



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**HER2/NEU COMO FACTOR PREDICTOR DE RESPUESTA
PATOLÓGICA COMPLETA A QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE EN MUJERES CON CANCER
DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO.**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA**

P R E S E N T A :

DR. CARLOS ALBERTO YOLDI AGUIRRE

ASESORES DE TESIS:

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA

DR. GELASIO ZARCO ESPINOZA

CIUDAD DE MÉXICO, D.F.

FEBRERO DEL 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA

TITULO

**HER2/NEU COMO FACTOR PREDICTOR DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA
A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN MUJERES CON CANCER DE MAMA
LOCALMENTE AVANZADO.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR. CARLOS ALBERTO YOLDI AGUIRRE

ASESORES:

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA

DR. GELASIO ZARCO ESPINOZA

CIUDAD DE MÉXICO, D.F. FEBRERO DEL 2011.

Dr. Gabriel González Ávila
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Numero 611 "Hospital de Oncología"
Centro Médico Nacional Siglo XXI
(Asesor de Tesis)

Dr. Gelasio Zarco Espinoza
Jefe del Servicio de Tumores de Mama
UMAE Numero 611 "Hospital de Oncología"
Centro Médico Nacional Siglo XXI
(Asesor de Tesis)

Dr. Carlos Alberto Yoldi Aguirre
Residente de Cirugía Oncológica
UMAE Numero 611 "Hospital de Oncología"
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DEDICATORIA

A mis padres, dos gigantes en los que me he apoyado para descubrir que el horizonte nunca es un destino final... Gracias, por enseñarme que la voluntad y el amor son las bayonetas con las que se abre el camino...

A Carlos y a Estela, a Genaro y a Fanny, Nunca ausentes a pesar de la muerte inexorable.

A Judith, por estar aquí, por haber estado siempre sin saberlo, por coincidir, por enseñarme que la paciencia y la voluntad moran juntos en la casa del amor que se cultiva día a día.

A Sofia, ya en un camino que se hará largo y que caminaremos juntos hasta que Dios reclame mis días...

A Suhey y a Eric, por creer en su hermano, por estar ahí siempre.

A mis Maestros de la residencia, Cirujanos Oncólogos, por su tiempo, por su paciencia y dedicación, por enseñarme a dudar, a creer en la búsqueda y no en el hallazgo, y por sus invaluable enseñanzas y consejos dentro y fuera del área quirúrgica: Gracias.

A mis asesores de Tesis Dr. Gabriel González Ávila y Dr. Gelasio Zarco Espinoza por su orientación y paciencia, sin las cuales este trabajo no hubiera sido posible.

A mis compañeros de generación de la residencia, por permitirme compartir esta senda y aprender junto a ustedes.

A mis amigos y hermanos: los de ayer, los de hoy, y los de siempre, lejos o cerca de mí, por compartir tiempo, experiencias, risas, llanto, una vida... Gracias.

A mis pacientes, por ser protagonistas anónimos de esta parte de mi vida y permitirme aprender día a día, sin ustedes nada hubiera sido posible.

INDICE

Resumen.....	06
Introducción.....	08
Marco teórico.....	09
Justificación.....	14
Planteamiento del problema/ Hipótesis.....	16
Objetivos.....	17
Material y método.....	18
Resultados.....	26
Tablas.....	30
Discusión.....	39
Conclusiones.....	42
Anexos.....	43
Bibliografía.....	48

RESUMEN

INTRODUCCIÓN El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidermoide humano HER2 se encuentra presente en un promedio de 20% de las pacientes con un cáncer de mama invasor. Existe evidencia que sugiere que dicho status positivo debería ser considerado un factor predictivo para respuesta favorable a quimioterapia, traducido en la práctica como piezas negativas en los reportes histopatológicos. Este último evento considerado en múltiples textos un factor pronóstico para sobrevida, periodo libre de enfermedad y recaída local.

MATERIAL Y METODOS Se realizó un análisis de la base de datos del servicio de tumores de mama del periodo comprendido de Enero del 2007 a Junio del 2010, se captaron pacientes con estadio III enviadas a neoadyuvancia, se recabo de dichas pacientes nombre, número de afiliación, edad, diagnóstico inicial, tipo de procedimiento diagnóstico (Trucut, biopsia abierta, biopsia por aspiración) resultado histopatológico de la biopsia, tipo de neoadyuvancia, ciclos recibidos, tipo de cirugía post-neoadyuvancia, resultado histopatológico de la biopsia y la pieza (presencia de tumor residual en la glándula y los ganglios, HER-2/neu, escala de Scarff – Bloom - Richardson, invasión linfo-vascular, histología, tamaño del tumor y ganglios evaluados). Se dividieron en 2 brazos: Her2 positivo y Her2 negativo, se aplico al conjunto de pacientes el método estadístico (Chi cuadrada y Fisher) para obtener la correlación estadística entre el porcentaje de pacientes con respuesta patológica completa y la presencia de HER-2/neu en el reporte histopatológico.

RESULTADOS La muestra comprendió 52 pacientes divididos en un brazo control (Her2 negativo) y otro sujeto de estudio (Her2 positivo), no hubo diferencias significativas en las

características generales de los pacientes, método diagnóstico y etapa clínica. El análisis del reporte histopatológico evidencio resultados homogéneos en ambos grupos. . La histología tuvo un predominio para los tipos ductales, lobulillares y mixtos, ninguno mostró significancia en los resultados. La respuesta patológica completa tomada en cuenta para efectos del estudio como la ausencia de neoplasia en la glándula y los ganglios se presento en el 25% de los pacientes en el grupo positivo y solo el 10% del grupo control la obtuvo, al someter estas cifras a las pruebas estadísticas (Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher). Al análisis por grupo molecular la respuesta patológica completa se presento en el 15% de los luminales, en el 31% de los Her2 positivos y solo en el 8% de los tipos basal like.

