



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA  
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO



“CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DEL CARCINOMA DUCTAL  
INFILTRANTE DE LA GLÁNDULA MAMARIA Y SU ASOCIACIÓN CON  
ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICO”

Autor(es): Sosa Sandra

Squillante Kimberly

Torres Mariano

Tutor Metodológico: Prof. Amílcar Pérez

Tutor Especifico: Dra. Vilma E. Rebolledo P

Valencia, 2012



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
 FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
 ESCUELA DE MEDICINA  
 DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA  
 TRABAJO ESPECIAL DE GRADO



**CONSTANCIA DE APROBACIÓN**

Los abajo firmantes, miembros del jurado designado para estudiar el Trabajo Especial de Grado:

**“CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE LA GLÁNDULA MAMARIA Y SU ASOCIACIÓN CON ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICO”**

Elaborado por los Bachilleres:

Sosa Sandra, C.I.18747809  
 Squillante Kimberly, C.I.20082989  
 Torres Mariano, C.I.18748864

Hacemos constar que hemos revisado y aprobado el mencionado trabajo.

2012

*[Firma]*  
 Ivana Silva  
 14469.427

*[Firma]*  
 2523701

*[Firma]* Daniella Padoin  
 7.017.449





UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA  
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO



“CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DEL CARCINOMA DUCTAL  
INFILTRANTE DE LA GLÁNDULA MAMARIA Y SU ASOCIACIÓN CON  
ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICO”

Autor(es): Sosa Sandra  
Squillante Kimberly  
Torres Mariano

Tutor Metodológico: Prof. Amílcar Pérez  
Tutor Específico: Dra. Vilma E. Rebolledo P  
Valencia, 2012

## RESUMEN

**Introducción:** En el carcinoma ductal infiltrante el estudio de la expresión tumoral del receptor del factor de crecimiento epidérmico-2 (HER2), el receptor de estrógenos (RE) y el receptor de progesterona (RP) permite reconocer subtipos con diferentes características clínico-patológicas. **Objetivo General:** analizar la expresión de los marcadores moleculares RE, RP y Her-2 en relación con las características clínico-patológicas del carcinoma ductal infiltrante. **Materiales y Métodos:** Se trata de una investigación de tipo descriptivo correlacional, con un diseño no experimental, transversal, retrospectivo. Las muestras y datos evaluados correspondieron a casos con diagnósticos de carcinoma de mama ductal infiltrante, de 100 pacientes en el período de 2005–2010, seleccionadas con RE, RP y HER-2 mediante inmunohistoquímica. Se comparó la expresión de estos con la edad, uso de anticonceptivos orales, número de gestaciones, estadio hormonal, tipo y grado histológico y estadio patológico (TNM). **Resultados:** Se obtuvo que para el RE y RP se presentó mayormente en aquellas pacientes con estadio TNM IIB 22% (para RE y RP) y IIA 18% (para RE y RP), con un tamaño tumoral de 2 a 5 cm 40% (para RE y RP); con metástasis en los ganglios 47%(RE) / 61% (RP), de grado nuclear I 40% (RE) / 38% (RP) y en su mayoría con grado histológico I 37% (para RE y RP). **Conclusiones:** Se demostró que la presencia del RE, RP y HER-2, es altamente representativa en etapas iniciales del cáncer. Solo el RE evidenció una significancia estadística con respecto a las características anatomopatológicas estudiadas, sin embargo la expresión del RP y la proteína HER-2 es mayor a muchos otros estudios realizados. No hubo significancia en cuanto a la presencia de los receptores y las características epidemiológicas.

**Palabras Clave:** *Carcinoma Ductal Infiltrante, Receptor de Estrógeno, Receptor de Progesterona, Oncogén Her-2*



UNIVERSIDAD DE CARABOBO



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA  
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

“CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DEL CARCINOMA DUCTAL  
INFILTRANTE DE LA GLÁNDULA MAMARIA Y SU ASOCIACIÓN CON  
ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICO”

Autor(es): Sosa Sandra  
Squillante Kimberly  
Torres Mariano

Tutor Metodológico: Prof. Amílcar Pérez  
Tutor Especifico: Dra. Vilma E. Rebolledo P  
Valencia, 2012

### ABSTRACT

**Introduction:** The cancer of breast, the second reason of death for cancer in Venezuelan women, constitutes a heterogeneous disease. Study of the tumoral expression of the Human Epidermal growth factor Receptor-2 (HER2), the estrogen receptor (RE) and the progesterone receptor (RP) enables the recognition of subtypes with different clinical - pathological characteristics. **Objective:** one sought to analyze the expression of the scoreboards molecular RE, RP and Her-2 in relation with the clinical - pathological characteristics of the carcinoma ductal unfiltering.

**Material and Method:** The samples and evaluated information corresponded to cases with diagnoses of carcinoma of breast ductal unfiltering, of hundred patients in the period of the years 2005-2010, selected with RE, RP and HER-2 by means of immunohistochemistry. The expression was compared of these with the age, use of oral contraceptives, number of gestations, hormonal stadium, type and histological degree and pathological stadium (TNM).

**Results:** there was obtained that for the RE and RP one presented mainly in those patients with stadium TNM IIB 22 % (for RE and RP) and IIA 18 % (for RE and RP), with a tumor size from 2 to 5 cm 40 % (for RE and RP); with metastasis in the ganglions 47 % (RE) / 61 % (RP), of nuclear degree I 40 % (RE) / 38 % (RP) and in the main with histological degree I 37 % (for RE and RP).

