%. Se han utilizado marcadores tumorales para detección de recidivas, sin embargo no es raro encontrar elevaciones falsamente positivas de los marcadores ya descritos, además no se ha demostrado que su uso aporte ventajas en cuanto a la supervivencia global o calidad de vida.

Hemos mencionado la similitud de los procesos de placentación y los de la carcinogénesis, por lo que planteamos la posibilidad de que la hormona gonadotropina pudiera estar implicada en estos procesos ya que se ha encontrado elevada en otros tumores extragonadales.

¿Existe elevación sérica de la hormona gonadotropina coriónica humana en mujeres con cáncer de mama?

JUSTIFICACIÓN

La ausencia de marcadores tumorales útiles para el seguimiento y detección de recidivas en cáncer de mama en forma oportuna nos alienta a investigar sobre esta hormona para tratar de demostrar la presencia de ella en mujeres con cáncer de mama y así contar con un método diagnóstico útil para el tratamiento oportuno de recurrencias de esta enfermedad.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

OBJETIVO GENERAL:

- Identificar si existe elevación de la hormona gonadotropina coriónica humana en mujeres con cáncer de mama.

OBJETIVO ESPECÍFICO:

- Determinar la utilidad clínica de la detección de hormona gonadotropina coriónica humana en mujeres con cáncer de mama.

HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN.

El presente estudio es de tipo descriptivo por lo que no se especifica una hipótesis, sin embargo, es posible que en pacientes con cáncer de mama se pueda detectar a la β GCH.

MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

CLASIFICACIÓN DEL DISEÑO DE ESTUDIO.

Transversal, descriptivo, observacional.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron en este estudio a 50 pacientes femeninas con diagnóstico de carcinoma invasor de mama en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y con confirmación histológica en este hospital.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

- **Criterios de inclusión:**

Mujeres hospitalizadas con diagnóstico de cáncer de mama, confirmado por estudio histopatológico.

- **Criterios de exclusión:**

1. Embarazo.
2. Presencia de otras enfermedades neoplásicas.
3. Que no deseen la aplicación de la prueba.

- **Criterios de eliminación:**

Ninguno.

MUESTRA.

Técnica muestral:

No probabilística.

Tamaño de la muestra:

Se realizó la prueba diagnóstica en 50 mujeres con cáncer de mama confirmado por estudio histopatológico. Este tamaño muestral es de tipo piloto o por conveniencia.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Nombre de la variable.	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente de información
Edad	Confusora	Es el tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Se obtiene mediante interrogatorio directo o documento de identificación oficial.	Cuantitativa discreta	Interrogatorio directo y documento de identificación oficial.
Cáncer de mama.	Confusora	Es la enfermedad provocada por el crecimiento y multiplicación sin control y de manera autónoma de las células de la glándula mamaria con capacidad de invasión local y a distancia de otros tejidos.	Se obtiene mediante estudio histopatológico.	Categórica Nominal. Etapa I,II,III y IV	Interrogatorio directo y expediente clínico.
Hormona Gonadotropina Coriónica Humana	Dependiente	Es una hormona glicoproteica producida durante el embarazo por el sincitiotrofoblasto,	Cuando se identifican 2 bandas de color en el inmunoanálisis,	Categórica nominal.	Por medio de la aplicación de un inmunoensayo tipo sandwich

		<p>así como también en la glándula pituitaria de los hombres y mujeres de todas las edades. También es producida por enfermedades neoplásicas y utilizada como marcador tumoral.</p>	<p>tanto en la zona de control como en el test indican un resultado positivo.</p>		<p>para la detección de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en suero. El método emplea una combinación de anticuerpos monoclonales y policlonales que selectivamente identifican la fracción β de GCH en la muestra y le confieren un alto grado de especificidad del 99% y sensibilidad detectando niveles desde 20 mIU/ml.</p>
--	--	--	---	--	--

PLAN DE ANÁLISIS.

En este estudio no fue necesaria la aplicación de pruebas estadísticas ya que los resultados obtenidos son contundentes, siendo todas las pruebas aplicadas negativas.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Cédula de recolección de datos, obtenidos mediante interrogatorio directo y/o del expediente clínico de la paciente, así como del resultado del inmunoensayo aplicado para la detección de fracción β de Hormona gonadotropina coriónica humana. (Anexo 1)

ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto de investigación se realizó con apego al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud que establece que la investigación en seres humanos se desarrollará conforme a los principios científicos y éticos que justifican la presente investigación.

Con base en el artículo 17 de la ley General de salud se considera una investigación con mínimo riesgo ya que se realizó la obtención de una muestra a través de punción venosa y que no necesariamente se realizó la punción exclusiva para ésta investigación sino que se también se utilizaron muestras sanguíneas obtenidas para otros estudios necesarios para la paciente.