CONCLUSIÓN La expresión de la proteína por si sola en el presente estudio no reflejo en la pieza una diferencia significativa. La clasificación en subtipos moleculares arrojó resultados diferentes a los reportados en la literatura, esto muy probablemente en relación con un perfil diferente en la población mexicana. Se requieren más estudios a nivel genético y molecular en las mujeres mexicanas para definir los esquemas de tratamiento y el pronóstico en nuestras pacientes.

INTRODUCCIÓN

El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidermoide humano (HER-2), está localizado en el cromosoma 17q12, la amplificación y sobre expresión de su producto de codificación proteica, un receptor trans-membrana de tirosin kinasa, se encuentra presente en un promedio de 20% de las pacientes con un cáncer de mama invasor. Existe evidencia que sugiere que dicho status positivo debería ser considerado un factor predictivo para respuesta favorable a quimioterapia, traducido en la práctica como piezas negativas en los reportes histopatológicos. Este último evento considerado en múltiples textos un factor pronóstico para sobrevida, periodo libre de enfermedad y recaída local.

El objetivo del presente estudio fue determinar el valor predictivo del status HER-2/neu en la tasa de respuestas patológicas completas en pacientes tratadas previo a la cirugía con quimioterapia.

MARCO TEORICO

El cáncer de mama en México ha alcanzado un patrón epidémico. A partir del año 2006 desplazó al cáncer de cérvix uterino en el número de muertes y es la segunda causa de muerte en mujeres mexicanas en el grupo de edad de 30 a 54 años. Durante 2007, los tres principales tipos de cáncer que causaron defunciones en las mujeres fueron el de mama (13.8%), cuello del útero (12.1%) e hígado (7.6%).^{1,2} Con base en los datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, en el año 2003 se notificaron 12 952 casos nuevos de cáncer de mama en México, de los cuales sólo 464 (4%) se registraron como carcinoma in situ o etapa 0.¹

El cáncer de mama para su estudio se divide en etapa temprana (estadios I y IIa), localmente avanzado (estadios IIb, IIIa y IIIC, incluido el inflamatorio) y metastásico (estadio IV). El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico primario o inicial que se administra antes de un tratamiento radical (cirugía o radioterapia) cuando este no se encuentra indicado o puede ser menos efectivo, tradicionalmente el esquema neoadyuvante se utiliza en estadios localmente avanzados como tratamiento inicial.³ Esta modalidad terapéutica se utiliza desde hace muchos años. Bonadonna fue el primer autor en demostrar que el uso de quimioterapia preoperatoria disminuía el tamaño del tumor, lo que facilitaba la realización de la cirugía.⁴

La quimioterapia neoadyuvante está basada en el uso de antraciclinas. La utilización de taxáneos ha incrementado el número de respuestas objetivas y patológicas completas, siendo esto último un factor pronóstico favorable para recaída y sobrevida.³

La respuesta patológica completa se define como la ausencia de tumor en la pieza quirúrgica y en los ganglios linfáticos. Datos tomados de múltiples estudios clínicos han indicado que dicha respuesta después de quimioterapia neoadyuvante está asociada a un pronóstico excelente a largo plazo.⁵ El pronóstico de la quimioterapia se basa en los hallazgos de la cirugía. La respuesta patológica completa confiere grandes beneficios: en términos de supervivencia, hay un incremento de 5 a 9 años y en términos de seguimiento de 85 y 75%, respectivamente.⁶

Un factor predictivo es aquel cuya medición se traduce en una respuesta específica a un tratamiento definido.⁷ La sobre expresión de HER-2/neu se encuentra en 20 a 30% de las neoplasias malignas de la mama. El gen humano ERB-2 se localiza en el cromosoma 17 y codifica una proteína transmembrana (p-185) cuya estructura es homóloga a la del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *del inglés Epidermal Growth Factor Receptor*) y presenta un dominio intracelular que posee actividad de cinasa de tirosina. La amplificación y sobre expresión de HER-2 también predice la respuesta a la quimioterapia y algunos estudios sugieren que los tumores con esta sobre expresión deben tratarse con regímenes que contengan antracíclicos, otros estudios sugieren que los pacientes con ausencia de receptores hormonales y expresión de HER-2 deben ser tratados con esquemas que incluyan taxanos.⁸

Estudios prospectivos aleatorizados de pacientes con cáncer de mama operables han demostrado que la respuesta clínica completa a la terapia neoadyuvante es alta, en rangos de 49% en el estudio del EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) en el que se incluyó fluoruracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC)⁹ a 79% en el estudio del NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) B18 en el cual se trataron los pacientes con Doxorubicina y ciclofosfamida,¹⁰ y hasta 91% en el NSABP B27 cuando se agregó

Docetaxel al esquema anterior.¹¹ La respuesta patológica completa se obtuvo en el 4%, 13% y 19% de los pacientes respectivamente en estos estudios. La mayoría de los pacientes con respuesta clínica completa no tuvieron una respuesta patológica completa.^{8,9}

La amplificación del gen HER-2/neu, presente aproximadamente en el 20% de las pacientes o la sobre expresión del mismo (sin amplificación del gen) que se presenta en un 5% de las pacientes se ha asociado a un mayor grado tumoral, carencia de receptores estrogénicos y altos niveles de proliferación tumoral, todo esto condicionando un peor pronóstico; sin embargo, el status de HER-2/neu positivo es considerado un factor predictivo mayor para terapia blanco molecular, también existe evidencia que sugiere que dicho status es un factor predictivo para respuesta positiva para esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas, aunque esta relación no es certera, ni ha sido estudiada completamente e interfiere con la aplicación de Trastuzumab en los esquemas que han sido objeto de estudio.¹²

HER 2/neu (Erb B2) es un miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidermoide (RFCE) que amplifica señales de otros miembros de la familia HER, ejerce su actividad vía heterodimerización. HER-2 actúa como una subunidad receptora común de otras proteínas Erb B favoreciendo la activación inducida ligando receptor, potencia y prolonga la señal de la vía de transducción e incrementa la afinidad de los receptores por sus ligandos, aunque de manera propia no posee un ligando formalmente definido.