**Conclusions:** The presence of the RE, RP and HER-2, is highly representative in initial stages of the breast cancer. Only the RE demonstrated a statistical significance with regard to the anatomopathology characteristics studied, nevertheless the expression of RP and the protein HER-2 is bigger than many other realized studies. As for the epidemiological characteristics there was no significance statistics for any receptor.

**Key words:** *Breast Neoplasms, Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Oncogene Her-2.*

### INDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>pág. 2</b>
<b>Materiales y Métodos .....</b>	<b>pág. 8</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>pág.10</b>
<b>Discusiones .....</b>	<b>pág.16</b>
<b>Conclusiones y Recomendaciones.....</b>	<b>pág.18</b>
<b>Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>pág.20</b>
<b>Anexo 1 – Instrumento de Recolección de Datos.....</b>	<b>pág.24</b>
<b>Anexo 2 – Criterios para Clasificación Clínica y Anatomopatológicas... </b>	<b>pág.25</b>

## **INTRODUCCIÓN**

El carcinoma de mama representa una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillo mamarios. Esta neoplasia definida así histopatológicamente tiene una marcada tendencia a la diseminación linfática y hemática, además de un curso clínico muy variable, el cual puede ser desafortunado en algunas pacientes. <sup>(1)</sup>

Para predecir el curso clínico de la neoplasia es fundamental conocer los elementos del tumor que implican su capacidad o el potencial de invasión como son sus características morfológicas (estado de los ganglios axilares, tamaño tumoral, grado histológico, grado nuclear, émbolos tumorales), de carácter clínico (estadio clínico, edad de la paciente) y biológicas en relación a la expresión de marcadores moleculares como los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y la proteína Her-2 <sup>(2-4)</sup>.

La proteína HER-2, también llamada; neu, c-neu o c-erbB-2 es un mismo oncogén celular localizado en el brazo q del cromosoma 17 humano <sup>(5)</sup>. Los estrógenos, por su parte, son los responsables de la elongación y ramificación de los ductos mamarios y la progesterona del desarrollo y diferenciación de los lobulillos. Ambas hormonas actúan en los tejidos blancos a través de receptores específicos y se sabe que en el cáncer de mama su expresión se encuentra alterada <sup>(6)</sup>.

El carcinoma de mama es el tumor maligno sólido más frecuente de la población femenina a nivel mundial. De 6 millones de tumores malignos que se diagnosticaron en las mujeres en el año 2007, el carcinoma de mama se ubicó en primer lugar con 1,3 millones, el 27% de ellos en países desarrollados y el 19% en países en vías de desarrollo. El incremento del número de casos nuevos entre el 2002 y 2007 en los países desarrollados fue dos veces mayor que el observado en los países en vías de desarrollo. <sup>(7-9)</sup>

Este es el cáncer más frecuente entre las mujeres de los países occidentales y una de las causas más importantes de mortalidad entre las mujeres de mediana edad, lo cual lo convierte en un problema de salud sumamente prioritario. <sup>(10)</sup>

En un recorrido por los países industrializados, una de cada nueve mujeres desarrolla esta neoplasia a lo largo de su vida y la tercera parte de ellas, muere a consecuencia de la neoplasia. En la península ibérica la incidencia del carcinoma de mama varía entre 40 y 75 por 100.000 mujeres, según datos obtenidos por los distintos registros españoles de cáncer de base poblacional. En lo que respecta a la tasa de mortalidad, en dicho país, se ha detectado una fluctuación entre el 26,7 por 100.000 mujeres a 22 por 100.000 en las últimas dos décadas. Sin embargo en el año 2008 ésta se sitúa en 28 por 100.000 mujeres lo que revela una tendencia al incremento según los registros publicados. <sup>(8,9,11-13)</sup>

De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer, la incidencia en los Estados Unidos, ha experimentado un incremento del 2% anual desde 1980, estimándose que alrededor del 3,5% de sus mujeres morirán de dicha enfermedad en los próximos años <sup>(11-14)</sup>.

Cifras recientes muestran que la mortalidad por ésta neoplasia en países del Caribe, ingleses y del Cono Sur es la más alta de Latinoamérica y del Caribe, en contraste con la que se registra en Centroamérica. Sin embargo, varios estudios confirman que la mortalidad en la mayoría de los países latinoamericanos va en aumento en particular en los países que hace unos años contaban con una mortalidad relativamente baja, como Colombia, Costa Rica, Ecuador, México y Venezuela <sup>(8,9,11)</sup>.

En México según datos del registro histopatológico de neoplasias del sistema nacional de información de salud, su incremento en las estadísticas de morbilidad y mortalidad es cada vez más parecido al de los países del primer mundo <sup>(2, 9, 11, 15,16)</sup>.

Asimismo desde el 2001 al 2006 en Colombia, ésta representa la segunda neoplasia maligna más frecuente en mujeres, después del carcinoma de cuello uterino; siendo además, la mayor causa de muerte en mujeres entre los 15 a 54 años, mientras que en Chile pasó de ser la tercera causa de muerte, con una tasa de 13 por 100.000 mujeres para el 2001, a la segunda causa con una tasa superior de 25 por 100.000 mujeres para el año 2006 <sup>(8, 11, 17- 19)</sup>.

