

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACION

HOSPITAL DE LA MUJER

Cáncer de Mama triple negativo: características epidemiológicas y clínicas. Experiencia en el Servicio de Oncología del Hospital de la Mujer.

Tesis de Postgrado

Para obtener el título de especialista en Ginecología y Obstetricia.

Presenta:

Dr. Danny Martínez Alaniz.

Asesores de tesis.

Dra. María del Carmen Córdova Mendoza.

Subdirectora de enseñanza e investigación.

Dr. José Luis Rosas Ramírez.

Jefe de enseñanza.

Dr. Esteban García Rodríguez.

Jefe de servicio y Titular del curso de Ginecología y Obstetricia.

México D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACION

HOSPITAL DE LA MUJER

Cáncer de mama triple negativo: características epidemiológicas y clínicas. Experiencia en el Servicio de Oncología del Hospital de la Mujer.

Tesis

Para obtener el título de especialista en:

Ginecología y Obstetricia.

Presenta:

Dr. Danny Martínez Alaniz.

Asesores de tesis.

Dra. María del Carmen Córdova Mendoza.

Adscrita al Servicio de Urgencias.

Dr. Esteban García Rodríguez.

Jefe de servicio y Titular del curso de Ginecología y Obstetricia.

México D.F.

Dra. Ma, Lourdes Martínez Zúñiga.
Subdirectora de Enseñanza e Investigación.

Dra. María del Carmen Córdova Mendoza
Adscrita al servicio de urgencias

Dr. Esteban García Rodríguez.
Jefe de Servicio y Titular del curso de Ginecología y Obstetricia.

INDICE.

Agradecimientos.....	5
Introducción.....	6
Pregunta de investigación.....	8
Objetivo general.....	8
Objetivos específicos.....	8
Tamaño de la muestra.....	9
Diseño del estudio.....	9
Gráficos	11
Material y métodos.....	12
Revisión de la literatura.....	13
Tratamiento.....	26
Bibliografía.....	38

AGRADECIMIENTOS.....

A Dios por permitir seguir con mi preparación y a mi familia por su apoyo incondicional.

INTRODUCCION

El cambio en la actitud terapéutica del cáncer de mama en los últimos años esta haciendo que también cambie la visión y el uso que tenemos de los factores pronósticos de esta neoplasia. Ya no se trata tanto de decidir que casos se trataran o no con terapia sistémica, ya que se hará con la mayoría de ellos, bien con tratamiento anti-hormonal o quimioterapia, sino de que terapia es la mas adecuada. De esta manera el concepto de “factores predictivos” se va imponiendo al de factores pronósticos en un intento de poder “predecir” cuales son los tumores que responderán a un medicamento en particular y no a otro. Aun así existen factores pronósticos de larga tradición que aun son requeridos por los clínicos a la hora de tomar decisiones en el manejo de las pacientes

Vamos a comentar esos indicadores pronósticos dividiéndolos en aquellos ampliamente reconocidos hasta la fecha y disponibles habitualmente sin necesidad de tecnologías sofisticadas (clásicos) y aquellos otros de mas reciente introducción y que no están accesibles en todas las instituciones (nuevos).

El cáncer de mama es el tumor maligno mas frecuente en la población femenina y representa el 23% y el 28% de todos los tumores incidentes, exceptuando el cáncer de piel no melanoma. Su incidencia en México varia entre 40% y 75 por cien mil mujeres, según los datos obtenidos por los distintos registros españoles de cáncer de base poblacional.

El desconocimiento de la etiología del cáncer de mama, no permite la aplicación de medidas de prevención primaria. Por ello el diagnostico precoz es el único método de prevención secundario eficaz en el control de la enfermedad al posibilitar un tratamiento adecuado de la misma.

Una serie de características del cáncer de mama, hacen que se considere una enfermedad susceptible de detección precoz, a diferencia de otros procesos tumorales. La historia natural del

cáncer de mama esta bien definida. Desde las lesiones precursoras en la mama hasta la extensión sistémica de la enfermedad, se admite que transcurre un tiempo medio de 10 a 15 años, variables según el tipo de tumor y la edad de presentación. Sin tratamiento la supervivencia a 10 años es mínima, inclusive como decíamos antes, en los procesos avanzados con diseminación sistémica.

Existe una fase pre-clínica detectable cuya duración es de 1 a 3 años . en esta fase, es donde es responsabilidad única del radiólogo, detectar aquellas anormalidades que constituirán en la mayoría de las ocasiones, la manifestación inicial de un cáncer de mama.