El rol de el HER2 en pacientes con cáncer invasor de mama está bien establecido y se correlaciona con periodos cortos libres de enfermedad, y algunos autores lo consideran un factor predictivo negativo para respuesta a la quimioterapia y también a la hormonoterapia.¹³ En este

sentido la variedad de estudios existentes arrojan resultados contradictorios. De cualquier modo las interacciones reportadas entre el status HER-2 positivo y el tipo de quimioterapia no son concluyentes ni uniformes en los estudios y son resultado de estudios retrospectivos no planeados adecuadamente. El trabajo de investigación realizado con el score de recurrencia de 21 genes (de nombre comercial *Oncotype DX*) sugieren que características patológicas como la no expresión de receptores hormonales, la expresión de HER-2, y el alto grado tumoral son predictores de la sensibilidad del tumor para responder a la quimioterapia. Por otro lado, tumores con expresión de receptores hormonales, bajo grado y que no expresan HER-2 tienden a ser más sensibles a hormonoterapia que a la quimioterapia adyuvante.¹⁴⁻¹⁵ Estas características llevaron a Sorlie y colaboradores a clasificar molecularmente el cancer de mama en cinco grupos principales: Basaloides, HER2/neu +, Luminal A, Luminal B y similar al tejido mamario normal, cada uno con características específicas.¹⁶

En un estudio realizado en 518 pacientes del 2000 al 2007 se encontró que la amplificación del HER-2/neu junto con otros factores (expresión de receptores hormonales, status ganglionar inicial) tradujeron un mayor número de respuestas patológicas completas posterior a la neoadyuvancia (16% del total de las pacientes), en el análisis multivariado en éste estudio el HER-2 alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.025$).¹⁷

En otro estudio reciente en población mexicana específicamente, en el que se incluyeron 205 pacientes del 2000 al 2005, se encontró una tasa de respuesta patológica completa menor a la reportada en la literatura (8%), aunque se refiere en el título de la investigación el status HER-2 y su correlación con la respuesta como uno de los factores a analizar, sólo se reportaron los resultados relacionados con el status hormonal de las pacientes.¹⁸ En un análisis de muestra

pequeña (47 pacientes), también en población mexicana, se reportó un porcentaje de respuesta patológica completa cercano a los reportes de la literatura internacional (15%).¹⁹

Algunos resultados pueden incluso traducirse en ambos sentidos, en un estudio de 413 pacientes, en el cual se recuperaron bloques de parafina desde el año de 1982 y se realizaron tinciones para HER-2/neu para su correlación con los reportes histopatológicos, el status de positividad cuando se asoció a respuesta patológica completa tradujo beneficio en la supervivencia y periodo libre de enfermedad.²⁰

El presente estudio pretende determinar en la población mexicana, en los últimos 3 años, la tasa de respuesta patológica completa en el escenario de la enfermedad locoregionalmente avanzada tratada con quimioterapia preoperatoria y su correlación exclusiva con el status HER-2/neu, excluyendo otros factores (receptores hormonales, permeación vasculo-linfática, escala de Scarff-Bloom-Richardson) que pudieran interferir positiva o negativamente en los resultados.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente el cáncer de mama, de acuerdo con las estadísticas revisadas hasta la fecha, representa un problema de salud importante en México para la población femenina. Al analizar la literatura existente de 10 años a la fecha, es evidente que el avance en el conocimiento de su etiología (a nivel molecular, genético y asociada a factores de riesgo), diagnóstico, tratamiento en sus diversas etapas y modalidades, ha sufrido un cambio constante y de beneficio para el manejo de esta patología en la actualidad. La tendencia actual, incluida la presencia de nuevas pruebas diagnósticas, los perfiles genéticos ya comercializados, por mencionar alguno (*Oncotype Dx*), es determinar en cada mujer una entidad tumoral definida, con características propias y factores pronósticos y predictivos inherentes al tumor, y con esto dirigir las terapias específicas a cada paciente. De acuerdo con lo anterior, existen múltiples estudios de investigación orientados a definir que características moleculares e histopatológicas en la pieza quirúrgica confieren un mejor pronóstico a las pacientes, ejemplo de lo anterior lo encontramos en la escala de Scarff- Bloom- Richardson o en el índice de Van-Nuys por mencionar algunos, dichas escalas generalmente evalúan un grupo de entidades, que en combinación arrojan una probabilidad de comportamiento de la neoplasia.

La clasificación actual del cáncer de mama, le divide para su tratamiento inicial en estadio temprano, localmente avanzado (específicamente etapa III) y metastásico. El papel de la neoadyuvancia en los estadios locorregionalmente avanzados ha sido demostrado en múltiples estudios, en relación con esto, la evaluación de la pieza post operatoria en estas pacientes ha concluido que la respuesta patológica completa (la ausencia de neoplasia en la mama y el producto de la linfadenectomía) es un factor pronóstico de beneficio.

El status HER-2/neu ha sido estudiado extensamente en relación con la terapia blanco molecular y es considerado actualmente como un factor predictor casi indiscutible de respuesta al *Trastuzumab*, algunos estudios han evaluado de manera secundaria y en análisis multi variado su relación directa con sobrevida libre de enfermedad, recurrencia y sobrevida global. Así mismo su relación indirecta con la respuesta a la quimioterapia, considerado el status HER-2/neu positivo como un predictor (en algunos estudios favorable, en otros desfavorable) a este tratamiento. La traducción clínica y patológica asociada a dicho estatus ha sido evaluada en pocos casos sin asociación a terapia blanco molecular .