En Venezuela en las últimas décadas, diariamente en la población femenina, se diagnostican nuevos casos de carcinoma de mama, donde aproximadamente la mitad fallece por la enfermedad, engrosando las estadísticas de morbi-mortalidad. Así tenemos que durante el período 1998 al 2000, según datos disponibles del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, ésta neoplasia representa la segunda causa de muerte por enfermedad maligna en mujeres, con una tasa de mortalidad de 11 por 100.000. A partir del año 2001 al 2003, la tasa de mortalidad experimentó un aumento significativo de 14 por 100.000 mujeres en los siguientes años, 2004 y 2005, según el Anuario de Mortalidad del Ministerio de Salud, la situación se modificó de forma notable, pasando a ocupar la primera causa de muerte, desplazando a un segundo lugar al carcinoma de cuello uterino <sup>(13, 18-20)</sup>.

Más del 70% de los casos que se diagnostican en Venezuela a diferencia de lo que ocurre en otros países desarrollados se realiza en estadios localmente avanzados (estadios IIB, IIIA y IIIB, IIIB) y metastásicos (IV) <sup>(12, 13, 21-23)</sup>.

Es así que conociendo las estadísticas internacionales y la importancia de dicha entidad patológica que se planteo realizar un estudio para conocer la asociación entre los marcadores moleculares más comúnmente realizados para su manejo terapéutico (estrógeno, progesterona y Her-2) y las características clínico-patológicas en el carcinoma de mama.

Actualmente, aun cuando la incidencia del cáncer de mama continúa aumentando, es importante señalar que en muchos países desarrollados, la mortalidad está

disminuyendo. Este cambio de tendencia en la mortalidad en aquellos casos se explica por una mayor detección precoz, el adelanto en técnicas diagnósticas y las modalidades terapéuticas de hoy en día.

Siendo la neoplasia maligna de mamá, la primera causa de muerte por cáncer en la mujer de Venezuela <sup>(20)</sup>, es de vital importancia que sea objeto de estudios esta patología; como lo es la relación existente entre su frecuencia y su asociación con respecto a la expresión de los marcadores moleculares. Estos marcadores (RE, RP y Her-2) son usados comúnmente para el manejo terapéutico, y constituyen una pieza fundamental para establecer su relevancia en el manejo de futuras medidas de prevención y asistencia primaria.

Al implementar en el manejo de las pacientes, la relación existente entre factores epidemiológicos, factores biológicos, la clínica, los estudios de orden diagnóstico en cuanto a las características morfológicas a través de la anatomía patológica y el implemento de las técnicas inmunohistoquímicas se pretende facilitar el conocimiento de la neoplasia, dando así un certero pronóstico del carcinoma mamario en sus etapas iniciales o estadios primarios de esta patología.

Es por consiguiente que se busca con este trabajo investigativo, definir las relaciones y la predisposición que generan todos estos factores asociados a la génesis de la enfermedad; de una manera temprana y no cuando ya sea una manifestación clínica evidenciable, la cual cursa con un estado avanzado de la neoplasia. Para ello, se plantea como objetivo general de la investigación: Analizar la expresión de los marcadores moleculares: receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y Her-2 en relación con las características clínico-patológicas del carcinoma ductal infiltrante.

Para lo cual se establecieron los siguientes objetivos específicos: Determinar la expresión del RE, RP y Her-2; Conocer la edad, el uso de los anticonceptivos orales y número de gestaciones previas al diagnóstico de la neoplasia; Determinar el

estadio clínico (TNM); Conocer el tamaño tumoral, estatus de los ganglios axilares y el grado histológico del tumor; Determinar la relación entre factores clínicos, morfológicos y la expresión de los marcadores moleculares del estudio.

Para la prevención primaria del cáncer mamario en Venezuela, no se disponen de estrategias eficaces; puesto que las existentes, se focalizan netamente en la detección de los factores de riesgo ligados a la historia reproductiva, la influencia hormonal, la edad e historia familiar de las pacientes, y aunque estas consideraciones son importantes; en su mayoría son factores no modificables para la prevención oportuna de la neoplasia mamaria.

Muchos son los trabajos que sustentan el objeto de estudio en desarrollo, tal es el caso de Reigosa y col. en el 2001, quienes demostraron que las pacientes con RE y RP positivos no presentaron asociación significativa entre el estatus de los mismos con las variables clínico patológicas. <sup>(24)</sup>

Por su parte, Delgado y col. en el año 2010, demostraron que de 197 pacientes de sexo femenino con cáncer de mama invasivo aproximadamente la mitad de las pacientes presentó características clínicopatológicas favorables, mientras que el resultado de la IHQ para la expresión tumoral de la proteína HER-2 fue positivo solamente en 10% de las pacientes. <sup>(25)</sup>

De igual forma, Muñoz y col. determinaron que la presencia de los receptores de estrógeno y progesterona, aumenta la posibilidad de respuesta a los tratamientos hormonales entre el 55 y 80% en pacientes con receptores estrogénicos positivos, sin embargo, la falta de los receptores de progesterona está asociada con peor pronóstico de la neoplasia. <sup>(26)</sup>

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se trata de una investigación de tipo descriptivo correlacional, con un diseño no experimental, transversal, retrospectivo, donde las muestras y datos a evaluar corresponden a casos con diagnósticos de carcinoma de mama.