Sirva esta premisa para constatar que el cáncer de mama constituye un importante problema de salud y es percibido con gran preocupación por la población femenina, cada vez mas sensibilizada por esta enfermedad y obviamente por la comunidad científica que ha desarrollado a lo largo de la historia múltiples técnicas de diagnostico.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuales son las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas del cáncer de mama triple negativo en el Servicio de Oncología del Hospital de la Mujer?

OBJETIVO GENERAL.

Conocer las características epidemiológica, clínicas e histopatológicas de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo en el servicio de oncología del hospital de la mujer de 2004 al 2008.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Identificar el grupo de edad de mayor presentación en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo diagnosticadas en el servicio de oncología del hospital de la mujer.

Conocer las características clínicas e histopatológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo diagnosticadas en el servicio de oncología del hospital de la mujer.

Identificar factores de riesgo en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo diagnosticadas en el servicio de oncología del hospital de la mujer.

Describir las principales manifestaciones clínicas con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo diagnosticadas en el servicio de oncología del hospital de la mujer.

Identificar los sitios anatómicos mas afectados en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo diagnosticadas en el servicio de oncología del hospital de la mujer.

Identificar que estadio clínico es más frecuente en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo diagnosticadas en el servicio de oncología del hospital de la mujer.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo diagnosticadas en el hospital de la mujer durante el periodo 2004 al 2008.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Retrospectivo y descriptivo.

MATERIAL Y METODOS.

UNIVERSO DEL ESTUDIO

° Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo de la unidad de oncología del hospital de la mujer en el periodo comprendido del 1° enero del 2004 al 1° enero del 2008.

CRITERIOS DE INCLUSION.

° Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo tratados en la unidad de oncología del hospital de la mujer.

° Con diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer de mama triple negativo en las pacientes del servicio de oncología del hospital de la mujer.

° Con expediente clínico completo.

° Que no recibieron tratamiento previo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- ° Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo tratados fuera de la unidad.
- ° Pacientes que no aceptaron tratamiento.
- ° Pacientes que no concluyeron su diagnóstico histopatológico.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

- ° Expediente incompleto o sin expediente.

VARIABLES

° DEPENDIENTE

Tiempo de evolución.

Síntomas clínicos.

Signos clínicos.

Factores de riesgo

Sitio anatómico afectado.

Estadio clínico.

Tratamiento administrado.

° INDEPENDIENTE

Edad.

Ocupación.

Lugar de origen.

Lugar de residencia.

Grafico 1

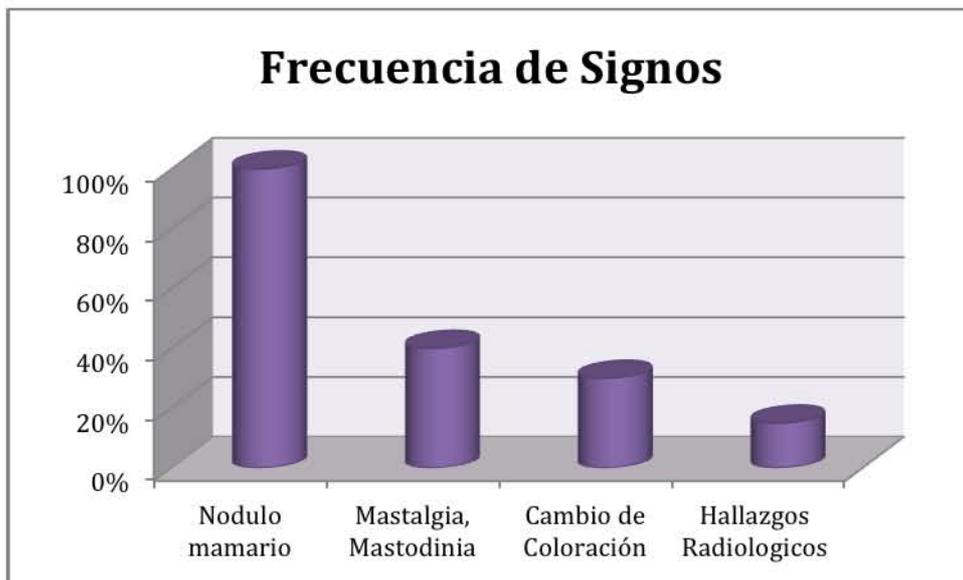
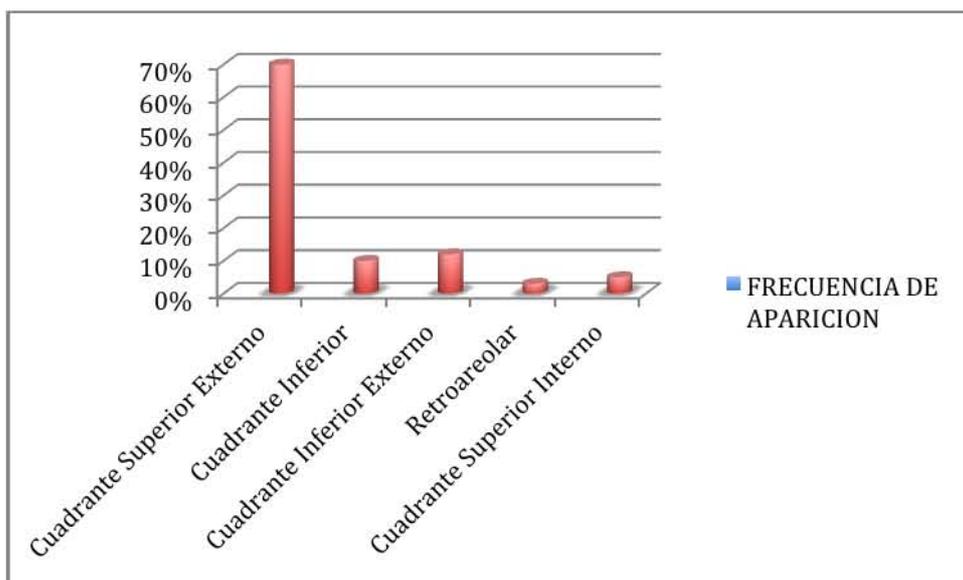