En este sentido, no es difícil concluir que exista una correlación entre el status HER-2/neu y la respuesta patológica completa en pacientes tratadas con neoadyuvancia, muy probablemente en relación con respuesta a la quimioterapia, o tal vez en relación con otros factores moleculares que aun desconocemos. Los estudios mencionados en el marco teórico hacen relación a resultados muchas veces contradictorios, sin embargo, podemos observar que en la mayoría de los casos las conclusiones fueron secundarias y no el objeto directo del estudio, en otros casos, la heterogeneidad de las pacientes y la variedad de tratamientos pudieron condicionar la diversidad de los resultados. El objetivo de este estudio es evaluar en una muestra homogénea la correlación ya expuesta y sin involucrar el uso de terapia blanco molecular, con la finalidad de definir el papel de esta característica molecular en los hallazgos patológicos finales. Por otro lado, integrar información fundamental para el desarrollo de otros estudios relacionados y con esto, proporcionar un beneficio en la investigación de esta patología, que se traduzca en una mejor atención de la mujer con cáncer de mama en la población mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Existe correlación entre el status HER-2/neu y la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con neoadyuvancia?

HIPÓTESIS

Hipótesis: Existe una correlación positiva entre el status HER-2/neu y la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama tratadas con neoadyuvancia

DEFINICION DE OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la correlación entre el status HER-2/neu y la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado posterior a tratamiento neoadyuvante.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Medir el status HER-2/neu en pacientes con cáncer de mama con indicación de tratamiento neoadyuvante.
2. Medir la incidencia de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama posterior a tratamiento neoadyuvante.
3. Definir el status de predictor de respuesta patológica completa del HER2/neu en pacientes con cáncer de mama.

MATERIAL Y METODO:

TIPO DE ESTUDIO:

Cohorte.

UNIVERSO Y MUESTRA.

El universo de la población está conformado por el número de pacientes diagnosticadas por casos consecutivos en el servicio de tumores de mama mediante biopsia abierta, trucut o biopsia por aspiración con cáncer de mama loco regionalmente avanzado, y que recibieron quimioterapia neo adyuvante, y fueron operadas posteriormente y en quienes se realizo determinación mediante inmuno histoquímica de HER-2/neu. Se incluirán en el estudio pacientes del servicio de tumores de mama, en el periodo comprendido del 1º de Enero del 2007 al 30 de Junio del 2010.

CALCULO DE LA MUESTRA.

Casos consecutivos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Mujeres de 18 a 80 años de edad
2. Atendidas en el Servicio de tumores de Mama del Hospital de Oncología del C.M.N. Siglo XXI en el periodo comprendido de Enero 2007 a Junio del 2010.
3. Diagnóstico de cáncer de mama corroborado por histología de tejido obtenido mediante procedimiento invasivo (Trucut , biopsia abierta, biopsia por aspiración)
4. Etapificadas como estadio locoregional avanzado y consideradas para tratamiento neoadyuvante inicial (incluye etapas IIIa (a partir de N1), IIIb y IIIc)
5. Pacientes que recibieron esquema de quimioterapia neoadyuvante a base antraciclinas, taxanos y/o antraciclinas y taxáneos secuenciales.
6. Intervenidas quirúrgicamente (procedimiento radical) en las siguientes 3 a 6 semanas posterior al término de la neoadyuvancia.
7. Determinación en el reporte histopatológico de la biopsia inicial o en la pieza definitiva de HER-2/neu y reporte en la pieza definitiva de la presencia o ausencia de tumor residual.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes operadas (mastectomía radical) fuera de la unidad y/o que recibieron neoadyuvancia fuera de la unidad, no se excluyen pacientes diagnosticadas fuera de la unidad y con revisión de laminillas del Hospital de Oncología.
2. Diagnóstico inicial de carcinoma inflamatorio.
3. Histología en diagnóstico histopatológico inicial de sarcoma de glándula mamaria, linfoma o tumor phyllodes.
4. A quienes se incluyó en la neoadyuvancia terapia blanco molecular.
5. Pacientes con 3 o menos ciclos de antraciclinas y/o 2 o menos ciclos de taxanos.
6. Pacientes que posterior a neoadyuvancia no aceptaron la cirugía.
7. Tratamiento con radioterapia entre los ciclos de quimioterapia o posterior al término de la quimioterapia y antes de la cirugía.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Ausencia de reporte de patología.
2. Ausencia de hoja de procedimiento quirúrgico.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE VARIABLES

HER-2/ neu: Receptor del factor 2 de crecimiento epidermoide, alojado en el gen 17q12. ¹⁴

Respuesta patológica completa: Ausencia de tumor invasor residual en la pieza patológica. ¹⁵

Quimioterapia neoadyuvante: Quimioterapia sistémica pre operatoria indicada en pacientes con tumores loco regionalmente avanzados. ¹⁵

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

HER-2/ neu: Resultado positivo a la proteína en estudio histopatológico por inmuno histoquímica.

Respuesta patológica completa: Ausencia de tumor invasor residual en la pieza, glándula mamaria y en los ganglios de la linfadenectomía, independientemente del tamaño tumoral, numero de cortes en la pieza y ganglios evaluados. El carcinoma in situ se considera tumor residual.

Quimioterapia neoadyuvante: Quimioterapia sistémica preoperatoria basada en esquema de antraciclinas (5-Fluoruracilo, Epirubicina y Ciclofosfamida) y taxanos (Docetaxel) secuenciales.

VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS

Receptores hormonales: Presencia o ausencia de receptores hormonales determinados por la técnica ER/PR pharmDx de DAKO y cuantificados por puntaje semi cuantitativo de Allred

Permeación vasculo-linfática: Presencia o ausencia de permeacion vasculo-linfática al análisis microscópico de la muestra y evaluadas por separado.

Escala de Scarff-Bloom-Richardson: Escala patológica que evalúa el grado tumoral en el tejido y comprende un rango de 0 a 9; (3-5) bajo grado, (6-7) grado intermedio, (8-9) alto grado.