La población estuvo constituida por los casos con diagnóstico carcinoma de mama evaluados en la Consulta de mamas de la Clínica Docente Los Jarales (CDLJ), durante el periodo 2005 – 2010, la muestra está caracterizada por cien (100), seleccionada intencionalmente bajo los siguientes criterios de inclusión: sexo femenino, cualquier edad, estudio inmunohistoquímico para RE, RP y Her-2, realizado antes de las exposiciones a quimioterapia, registro de los datos clínicos como ACO y tiempo de uso, número de gestas y paros antes del diagnóstico patológico de carcinoma de mama ductal infiltrante.

La información fue obtenida mediante la revisión de historia clínicas de la consulta de mamas de la CDLJ, en la cual se recopiló una muestra de cien (100) casos positivos para el carcinoma de mama ductal infiltrante, siendo de manera retrospectiva donde incluyeron aquellas pacientes en cuyas historias reposaban aspectos como: expresión del RE, RP, Her-2, edad, status hormonal, estadio clínico, grado histológico y estado de los ganglios linfáticos.

Los datos obtenidos se recogieron en una hoja de registro diseñada por los investigadores para tal fin, el cual consta de 4 segmentos, en el primer segmento se registra los datos personales de la paciente así como sus antecedentes personales y familiares, el segundo segmento contiene la clasificación TNM; en el tercer segmento está la clasificación anatomopatológica, y el cuarto segmento presenta el estudio inmunohistoquímico con la expresión de los diferentes receptores a estudiar.

La investigación se llevó a cabo con el apoyo de las siguientes entidades científicas, hospitalarias y universitarias: Laboratorio del centro de investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la universidad de Carabobo (CIMBUC), archivo de historias

médicas de la consulta de la CDLJ y la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo.

Además los recursos financieros fueron aportados por: Laboratorio del Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC); tutor: Dra. Vilma E Rebolledo P. Cirujano Oncólogo y miembro del Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo y el financiamiento por los miembros de la investigación.

Los datos fueron analizados por medio de las técnicas estadísticas descriptivas a partir de tablas de distribución de frecuencias (ordinarias y relativas), todo se realizó con el programa SPSS versión 10.

## RESULTADOS

**TABLA N° 1**  
**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN –**  
**ANÁLISIS DE LA EDAD, USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES NÚMERO DE**  
**GESTACIONES Y EL ESTADO HORMONAL PREVIO AL DIAGNÓSTICO DE LA**  
**NEOPLASIA DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS.**

<b>Grupo Etéreo</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
25 – 35	11	11
36 – 46	21	21
47 – 57	40	40
58 – 68	17	17
> 69	11	11
<b>Uso de ACO</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Si	43	43
No	57	57
<b>Tiempo de consumo de ACO</b> (n=43)	<b>F</b>	<b>%</b>
6 – 12 meses	14	14
>12 meses	29	29
<b>N° Gestas</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
0	0	0
1 a 3	95	95
>3	5	5
<b>Estado Hormonal</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Pre-menopáusica (<50 años)	44	44
Post-menopáusica (>50 años)	56	56
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

Fuente: Datos Propios de la Investigación.

Al momento de analizar las características de las pacientes en estudio se tiene que predominaron aquellas con edades entre los 47 y 57 años (40%= 40 casos), seguidas de aquellas con 36 y 46 años (21%= 21 casos). Un 57% usaba anticonceptivos orales (57 casos) en un tiempo mayor de 12 meses (29%= 29 casos). En su mayoría tenían entre 1 y 2 gestas (58%= 58 casos) y post menopáusicas (56%= 56 casos).

**TABLA N° 2**  
**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN –**  
**ANÁLISIS DEL ESTADIO CLÍNICO (TNM) EN CUANTO A: TAMAÑO**  
**TUMORAL, ESTATUS DE LOS GANGLIOS AXILARES, GRADO NUCLEAR Y**  
**GRADO HISTOLÓGICO DEL TUMOR DE LA MUESTRA EN ESTUDIO.**

<b>Estadio TNM</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
I	3	3
IIA	26	26
IIB	33	33
IIIA	22	22
IIIB	15	15
IV	1	1
<b>Tamaño Tumoral</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<2cm	2	2
2-5cm	59	59
>5cm	39	39
<b>Edo Ganglios</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
sin/MT	13	13
MT	87	87
<b>Grado Nuclear</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
I	40	40
II	32	32
III	28	28
<b>Grado Histológico</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
I	46	46
II	33	33
III	21	21
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

Fuente: Datos Propios de la Investigación.

Las pacientes estudiadas en su mayoría eran de estadio TNM IIB (33%= 33 casos) y de IIA (26%= 26 casos). El tamaño tumoral mas frecuente era el de 2 a 5 cm (59%= 59 casos), predominaron aquellas pacientes con presencia de ganglios con metástasis (87%= 87 casos). El grado nuclear más frecuente fue el "I" con un 40% (40 casos) y el grado histológico predominante fue el "I" con un 46% (46 casos).