Grafico 2



MATERIAL Y METODOS.

En el servicio de oncología del hospital de la mujer de la secretaria de salud, se realizo un estudio retrospectivo y descriptivo de 35 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo del periodo comprendido entre 1° de enero del 2004 año al 1° de enero del 2008, 30 expedientes se incluyeron por estar completos y con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, 27 expedientes se confirmo el diagnóstico por hallazgos histopatológicos específicos e inmunohistoquímicos en los cuales se analizaron las siguientes variables: edad, factor de riesgo, ocupación, sitio de presentación, estadio, síntomas y síntomas iniciales.

RESULTADOS.

Se revisaron las libretas de primera vez del servicio de oncología del Hospital de la Mujer, del periodo comprendido del 1° de enero del 2004 al 1° de enero del 2008, donde se encontraron 35 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama triple negativo (grafico 1), de las cuales se eliminaron 5 por no encontrarse el expediente, de las 30 pacientes incluidos en éste trabajo el intervalo de edad fue de 35 a 65 años con una edad promedio de 45 años, en el total de las pacientes no hubo factor de riesgo identificable, con un tiempo de evolución de 12 meses, siendo su ocupación de estas pacientes dedicadas al hogar, clínicamente el 100% iniciaron con un nódulo mamario en un 65% de predominio del lado izquierdo, mastalgia y mastodinia 40%, cambios de coloración de la piel y retracción del pezón 30%, hallazgos mastográfico 15%, siendo el cuadrante superoexterno el mas afectado en un 70%, 10% cuadrante inferointerno, 12% cuadrante inferoexterno, 3% retroaerolar y 5% cuadrante superointerno. En las pacientes la enfermedad se encontraba en estadio IIA y IIB.

En relación al tratamiento 20 pacientes recibieron cirugía conservadora con disección radical de axila y 10 pacientes iniciaron con quimioterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía radical.

REVISION DE LA LITERATURA.

A pesar de los avances de la oncología moderna del cáncer de mama, en el ámbito mundial, esta enfermedad es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer, con más de un millón de casos nuevos cada año, de los cuales aproximadamente la mitad ocurren en países desarrollados; sin embargo, es en los países en vías de desarrollo donde ocurren la mayoría de las muertes por esta causa. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres debido a un menor acceso a los servicios de salud para su detección temprana, tratamiento y control.

En México el cáncer de mama es un importante problema de salud pública ya que con el tiempo, la mortalidad y el número de casos se han incrementado paulatinamente. A partir de 2006 ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cérvico uterino. En ese mismo año se registraron 4440 defunciones con una tasa de mortalidad de 15.8 fallecimientos por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 9.7% en relación con el año 2000.