Cada una de las pacientes firmó una carta de consentimiento para participar en el estudio. (anexo 2)

Este estudio deriva del trabajo titulado “Detección de mutaciones de tp53 como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama” que fué autorizado por la Comisión Nacional de Investigación Científica, con el número de registro: 2005-785-177.

RESULTADOS.

Durante el estudio se incluyeron a 50 pacientes femeninas con diagnóstico de carcinoma invasor de mama en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, las cuales se encontraban distribuidas entre las edades de 34 hasta 86 años de edad con picos de edades entre los 46-50 y 61-70 años edad (anexo 3), así como también se observaron en etapa I el 16 %, etapa II el 34%, etapa III el 44% y en etapa IV el 6% (anexo 4).

Interesantemente, se les aplicó la prueba de inmunoensayo a cada una de ellas encontrándose en la totalidad de ellas el resultado negativo (anexo 5).

DISCUSIÓN

Como ya se comentó con anterioridad ha sido reportada la sobreexpresión de receptores de GCH en tumores de mama a la cual podrían responder dichos tumores, lo que ha permitido pensar en la posibilidad de que la exposición exógena a dicha hormona pueda originar incremento o disminución del riesgo de cáncer de mama y esto a su vez ha sido descartado en un metanálisis con 60050 mujeres sometidas a fertilización in vitro en las cuales no se vió modificado el riesgo relativo (RR 1.03). Así mismo está establecido que las concentraciones elevadas de fracción beta de gonadotropina coriónica humana revelan un factor pronostico desfavorable en pacientes de cáncer de células germinales de testículo, pero aun es desconocido su papel en el cáncer de mama. También han sido reportados resultados positivos mediante inmunohistoquímica en un 24% de las mujeres con cáncer de mama. Sin embargo, en las demás fuentes bibliográficas tampoco se ha podido reproducir o definir con certeza el papel que juega la gonadotropina coriónica en el cáncer de mama, por lo que actualmente es controvertido.

En la bibliografía revisada encontramos que estudios han reportado concentraciones séricas elevadas de β GCH en 25-40 % de los pacientes con cáncer ovárico, renal, de vejiga, de mama y cáncer de cabeza y cuello.

En otro estudio específicamente en cáncer de mama reportaron que entre el 10 % y el 50 % de las pacientes presentan inmunorreactividad incrementada en suero para esta hormona. Sin embargo, los niveles elevados de claridad son raros, y este hallazgo se ha

atribuido al estado menopáusico y la reacción cruzada con LH en los primeros radioinmunoanálisis.

En este estudio no se observaron los resultados reportados en las fuentes bibliográficas mencionadas con anterioridad, en las cuales se ha reportado elevación de la fracción B de GCH en diversas neoplasias además del cáncer de mama, habiendo controversia en esta última ya que no se han llegado a reproducir dichos resultados en todos los estudios.

Este estudio se utilizó el método de inmunoensayo tipo sándwich que tiene una especificidad del 99% y sensibilidad para detectar niveles de β GCH superiores de 20 mUI/ml, dicho estudio tiene la ventaja de ser mas económico, ser una prueba rápida y mas accesible sin embargo tiene la desventaja de no detectar niveles inferiores a 20 mUI/ml.

Debido a que en la bibliografía se toma en cuenta como niveles de referencia de la β GCH la cantidad 3 mUI/ml en pacientes premenopáusicas y 6 mUI/ml en pacientes posmenopáusicas y considerando que el inmunoensayo utilizado en este estudio tiene sensibilidad para detectar niveles de β GCH superiores de 20 mUI/ml, hay niveles por debajo de los 20 mUI/ml que este inmunoensayo no detecta y teniendo en cuenta que los resultados no son los esperados de acuerdo a la literatura podemos inferir que es necesaria la utilización de estudios más sensibles como el ensayo inmunoenzimático por quimioluminiscencia, radioinmunoanálisis y ELISA que tienen una sensibilidad para detectar niveles <0.001 UI/L de β GCH , por lo que se realizará otro estudio para saber con

claridad si en nuestras pacientes es posible encontrar niveles elevados de esta hormona en suero y posteriormente definir el papel que desempeña en las mujeres con cáncer de mama.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, no es útil el inmunoensayo empleado para la detección de fracción beta de GCH en cáncer de mama, por lo que no es posible determinar por este estudio el papel que desempeña dicha hormona en el cancer de mama.

Es necesario continuar con más investigaciones para la detección de la fracción beta de GCH y definir su papel en el seguimiento de las paciente con dicha enfermedad. No descartamos que existan trazas de la hormona y que solo sean detectables por otros métodos más sensibles como el ensayo inmunoenzimático por quimioluminiscencia, radioinmunoanálisis y ELISA.