**TABLA N° 3**  
**ANÁLISIS DE LOS FACTORES CLÍNICOS, MORFOLÓGICOS Y**  
**PATOLÓGICOS SEGÚN LA EXPRESIÓN DE LOS MARCADORES**  
**MOLECULARES (RE, RP Y HER-2).**

	MARCADORES MOLECULARES						TOTAL	
	RE		RP		HER2		f	%
<b>Grupo Etáreo</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>F</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
25 – 35	7	7	8	8	9	9	11	11
36 – 46	10	10	12	12	16	16	21	21
47 – 57	24	24	29	29	29	29	40	40
58 – 68	12	12	14	14	16	16	17	17
> 69	5	5	7	7	9	9	11	11
<b>Uso de ACO</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>F</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Si	28	28	29	29	34	34	43	43
No	30	30	41	41	45	45	57	57
<b>N° Gestas</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>F</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 -3	54	54	66	66	74	74	95	95
>3	4	4	4	4	5	5	5	5
<b>Estado Hormonal</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>F</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Pre-menopáusica (<50años)	24	24	30	30	34	34	44	44
Post-menopáusica (>50años)	34	34	40	40	45	45	56	56
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>58</b>	<b>70</b>	<b>70</b>	<b>79</b>	<b>79</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

Fuente: Datos Propios de la Investigación.

El marcador Receptor de Estrógeno se presentó en un 58% de las pacientes estudiadas (58%), encontrándose mayormente en aquellas pacientes con edades entre los 47 y 57 años (24%= 24 casos), que no utilizaban Anticonceptivos orales (30%= 30 casos); con 1 y 3 gestas (54%= 54 casos) y en su mayoría postmenopáusica (34%= 34 casos). No encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del receptor de estrógeno y las variables antes descritas (P > 0,05).

En lo referente al receptor de progesterona, se encontró presente en un 70% de las pacientes estudiadas (70 casos), siendo más frecuentes en aquellas pacientes con

edades entre los 47 y 57 años (29%= 29 casos), que no utilizaban Anticonceptivos orales (41%= 41 casos); con 1 y 3 gestas (66%= 66 casos) y en su mayoría postmenopáusica (40%= 40 casos). No encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del receptor de progesterona y las variables antes descritas ( $P > 0,05$ ).

En lo correspondiente a la proteína HER-2, se encontró presente en un 79% de las pacientes estudiadas (79 casos), presentándose mayormente en aquellas pacientes con edades entre los 47 y 57 años (29%= 29 casos), que no utilizaban Anticonceptivos orales (45%= 45 casos); con 1 y 3 gestas (74%= 74 casos) y en su mayoría postmenopáusica (45%= 45 casos). No encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del receptor HER-2 y las variables antes descritas ( $P > 0,05$ ).

**TABLA N° 3.1**  
**ANÁLISIS DE LOS FACTORES CLÍNICOS, MORFOLÓGICOS Y**  
**PATOLÓGICOS SEGÚN LA EXPRESIÓN DE LOS MARCADORES**  
**MOLECULARES (RE, RP Y HER-2).**

	MARCADORES MOLECULARES					
	RE		RP		HER2	
	f	%	f	%	f	%
<b>Estadio TNM</b>						
I	2	2	2	2	1	1
IIA	18	18	18	18	20	20
IIB	22	22	22	22	27	27
IIIA	8	8	17	17	18	18
IIIB	7	7	10	10	12	12
IV	1	1	1	1	1	1
<b>Tamaño Tumoral</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<2cm	1	1	1	1	1	1
2-5cm	40	40	40	40	45	45
>5cm	17	17	29	29	33	33
<b>Edo Ganglios</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
sin/MT	11	11	9	9	11	11
MT	47	47	61	61	68	68
<b>Grado Nuclear</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
I	40	40	38	38	40	40
II	11	11	17	17	18	18
III	7	7	15	15	21	21
<b>Grado Histológico</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
I	37	37	37	37	37	37
II	14	14	14	14	16	16
III	7	7	19	19	26	26
<b>Total</b>	58	58	70	70	79	79

Fuente: Datos Propios de la Investigación.

En lo correspondiente a los factores morfológicos y patológicos se tiene que el Receptor de Estrógeno se presentó mayormente en aquellas pacientes con estadio TNM IIB (22%= 22 casos) y IIA (18%= 18 casos), con un tamaño tumoral de 2 a 5 cm (40%= 40 casos); con metástasis en los ganglios (47%= 47 casos), de grado nuclear I (40%= 40 casos) y en su mayoría con grado histológico I (37%= 37 casos). Encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del receptor de estrógeno y el grado histológico ( $X^2=28,49$ ; 2 gl; P VALOR= 0,0000 <

0,05) y el grado nuclear ( $X^2=23,03$ ; 2 gl; P VALOR= 0,0000), con el resto de las variables no se encontró una asociación estadísticamente significativa (P >0,05)

En lo referente al receptor de progesterona, se presentó más en aquellas pacientes con estadio TNM IIB (22%= 22 casos) y IIA (18%= 18 casos), con un tamaño tumoral de 2 a 5 cm (40%= 40 casos); con metástasis en los ganglios (61%= 61 casos), de grado nuclear I (38%= 38 casos) y en su mayoría con grado histológico I (37%= 37 casos). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del receptor de progesterona y las variables antes descritas (P > 0,05). Casi se demuestra una asociación significativa entre el grado nuclear ( $X^2=5,01$ ; 2 gl; P valor= 0,0817) y el grado histológico ( $X^2=4,92$ ; 2 gl; P valor= 0,0854).

En lo correspondiente a la proteína HER-2, se presentó con mayor frecuencia en aquellas pacientes con estadio TNM IIB (27%= 27 casos) y IIA (20%= 20 casos), con un tamaño tumoral de 2 a 5cm (45%= 45 casos); con metástasis en los ganglios (68%= 68 casos), de grado nuclear I (40%= 40 casos) y en su mayoría con grado histológico I (37%= 37 casos). No encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del receptor HER-2 y las variables antes descritas (P > 0,05).