Tipos y subtipos histológicos: Clasificación histológica del tumor, sub clasificaciones y patrones histológicos expresados por escrito en el reporte histopatológico de la pieza

Tamaño tumoral: Tamaño expresado en centímetros del tumor macroscópico en su eje mayor en la glándula mamaria.

Numero de ganglios evaluados: Numero de ganglios reportados en el producto de la linfadenectomia (incluidas áreas de sustitución total del tejido linfático por tumor cuando se encuentren dentro de la pieza de linfadenectomia axilar)

CLASIFICACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	TIPO
----------	--------------------	------

HER-2/neu	NOMINAL	INDEPENDIENTE
Respuesta patológica completa	NOMINAL	DEPENDIENTE
Quimioterapia neoadyuvante	NOMINAL	INDEPENDIENTE

VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS

Receptores hormonales	NOMINAL	INDEPENDIENTE
Permeación vasculo-linfática	INTERVALAR	INDEPENDIENTE
Escala de Scarff-Bloom Richardson	NOMINAL	INDEPENDIENTE
Tipo histológico	NOMINAL	INDEPENDIENTE
Tamaño tumoral	ORDINAL	INDEPENDIENTE
Numero de ganglios	ORDINAL	INDEPENDIENTE

PROCEDIMIENTOS

Se realizó un análisis de la base de datos del servicio de tumores de mama del periodo comprendido de Enero del 2007 a Junio del 2010, se capturaron pacientes con estadio III enviadas a neoadyuvancia, se recabó de dichas pacientes nombre, número de afiliación, edad, diagnóstico inicial, tipo de procedimiento diagnóstico (Trucut, aspiración con aguja fina, biopsia abierta) resultado histopatológico de la biopsia (histología, escala de Scarff–Bloom- Richardson, , invasión linfo-vascular, HER-2/neu), tipo de neoadyuvancia, ciclos recibidos, tipo de cirugía post-neoadyuvancia, resultado histopatológico de la pieza (presencia de tumor residual en la glándula y los ganglios, HER-2/neu, escala de Scarff – Bloom - Richardson, invasión linfo-vascular, histología, tamaño del tumor y ganglios evaluados). Se dividieron en 2 brazos: Her2 positivo y Her2 negativo, se aplicó al conjunto de pacientes el método estadístico abajo mencionado para obtener la correlación entre el porcentaje de pacientes con respuesta patológica completa y la presencia de HER-2/neu en el reporte histopatológico. Para el análisis de los datos y la obtención de los resultados se utilizó el software SPSS, los resultados se expresarán en análisis estadístico y gráficas de barras, se presentó un reporte preliminar y final junto con la interpretación de los resultados. Los datos fueron obtenidos en forma directa del expediente clínico por el investigador .

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos y su interpretación se realizó una descripción de frecuencias simples para cada una de las variables cualitativas de estudio y se calculó la media y desviación estándar de las cuantitativas. Posteriormente se realizó un análisis univariado mediante las pruebas t de student y Ji cuadrada en búsqueda de asociaciones entre variables, considerando como desenlace la respuesta patológica completa. Se considero significativo a un valor de $p < 0.05$; consecutivamente se aplicó un análisis multivariado por regresión de Cox para determinar la existencia de un efecto ajustado sobre potenciales confusores. Lo anterior en función del análisis del efecto de dos o más variables independientes sobre una dependiente, ya que predice el valor de la variable dependiente conociendo el valor y la influencia de las variables independientes incluidas en el análisis.

RESULTADOS

I. Edad, método diagnóstico y etapa clínica. (Tablas 1.1 a 1.3)

La media de edad en ambos grupos fue de 54 años (con rango de 32 a 76 para ambos grupos). El método diagnóstico más comúnmente utilizado fue la biopsia abierta, la cual se utilizó en 43 casos, en 8 casos se obtuvo el tejido por trucut y solo en un caso el diagnóstico se obtuvo por BAAF. En relación con el estadio clínico la mayor cantidad de pacientes con respecto a la T se etapificaron como T3 (35 pacientes) representando el 67% de la muestra, el 19.2% correspondió a tumores T4 (10 pacientes) siendo la distribución homogénea en ambos grupos. La mayoría de los pacientes fueron clasificados N1 y N2, 28 (53.8%) y 22 (42.3%) pacientes respectivamente distribuidos en ambos grupos, solo 2 pacientes se etapificaron N3, la distribución también fue homogénea para este rubro, en relación con la M, no se incluyeron pacientes con enfermedad metastásica en ninguno de los grupos. Con lo anterior se etapificaron como IIIA 26 pacientes (50%) y IIIB 25 pacientes (48.07%). En las tablas 1.1 a 1.3 se expresan las edades promedio, el método diagnóstico y la etapa clínica por grupo, no existiendo diferencia significativa en ambos brazos.

II. Neoadyuvancia. (Tablas 2.1 a 2.2)

Los esquemas de quimioterapia administrados fueron basados en antraciclinas y en algunos casos taxáneos secuenciales, en relación con las antraciclinas a excepción de un paciente en el brazo de Her2 positivo todos recibieron este tratamiento, con un promedio de 4 ciclos (88% de los pacientes en ambos grupos), en cuanto a la administración secuencial con taxáneos. Solo el

20% de los pacientes en el primer brazo lo recibieron y 35% de los pacientes en el caso de los Her2 negativos siendo esto significativo al análisis. La media de ciclos de esquema basado en antraciclina se expresan en la tabla 2.2. Las semanas de intervalo para la cirugía fueron similares. A excepción del dato mencionado anteriormente no existieron diferencias significativas. En todos los pacientes la cirugía efectuada consistió en mastectomía radical modificada.