ANEXOS

ANEXO 1.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

DATOS
Edad:
Etapa clínica:
Resultado de la Prueba:

ANEXO 2.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

Ciudad de México, D.F. a ____ de _____ de 2014.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

“DETECCIÓN SÉRICA DE GONADOTROPINA CORIÓNICAS HUMANAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA”

Autorizado por el comité local de investigación UMAE Hospital de Oncología, CMNSXXI-IMSS

El objetivo de determinar la expresión de la hormona gonadotropina coriónica humana en cáncer de mama se me ha explicado, ya que existe la posibilidad que en pacientes con cáncer de mama, esta hormona se presente en el suero. Mi participación consistirá simplemente en someterme al procedimiento diagnóstico de rutina en la que de una muestra sérica.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos como molestias hasta un pequeño moretón que se eliminará a los pocos días de la toma de muestra, que puede presentarse unas pequeñas molestias y que los beneficios derivados de mi participación en el estudio puedan ayudar a otras pacientes con la misma enfermedad. El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier duda que plantee.

Me han asegurado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial y retirarme cuando así lo considere. En caso de negación, no habrá repercusión en mi tratamiento posterior.

Nombre y firma del paciente
o representante legal

Nombre, matrícula y firma del
investigador principal

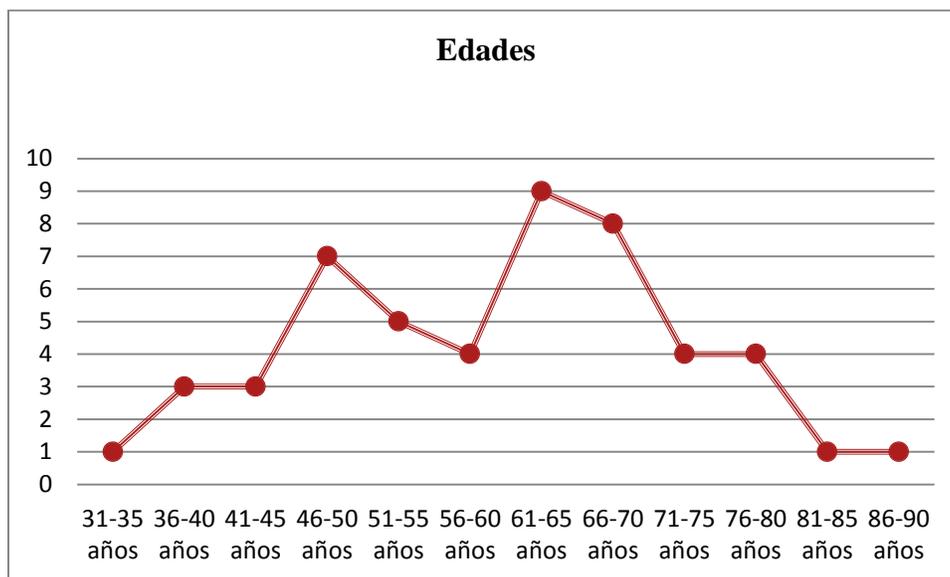
Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

En caso de mayor información llame al 56276900 ext 22706 con atención al Dr Mauricio Salcedo Vargas, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, CMNSXXI-IMSS, Av Cuauhtémoc 330 Col Doctores , México DF 06720

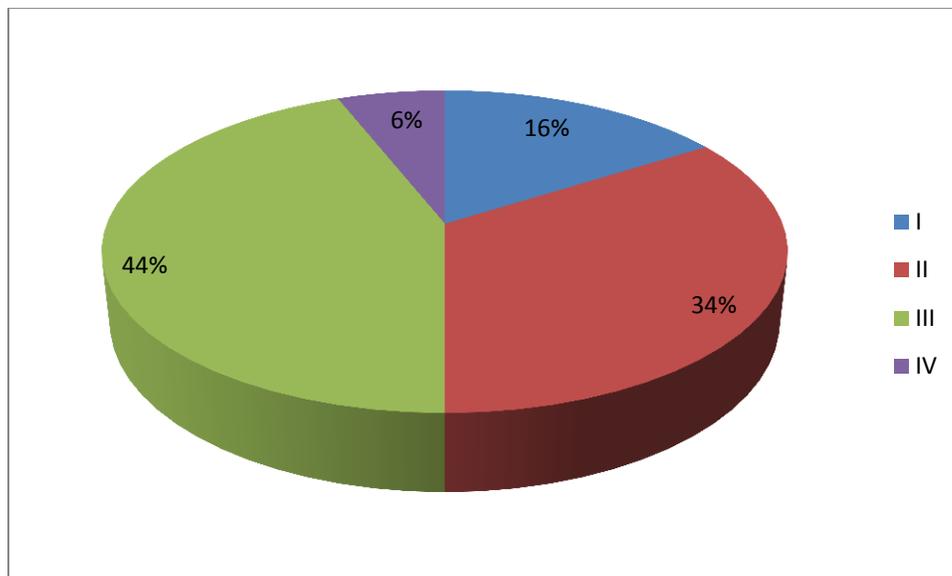
ANEXO 3.

DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POR GRUPOS DE EDAD.



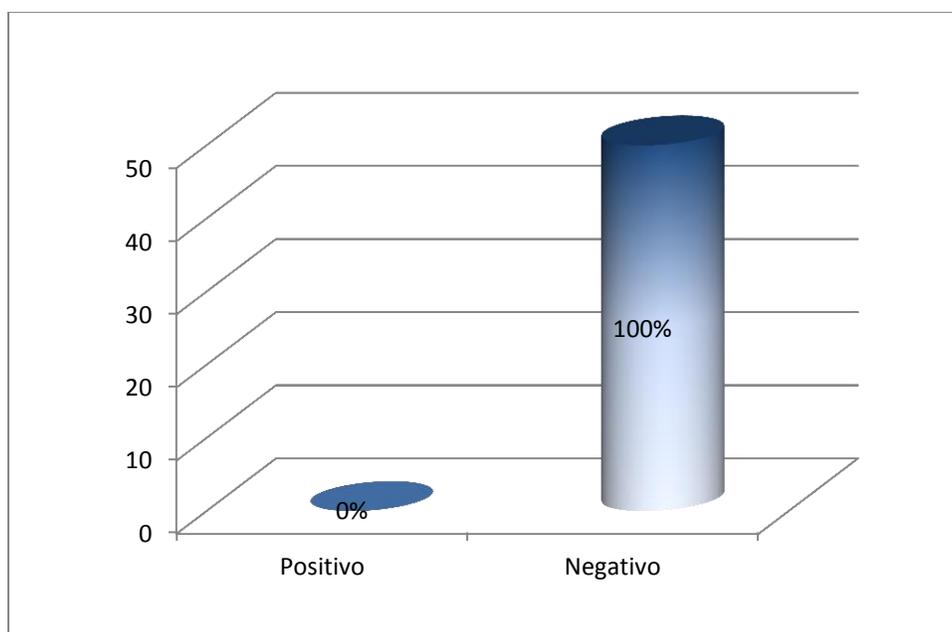
ANEXO 4.

DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POR ETAPA CLÍNICA.



ANEXO 5.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DEL INMUNOENSAYO.



REFERENCIAS

1. Demirtas E, Krishnamurthy S, Tulandi T. Elevated serum β -human chorionic gonadotropin in nonpregnant conditions. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(10):675-679.
2. Cole L.A. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8:102.
3. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update* 2006; 12(6):769–784.
4. Sorio C, Mauri P, Pederzoli P, Scarpa A. Non-invasive cancer detection: Strategies for the identification of novel cancer markers. *IUBMB Life* 2006;58(4):193–198.
5. Stenman UH, Alfthan H. Determination of human chorionic gonadotropin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2013;27:783–793.
6. Reisenbichler E, Krontiras H, Hameed O. Beta-Human Chorionic Gonadotropin production associated with phyllodes tumor of the breast: an unusual paraneoplastic phenomenon. *Breast J* 2009; 15(5):527-530.
7. Hotakainen K, Ljungberg B, Paju A, Rasmuson T, Alfthan H, Stenman UH. The free b-subunit of human chorionic gonadotropin as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2002; 86:185–189.
8. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem* 2004; 37: 549–561.

9. Alvarado M, Alvarado N, Russo J, Russo I. Human chorionic gonadotropin inhibits proliferation and induces expression of inhibin in human breast epithelial cells in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol* 1994; 30:4–8.
10. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646-674.
11. Silva W, Gnjatic S, Ritter E, Chua R, Cohen T, Hsu M, et al. PLAC1, a trophoblast-specific cell surface protein, is expressed in a range of human tumors and elicits spontaneous antibody responses. *Cancer Immun* 2007;7:1-9.
12. Old L. Cancer is a somatic cell pregnancy. *Cancer Immun* 2007;7:10-12.
13. Srivastava P, Russo J, Russo I. Chorionic gonadotropin inhibits rat mammary carcinogenesis through activation of programmed cell death. *Carcinogenesis* 1997;18(9):1799–1808.
14. Rao CV. Does full-term pregnancy at a young age protect women against breast cancer through hCG? *Obstet Gynecol* 2000;96:783–786.
15. Iles R, Delves P, Butler S. Does hCG or hCG β play a role in cancer cell biology? *Mol Cell Endocrinol* 2010; 329:62–70.
16. Agnantis N, Patra F, Khaldi L, Filis S. Immunohistochemical expression of subunit beta HCG in breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1992;13:461–466.