## DISCUSIÓN

En la actualidad el estudio de la expresión tumoral de Receptores de Estrógenos (RE), Receptores de Progesterona (RP) y Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico-2, (proteína HER-2) resulta un componente importante del manejo del Carcinoma mamario, complementando éste último significativamente el ajuste del pronóstico y el tratamiento de las pacientes. <sup>(27)</sup>

En la población estudiada de 100 casos de Carcinoma ductal infiltrante de mama, mas del 55% manifestaron al menos uno de los receptores (58% RE, 70%RP y 79% HER-2) lo que ratifica la relación entre el cáncer de mama y la expresión de los mismos. Siendo llamativo la frecuencia y correlación en la expresión de estos en comparación con otros estudios con poblaciones donde predominan la expresión del Receptor de Estrógeno sobre el Receptor de Progesterona <sup>(25; 28)</sup>, y donde los casos de este estudio incluso superan la expresión del Receptor de Progesterona de otros con muestras mayores <sup>(29)</sup>, aspecto que refleja características particulares de la población en estudio.

Alrededor del 60% de las pacientes estudiadas se encuentra entre los 36 y los 57 años, con un 40% que va de los 47-57 años y un 21% de los 36-46 años, que ubica la prevalencia de Carcinoma ductal infiltrante en una población más joven que otras poblaciones latinoamericanas. <sup>(27)</sup>

De las variables clínico-epidemiológicas estudiadas la expresión de los receptores por grupos etareos no resulta una asociación estadísticamente significativa, sin embargo al desglosar los grupos de forma individual se observa que las edades comprendidas entre 25-35 y >69 tienen un porcentaje alto de expresión de la proteína HER-2 (81,81%); lo que nos demuestra que la frecuencia de expresión en las etapas pre menopáusicas y postmenopáusicas son similares, al igual que en otros estudios. <sup>(28)</sup>

También podemos observar que en cuanto el uso de ACO la expresión de los marcadores hubo una ligera diferencia entre aquellas pacientes que los usaron (43%) en comparación a quienes (57%).

En cuanto al número de gestas se pudo observar que todas las pacientes que estuvieron embarazadas presentaron la expresión de los marcadores moleculares en más de un 50% independientemente de su número de gestas.

Al analizar las biopsias con el método IHQ, para los marcadores moleculares (RE, RP, Her-2), se demostró que en la relación a las características clínico-anatomopatológicas (TNM, Tamaño Tumoral, Estado Ganglionar, Grado Nuclear y Grado Histológico), se presentó mayormente en aquellas pacientes en estadios TNM IIA y IIB (>15%), en tumores con un tamaño entre 2 y 5cm (> e igual 40%), cuyo estado ganglionar era con metástasis (>45%), con grado nuclear I (>35%) y un grado histológico I (>30%), para los 3 receptores respectivamente estudiados. Evidenciándose que en las etapas iniciales, donde las células tumorales son mayormente diferenciadas y de mejor pronóstico <sup>(29)</sup>, los receptores moleculares en cuanto al grado nuclear histológico se manifiesta en altas proporciones (>35%) para los 3 receptores respectivamente estudiados, y cuando existe metástasis ganglionar estos aumentan su expresión (> e igual 45%) como también en las clasificaciones II del TNM (>45%) lo que ratifica resultados obtenidos por estudios venezolanos como el de Reigosa y col. <sup>(26)</sup>.

A su vez se encuentra en contraposición con otros estudios latinoamericanos como Delgado y col. <sup>(27)</sup> cuyos resultados reflejan poca expresión de la proteína HER-2 en etapas diferenciadas y su predominio en presentaciones anaplásicas, cuando en la población de este estudio existe un porcentaje alto de manifestación, incluso en las etapas diferenciadas, aunque su diferencia entre grado histológico no haya arrojado una cantidad estadísticamente significativa.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El cáncer de mama, segunda causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana <sup>(24)</sup>, representa un campo de estudio amplio y complejo en la búsqueda de la determinación de mejores mecanismos de diagnóstico y tratamiento.

La inclusión de la inmunohistoquímica como técnica adjunta de forma previa a la terapéutica ha permitido conocer los diferentes subtipos y sus características clínicas, morfológicas así como el adecuado pronóstico, para brindar la posibilidad de su correlación epidemiológica y una actuación precoz.

En el presente estudio se observó que la presencia de los marcadores tumorales Receptor de Estrógeno (RE), Receptor de Progesterona (RP) y Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico-2 (proteína HER-2) es altamente representativa en las etapas iniciales de la neoplasia (TNM IIA y IIB) en cuanto a la frecuencia de la población estudiada que expresaba al menos un receptor (95-100%), momento en el cual las células tumorales son más diferenciadas y con un pronóstico más favorable<sup>(29)</sup>, evidenciándolo en el estudio anátomo-patológico como fueron: el Grado Nuclear e Histológico, Tamaño del tumor, Estado de los Ganglios y la Clasificación TNM.

Sin embargo sólo el Receptor de Estrógeno, evidenció una significancia estadística, a pesar de que en la población estudiada la expresión de los marcadores tumorales Receptor de Progesterona y proteína HER-2 es mayor a muchos otros estudios previamente mencionados <sup>(26)</sup>, pues se manifestó en un 70 y 79% respectivamente.