III. Reporte histopatológico (Tabla 3.1)

El tamaño del tumor residual fluctuó en ambos grupos en un rango de 1 a 7 cms (en 19 y 10 pacientes respectivamente no se consigno el tamaño en el reporte o bien pertenecían al subgrupo de respuesta patológica completa). El número de ganglios evaluados en el grupo de Her2 positivo fluctuó en un rango de 3 a 36, solo 1 paciente tuvo menos de 6 ganglios en su muestra en el brazo de Her2 negativo, y se encontraba en el subgrupo de respuesta patológica completa, la media de ganglios examinados en ambos grupos se expresa en la tabla 3.1, la distribución fue homogénea en ambos brazos. La media de ganglios con actividad metastásica en el grupo de Her2 positivo fue de 6.4 y de 4.7 para el brazo negativo a Her2. En relación con la escala de Scarff-Bloom-Richardson la mayoría de los pacientes fueron catalogados como grado intermedio en ambos grupos: 23 pacientes (44.23%), en 11 pacientes no se reportó la clasificación, el resto se distribuyó en los grupos de bajo y alto grado, como se evidencia en la tabla 3.1, únicamente este rubro tuvo significancia. . En cuanto a la positividad de Her2 representada en cruces, solo los pacientes con 2 o 3 cruces fueron considerados positivos a la proteína, siendo el 80% (19 pacientes) de la muestra de este brazo fuertemente positivos (3 cruces). A excepción de 2 pacientes en el grupo de Her2 negativo, en todos los demás casos la

permeación vasculo-linfática se presentó a la par, sin embargo, para efecto de análisis se evaluó el fenómeno por separado. De manera general la permeación vascular estuvo presente en el 28% de los pacientes, con mayor predominio en el grupo de Her2 negativo representado por 10 pacientes (66% de este subgrupo), la permeación linfática en la suma de ambos brazos fue del 32.6% con un predominio también para el grupo de Her2 negativo (12 pacientes) representando un 70% en este subgrupo, la distribución por grupos se aprecia en la tabla 3.1 y al análisis estadístico en estas variables tampoco se reflejó significancia estadística. Los receptores hormonales se encontraron presentes de manera general en el 90 % de los 52 pacientes de la muestra, en algunos casos solo estrogénicos y en menor número solo para progesterona, a excepción de dos pacientes en el grupo de Her2 negativo y 4 pacientes en el grupo de Her2 positivo, en el resto de los pacientes la positividad fue para ambos receptores, la distribución por grupos se desglosa en la tabla 3.1.

IV. Respuesta patológica completa y clasificación molecular. (Tablas 3.2 a 3.4)

En cuanto al punto de corte principal del estudio, la respuesta patológica completa, esta se encontró presente en el 25% de los pacientes Her2 positivos y en el 10.7% del brazo negativo a la proteína. Esta diferencia no fue significativa. La clasificación en subtipos moleculares evidenció un predominio de el tipo Luminal con 27 pacientes (52%), los Her2 positivos representados por 13 pacientes (25%) y del tipo basal 12 pacientes (23%). La respuesta patológica completa se presentó en el 15% de los luminales, en el 31% de los Her2 positivos y solo en el 8% de los tipos basal like a este respecto ambos resultados se encuentran expresados en la tabla 3.3 y 3.4.

V. Histología (Tabla 4.1)

Por último, en cuanto a la distribución por histología, como es esperado el mayor porcentaje fue para el tipo ductal, no se encontraron diferencias significativas entre estirpes y patrones en ambos grupos. Los resultados se expresan en la tabla 4.1.

Tabla 1.1 Características de los pacientes en ambos grupos: Edad (n=52)

	Her 2 (+) (n=24)	Her2(-) (n=28)	
	Media	Media	Valor de p
Edad	53.17	56.36	0.3

Tabla 1.2 Metodo diagnostico y Etapa clinica (n=52)

	Her 2 (+) (n=24)		Her2(-) (n=28)		Valor de p
	n	%	n	%	
Metodo Dx					0.52
Bx abierta	19	44.2	24	55.8	
Trucut	4	50	4	50	
BAAF	0	0	1	100	
TNM					
T					0.62
0	0	0	1	100	
1	1	100	0	100	
2	3	40	2	60	
3	15	42.9	20	57.1	
4	5	50	5	50	
N					0.25
1	10	35.7	18	64.3	
2	13	59.1	9	40.9	
3	1	50	1	50	
Etapa clinica					0.34
IIIA	10	38.5	16	61.5	
IIIB	13	52	12	48	
IV	1	100	0	100	

Tabla 2.1 Esquemas de QT (n=52)

	Her 2 (+) (n=24)		Her2(-) (n=28)		Valor de p
	n	%	n	%	
FEC	23	95	28	100	0.16
Taxanos	5	20	10	35.7	0.02

Tabla 2.2 Ciclos pre tratamiento y semanas post tratamiento para cirugía (n=52)

	Her 2 (+) (n=24)	Her2(-) (n=28)	
	Media	Media	Valor de p
Ciclos/ Numero			0.23
FEC	4	4	
Taxanos	3	4	
Semanas	4.6	5.2	0.44

Tabla 3.1 Reporte histopatologico (n=52)

	Her 2 (+) (n=24)	Her2(-) (n=28)	
	Media	Media	Valor de p
Tamaño tumor	2.5 cms	3.2 cms	0.37
Ganglios evaluados	17.5	21.7	0.15
Ganglios positivos	6.4	4.7	0.14
SBR			0.009
Bajo	0	2	
Medio	8	15	
Alto	6	5	
Permeacion V/L			
Vascular	5	10	0.23
Linfatica	5	12	0.09
Receptores estrogeno	8	15	0.14
Receptores progesterona	10	14	0.46

Tabla 3.2 Respuesta patologica completa (n=52)

	Her 2 (+) (n=24)		Her2(-) (n=28)		Valor de p
	n	%	n	%	
Respuesta PC	6	25	3	10.7	0.17

Tabla 3.3 Clasificación molecular de la muestra (n=52)

	n	%
Luminal	27	52
Her2 +	13	25
Basal	12	23

Tabla 3.4 Respuesta patologica completa por entidad molecular (n=52)