En cuanto a las características epidemiológicas que fueron objeto de estudio: Edad, Uso y Tiempo de consumo de Anticonceptivos Orales (ACO), Número de Gestaciones y Estado Hormonal (pre menopausia y post menopausia), no hubo significancia estadística para ninguno de los receptores moleculares estudiados, resultados que son comparativamente equiparables con estudios previos como

Reigosa y col.<sup>(25)</sup>, por lo que se recomienda una detenida valoración de la distribución y especificidad de las variables estudiadas, logrando así una mejor distribución de la población, lo cual pudiese arrojar resultados concluyentes sobre las mencionadas características.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

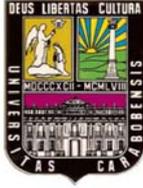
1. TAVASSOLI FA, DEVILEE P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARCpress, 2003. p:9-13.
2. FITZGIBBONS PL; PAGE DL, WEAVER D, THOR AD, ALLRED DC, CLARK GM. Prognostic factors in breast cancer. College of American pathologists consensus statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124(7):966-978.
3. SUBRAMANIAM DS, ISAACS C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. Curr Treat Options Oncol 2005; 6(2):147-59.
4. HERNÁNDEZ MG: La nueva clasificación TNM para el cáncer de mama. RevVenezOncol 2003; 15(1):59-61.
5. FUKUSHIGE SI, MATSUBARA KI, YOSHIDA M. Localization of a novel v-erbB-2 related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. Mol Cell Biol 1986; 6:955-958.)
6. CLEMONS M, GOSS P. Estrogen and The Risk Of breast Cancer. The N Engl. Med. 2001; 344:276-285.
7. PORTER P. "Westernizing" women's risk? Breast cancer in lower-income countries. N Engl Med 2008; 358(3):4-
8. PHILLIPS AA, JABCOSON JS, MAGAI C, CONSENDINE N, HOROWICZ-MELLER NC, NEUGUT AI. Cancer incidence and mortality in the Caribbean. Cancer Invest 2007; 25(6):476-483.
9. ROBLES S, GALANIS E. El cáncer de mama en América latina y el Caribe Rev. Panam. Salud publica 2002; vol.12(2): p141-143.
10. Anuario de mortalidad 2006. Ministerio del poder popular para la salud. [artículo en línea] Disponible en: [http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones\\_msds/epidemiologia/estadisticas/index.htm](http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/epidemiologia/estadisticas/index.htm) [Consulta 2008, octubre 6].
11. BOSSETTI C, MALVEZZI M, CHATENAUD L, NEGRI E, LEVI F, LA VECCHINA C. Trends in cancer mortality in the Americas, 1977-2000. Ann Oncol 2005; vol.16(3): p489-511.
12. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Programa especial de análisis de salud. Iniciativa de datos básicos en salud. Proceso de actualización de datos.2002. [artículo en línea]. Disponible: <http://www.ops->

- oms.org.ve ven-sit-salud-core.htm [consulta 2008, diciembre 6]
13. SMIGA C, JEMAL A, WARD E, COKKINIDES V, SMITH R, HOWE HL, THUN M. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA cancer J Clin* 2006; 56(3): 168-183.
  14. Cifras de cáncer en España 2009. [artículo en línea]. Disponible en [http://www.redaccionmedica.com/~redacción/cancer\\_cifras\\_seom.pdf](http://www.redaccionmedica.com/~redacción/cancer_cifras_seom.pdf). [consulta 2009; octubre 12].
  15. GREENLEE RT, MURRAY T, BOLDEN S, WINGO PA. Cancer statistics, 2000. *Cancer J Clin* 2000; 50(1): 7-33.
  16. Sistema nacional de información en salud. Mortalidad. Información 2000-2005 [artículo en línea] disponible: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>. [consulta 2006, febrero 12].
  17. Instituto nacional de cancerología. El cáncer en cifras. [artículo en línea]. Disponible: [http://www.cancer.gov.co/cáncer en cifras](http://www.cancer.gov.co/cáncer_en_cifras). [consulta 2008, octubre 12].
  18. PIÑEROS M, HERNANDEZ G, BRAY F. increasing mortality rates of common malignancies in Colombia: an emerging problem. *Cancer* 2004; 101(10): p2285-2292.
  19. LOZANO AR, GÓMEZ DH, LEWIS S, TORRES SL, LÓPEZ CL. Tendencias del cáncer de mama en Latinoamérica en el Caribe. *Salud publica en México* 2009; 51(suppl 2): p147-156.
  20. Anuario de mortalidad 2004 Venezuela. Ministerio de salud y desarrollo social. [artículo en línea] Disponible: [http://www.mps.gob.ve/ms/direcciones\\_msds/epidemiologia/estadisticas/archivos/anuario.htm](http://www.mps.gob.ve/ms/direcciones_msds/epidemiologia/estadisticas/archivos/anuario.htm) [consulta: 2008, octubre 6]
  21. Anuario de mortalidad 2006. Ministerio del poder popular para la salud (MPPS). [artículo en línea] Disponible: [http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones\\_msds/epidemiologia/estadisticas/index.htm](http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/epidemiologia/estadisticas/index.htm) [consultado 2008, octubre 6].
  22. REBOLLEDO PV, SUCRE PL, CAPOCEFALO RM, SALDIVIA SF. Cirugías de rescate en carcinoma de mama localmente avanzado. *Salus online* 2009; vol.13(3): p29-38. [artículo en línea] Disponible: [http://www.salusonline.fcs.uc.edu.ve/cirurgia\\_rescate\\_ca\\_mama.pdf](http://www.salusonline.fcs.uc.edu.ve/cirurgia_rescate_ca_mama.pdf). [consultado 2010, agosto 3]

23. BERMÚDEZ VC, PARADA DD. Estudio inmunohistoquímico del carcinoma de glándula mamaria en el hospital Vargas de Caracas. Rev. Venez. Oncol. 2008; vol.20(2): p78-90.
24. MOLINA ML, REIGOSA A, NOBREGA D, MOLINA Y. Receptores de estrógeno y progesterona en cáncer de mama. Asociación con variables clinicopatológicas. (Tesis doctoral) Fecha de Recibido: Julio 2001- Fecha de Aprobado: octubre 2001. Universidad de Carabobo.
25. DRES. DELGADO L, RODRIGO F, SANTANDER G, AGUIAR S, CAMEJO N, FERRERO L, GONZÁLEZ V. Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. Revista Médica del Uruguay septiembre 2010; vol. 26: p145-153
26. MUÑOZ DURAN L, ÁLVAREZ MONDACA J, ESPINO VILLALOBOS J, MURILLO LLANES J, ALEJO ARMENTA LN. Receptores de Estrógeno, Progesterona y Her 2/Neu, en Pacientes con Cáncer de Mama Tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa. Sociedad Médica del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum" A S Sin Vol. 2(4) p.126-131, 2008 [artículo en línea] Disponible: [www.hgculiacan.com](http://www.hgculiacan.com) [Consultado 2010, agosto 3].
27. LU X, CHEN S, HUANG S. A study on methodology and the criteria for positive immunohistostaining of estrogen and progesterone receptors in paraffine embedded sections of breast cancer. 1996; vol. 25: p329-331.
28. STANFORD JL, SZKLO M, BRINTON LA. Estrogen receptor and breast cancer. Epidemiol Rev 1986; vol. 8: p42-56

## ANEXO N° 1

Nro.



Universidad de Carabobo  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina



### INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

N° de historia: \_\_\_\_\_ edad: \_\_\_\_\_

I- Antecedentes personales:

1. Edad de la menarquía: \_\_\_\_\_
2. Menopausia si \_\_\_\_\_ edad \_\_\_\_\_; no \_\_\_\_\_
3. Uso de anticonceptivos orales si \_\_\_\_\_; no \_\_\_\_\_
4. Tiempo aproximado del uso de los anticonceptivos: \_\_\_\_\_
5. Gestas: \_\_\_\_; Paras: \_\_\_\_; Abortos: \_\_\_\_; Cesáreas: \_\_\_\_
6. Hábitos: Tabaco: \_\_\_\_; Drogas: \_\_\_\_; Alcohol: \_\_\_\_
7. Uso de Medicamentos, cual: \_\_\_\_\_
8. Antecedentes familiares, cuales:
  - Maternos: \_\_\_\_\_
  - Paternos: \_\_\_\_\_
  - Abuelos: \_\_\_\_\_
  - Hermanos: \_\_\_\_\_

II- Estadio clínico TNM: T \_\_\_\_; N \_\_\_\_; M \_\_\_\_

III- Características anatomopatológicas:

- a) Tipo histológico \_\_\_\_\_
- b) Grado histológico \_\_\_\_\_
- c) Grado nuclear: \_\_\_\_\_
- d) Estado de los ganglios linfáticos: N: \_\_\_\_; MT: \_\_\_\_; S/MT: \_\_\_\_\_

IV- Estudio inmunohistoquímico:

1. Expresión RE: \_\_\_\_\_
2. Expresión RP: \_\_\_\_\_
3. Expresión Her-2: \_\_\_\_\_

## ANEXO N° 2 – Criterios para Clasificación Clínica y Anatomopatológica

Estado hormonal	Estado hormonal en relación a la función ovárica en la mujer.	Pre-menopáusica= ≤50 años Post-menopáusica= >50 años	Edad
Estadio clínico	Sistema de clasificación de los tumores, tomando en cuenta: el tamaño del tumor (T), estado ganglionar regional (N), y metástasis a distancia (M). (según AJCC 1997-2002)	0 I IIA  IIB IIIA  IIIB IV	Tis, NO, MO T1, NO MO T0,T1,N1,M1 T2,N0,M0 T2,N1,M0 T3,N1,N2,M0 T0,T1,T2,N2,M0 T3,N1,N2,M0 Cualquier T, N3,M0 Cualquier T,N,M1
Tamaño tumoral	Se define como el diámetro mayor del tumor, medido en centímetros.	<2 cm 2-5 cm >5 cm	Centímetros
Grado histológico	Clasificación de la neoplasia basada en el grado de formación de estructuras glandulares, pleomorfismo nuclear y número de mitosis, incluyendo en otras las necrosis y el patrón de diferenciación arquitectónica.	I= bien diferenciado II= moderadamente diferenciado III= poco diferenciado	I  II       III
Estado de los ganglios	Presencia o ausencia de metástasis a nivel de los ganglios linfáticos regionales. Evidenciadas clínicamente y/o el examen histopatológico de la pieza de vaciamiento axilar.	Presente Ausente	Positivo Negativo