	Resp. Pat. Completa		Valor de p
	n	%	
Luminal	27	15	0.29
Her2 +	13	31	
Basal	12	8	

Tabla 4.1 Distribucion por histologia (n=52)

Histologia +/-	Ductal	Lobulillar	Poco dif.	Mixto	Comedo	Micropapilar	Valor de p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Her 2 +	15 (62)	4 (16)	1 (4)	1 (4)	2 (8)	1 (4)	0.24
Her 2 -	21 (75)	3 (10)	0	4 (14)	0	0	

DISCUSIÓN

El papel actual de la neoadyuvancia en las etapas avanzadas del cáncer de mama se ha demostrado en múltiples estudios realizados con anterioridad, es indiscutible que la respuesta patológica completa constituye un factor pronóstico muy importante en este grupo de pacientes y es también indudable que con el advenimiento de la clasificación molecular del cáncer de mama se han intentado definir los subgrupos con respuesta favorable a la quimioterapia y consecuentemente el pronóstico de la enfermedad. La gran mayoría de estos estudios se han realizado en poblaciones anglosajonas o diferentes a la población mexicana. El presente estudio expone el grupo de pacientes con esta modalidad de tratamiento previo a la cirugía del Hospital de Oncología del IMSS en los últimos 3 años. La muestra comprendió 52 pacientes divididos en un brazo control (Her2 negativo) y otro sujeto de estudio (Her2 positivo), de acuerdo con los resultados, no hubo diferencias significativas en las características generales de los pacientes, método diagnóstico y etapa clínica. Al analizar los esquemas de neoadyuvancia utilizados, a excepción de un paciente en el brazo de Her2 positivo, todos recibieron tratamiento con antraciclinas. Encontramos que hubo diferencia significativa en cuanto al uso de taxáneos secuenciales, siendo mayor el tratamiento con este fármaco en el grupo de Her2 negativo, la variabilidad de respuesta a la quimioterapia en relación con la expresión de la proteína en la literatura se menciona respecto de las antraciclinas. Los taxáneos no han sido estudiados como un factor independiente. El análisis del reporte histopatológico evidenció resultados homogéneos en ambos grupos, siendo significativo únicamente el grado tumoral por escala Scarff-Bloom-Richardson para el grupo Her2 negativo, con un mayor número de pacientes con grado II (medio), desafortunadamente esta significancia se ve sesgada por el hecho de que en 11 pacientes no hubo reporte de la escala en el resultado histopatológico. La histología como era

esperado tuvo un predominio para los tipos ductales, lobulillares y mixtos, aunque aunado a la clasificación histológica *per se*, se agregaron patrones arquitecturales, ninguno de los dos mostró significancia en los resultados. El punto de corte del estudio fue la respuesta patológica completa en el brazo de estudio y en el brazo control, la presencia de residual de neoplasia in situ en la pieza no se tomo como respuesta patológica completa, aunque algunos autores consideran lo anterior como un factor de buen pronostico, esto es cuando representa la totalidad del tumor residual, a este respecto 5 pacientes en el grupo de Her2 negativo lo presentaron y solo 1 paciente en el brazo de Her2 positivo, representando solo el 11% de los pacientes, sin embargo en más del 50% el reporte de in situ era solo un componente de la lesión reportada en la pieza, por lo tanto la respuesta patológica completa tomada en cuenta para efectos del estudio como la ausencia de neoplasia en la glándula y los ganglios se presento en el 25% de los pacientes en el grupo positivo y solo el 10% del grupo control la obtuvo, al someter estas cifras a las pruebas estadísticas (Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher) los resultados no fueron significativos, tampoco se manifestó una tendencia. Cabe mencionar que el presente estudio separo los brazos de acuerdo a la expresión presente o ausente de la proteína, no así con base a la clasificación molecular actual del cáncer de mama, modificada desde el 2003 por Sorlie y cols. Por lo cual decidimos realizar el análisis por grupo molecular, las tablas 3.3 y 3.4 respectivamente separan a los 52 pacientes en los 3 subtipos mas aceptados (luminal, Her2+ y basal like), ya que algunos autores consideran al tipo normal like como una extensión entre los perfiles Her2+ y basal like, este fue excluido al clasificar a los pacientes. Al estudiar los subgrupos apreciamos como es esperado un predominio de los tipos luminales con 27 pacientes (52%), los Her2 positivos representados por 13 pacientes (25%) y del tipo basal 12 pacientes (23%). La respuesta patológica completa se presento en el 15% de los luminales, en el 31% de los Her2 positivos y solo en el 8% de los tipos basal like. Esto representa una diferencia con las

tasas de respuesta manifestadas en poblaciones diferentes a la mexicana por subtipo molecular, donde el subtipo basal like o triple negativo ha mostrado una mayor tasa de respuesta patológica a la quimioterapia, así mismo es evidente una mayor tasa de respuesta en el subtipo luminal en el presente estudio, la mayoría de los estudios reportan tasas menores al 10%, aunque cabe mencionar que generalmente se sub clasifican en Luminal A y B. En cuanto a la tasa de respuesta en los Her2 positivos existió concordancia con lo reportado en la literatura en otras poblaciones. Al análisis estadístico no hubo tampoco una correlación significativa a este respecto. Debe considerarse que el tamaño de la muestra en el presente estudio es pequeño y lo anterior pudo también reflejarse en correlaciones no significativas, es necesario en este sentido ampliar en futuros estudios el tamaño de la muestra, e idealmente realizar estudios prospectivos, con la finalidad de caracterizar el patrón molecular en estudios genéticos, ya que si bien los marcadores moleculares generalmente reflejan el subtipo molecular, no se considera aun un estándar de clasificación.

CONCLUSIONES

La expresión de la proteína por si sola en el presente estudio no reflejo en la pieza una diferencia significativa. La clasificación en subtipos moleculares arrojo resultados diferentes a los reportados en la literatura, la respuesta patológica completa se presento en el 15% de los luminales, en el 31% de los Her2 positivos y solo en el 8% de los tipos basal like, esto muy probablemente en relación con un perfil diferente en la población mexicana. Los factores pronósticos y predictores actuales aun no pueden ser considerados herramientas definitivas en la toma de decisiones terapéuticas, se requieren más estudios a nivel genético y molecular en la población mexicana para definir los esquemas de tratamiento y el pronóstico en nuestras pacientes. El presente estudio puede servir como base para futuras investigaciones en este ámbito.

ANEXOS

ANEXO 1: DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602

FECHA 12/07/2010

Estimado Gabriel González Ávila

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

HER 2 NEU COMO FACTOR PREDICTOR DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN MUJERES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **A U T O R I Z A D O**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2010-3602-11

Atentamente


Dr(a). Pedro Escudero De los Ríos
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3602

ANEXO 2: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2010			
	Junio - Julio	Agosto	Noviembre	Diciembre
Diseño del protocolo.				
Evaluación temática y metodológica				
Registro en SIRELSIS				
Revisión de fuentes de datos				
Captación de pacientes				
Análisis de datos.				
Emisión de tablas y gráficos				
Interpretación e integración de resultados				
Entrega de resultados.				

ANEXO 3: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

NOMBRE:..... **AFILIACIÓN:**.....

EDAD:..... **MÉTODO DIAGNÓSTICO INICIAL:**.....

ETAPA CLINICA: T..... N.....M..... E.....

QUIMIOTERAPIA: FEC..... EC **TAXANO:**..... **NO. DE CICLOS:**.....

CIRUGÍA REALIZADA:..... **SEMANAS POST QT:**.....

CA IN SITU RESIDUAL **NUMERO DE GANGLIOS EVALUADOS:**.....

TAMAÑO DEL TUMOR:..... **HISTOLOGIA:**.....

SITIO DE DETERMINACIÓN

BIOPSIA

PIEZA

PERMEACION VASCULO-LINFATICA

.....

.....

ESCALA DE SCARFF-BLOOM-RICHARDSON

.....

.....

HER-2/neu: (EVALUACIÓN EN CRUCES)

.....

.....

RECEPTORES HORMONALES

.....

.....

RESPUESTA PATOLÓGICA

.....

.....

NUMERO DE PACIENTE (REGISTRO):.....

ANEXO 4: ESCALA DE SCARFF – BLOOM – RICHARDSON:

	Formacion de tubulos	Pleomorfismo nuclear	Mitosis
	Generalizada	Debil	0 -1
Puntaje	1	1	1
	Aislada	Moderado	2
Puntaje	2	2	2
	Ausente	Intenso	3 o mas
Puntaje	3	3	3

Grado I	3,4 o 5 puntos
Grado II	6,7 puntos
Grado III	8,9 puntos

ANEXO 5: TNM DE TUMORES DE MAMA 2010:

Tumor primario (T)

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (CDIS)	CDIS.
Tis (CLIS)	CLIS.
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos). ^o
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

CDIS = carcinoma ductal *in situ*; CLIS = carcinoma lobular *in situ*.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Clínico	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados.
	0 Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente ^b en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente ^b en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular ipsilateral (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II.
	0
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamarios ipsilaterale(s) interno(s) clínicamente detectado(s) ^b con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II.
	0
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(e)s ipsilaterale(s) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclaviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamarios internos ipsilaterales y ganglio(s) linfático(s) axilares.
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilaterales supraclaviculares.

^a Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.

Metástases a distancia (M)

M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales que tienen ≤ 0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene ≥ 0.2 mm.

^a Reproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2003. México: Secretaría de Salud, 2007.
2. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Breast cancer in Mexico: a pressing priority. *Reprod Health Matt* 2008;16:1-11.
3. Cárdenas SJ, Sandoval GF. Consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Colima 2008. 3ª ed; 14: 58-59.
4. Gianni L, Valagussa P, Zambetti M, et al. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer. *Semin. Oncol* 2001; 28:13.
5. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al: International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: Review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21:2600-2608
6. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460-469.
7. Granados GM, Herrera GA *Manual de oncología*, 4a ed. McGraw-Hill. 2008. 8:702
8. Yamuchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2334-2356.
9. Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien J, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19(22):4224-4237.

10. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8): 2672-2685.
11. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B27. *J Clin Oncol* 2006;24(13) 2019-2025.
12. Piccart-Gebhart MJ. Anthracyclines and the tailoring of treatment for the early breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(20):2177-2179.
13. Onn A, Correa AM, Gilcrease M, et al. Synchronous overexpression of epidermal growth factor receptor and HER2-neu protein is predictor of poor outcome in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:136.
14. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast in: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer* 8a ed. Lippincott Williams & Wilkins. Vol 2. 43.2: 1638-1639.
15. Chevalier B, Roche H, Olivier JP. Inflammatory breast cancer pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:223.
16. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lonning PE, Brown PO, Borresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8418–8423.
17. Marcus CT, Fatema AM, Feng G, et al. Predictors of clinical pathological complete response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer, *Am J Surg* 2009;198: 520-525.
18. Alvarado CI, Alderete VG, Quintal RM, et al. Incidence of pathological complete response in women treated with preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation of histology, hormone receptor status, Her2/Neu and gross pathologic findings. *Ann Diag Pathol* 2009; 13: 151-157.

19. Burguete VJ, Mainero RF, Vargas SJ, et al. Clinical and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer stage III. *Gamo* 2008; 7(2): 52-55.

20. Penault LF, Abrial C, Mouret RM et al. Achieving higher pathological complete response rates in HER-2 positive patients with induction chemotherapy without Trastuzumab in operable breast cancer. *The oncologist* 2007;12: 390-396.