El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra variaciones importantes por entidad federativa. Diez estados concentran el 50% de las muertes por esta causa, los cuales se ubican principalmente en el norte del país, además de Jalisco y el Distrito Federal, caracterizándose por tener los mejores niveles socioeconómicos de México.³ De las 4,461 muertes que se produjeron en 2006 en todas las edades, el 68% ocurrió en mujeres mayores de 50 años, con una edad promedio al morir de 58.3 años. La distribución de muertes, según la institución, muestra que la mayor cantidad de defunciones ocurrió en mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (47.7%) mientras que el 25% fueron en enfermas sin seguridad social. Respecto a la incidencia, según los últimos datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en el año 2003 se presentaron 12,433 nuevos casos de cáncer de mama (3), 316 más que en el año

anterior. La mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años de edad y más, patrón similar al encontrado en 2002. (2) Ello significa que en el año 2003 las instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable; la mayoría descubiertos en etapas avanzadas. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadio 0 y I, 7.4%, estadio II, 34.4%, estadio III y IV, 42.1%, no clasificable 16.1%. No se cuenta con reportes mas recientes del registro pero los datos por institución parecen indicar un mayor número de enfermas diagnosticadas en etapas más tempranas. Aún así, ya sea en estadios tempranos o avanzados, esta enfermedad representa un enorme costo emocional, familiar, social y económico.

En resumen, para México esta patología se ha convertido en un problema creciente de salud pública. Tanto la mortalidad como el número de casos nuevos que se presentan cada año, se han incrementando paulatinamente y en la actualidad como ya se mencionó anteriormente, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres de 25 años en adelante. Por todo lo anterior se deduce que los servicios de salud del país tienen un gran reto ya que deberán de invertir en ampliar la cobertura y mejorar su calidad con la finalidad de ofrecerle a la población mexicana en general una detección, diagnóstico y tratamiento oportunos.

INFORMACIÓN Y EDUCACIÓN

En los últimos años todas las instituciones del sector salud han hecho un esfuerzo particular para informar de manera más amplia a la población sobre los métodos de prevención y diagnóstico temprano de las diferentes enfermedades. En lo relacionado con el cáncer mamario se ha hecho énfasis en la autoexploración mamaria y en el estudio de mamografía para las mujeres con edad superior a

los 40 años. Los resultados de estas campañas se están empezando a notar, ya que el número de enfermas diagnosticadas con tumores avanzados comienza a disminuir aumentando aquellas en etapas tempranas, con el consecuente beneficio de un mejor pronóstico.

Otro resultado positivo de las campañas educativas en salud, es que la población solicita con mayor frecuencia que la institución de la cual es derechohabiente le ofrezca estudios de detección accesibles y de calidad, lo cual es un reto puesto que la infraestructura necesaria tanto de equipamiento como de personal capacitado, es todavía deficiente.

Por otra parte, la participación de la sociedad en su conjunto y en particular de los médicos generales de primer nivel en dichas campañas, hacen que el beneficio de las mismas se alcance en un menor tiempo.

Por lo anterior continuamos recomendando lo siguiente:

- Una mayor participación de médicos generales, oncólogos y de otras especialidades, además de enfermeras y promotores de salud, en las actividades relacionadas con las campañas educativas de detección temprana de cáncer mamario.
- Interesar a las autoridades de la Secretaría de Educación Pública, así como de las escuelas privadas, para que en la enseñanza media y media superior se informe sobre esta enfermedad y los métodos para su detección oportuna.
- Promover campañas a través de los medios masivos de comunicación que eleven el conocimiento de la población femenina en todo lo relacionado con la detección del cáncer mamario.
- Divulgar los factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad:
 - o Mujer mayor de 40 años.
 - o Historia familiar de cáncer de mama.
 - o Nuligesta o primer embarazo a término después de los 30 años.
 - o Antecedente de patología mamaria benigna (proceso proliferativo, hiperplasia atípica).
 - o Vida menstrual de más de 40 años.
 - o Menarca antes de los 12 y menopausia posterior a los 52.

o Antecedente de terapia hormonal de reemplazo prolongada (mayor de 5 años).
o Obesidad.

Finalmente se recomienda a las instituciones del sector salud y del medio privado, que todas las mujeres con sospecha de patología mamaria se canalicen oportunamente para su atención médica especializada.

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER MAMARIO

En la última revisión del Consenso se actualizó la información sobre la utilización del Tamoxifeno como preventivo del cáncer mamario en mujeres sanas con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad. Los resultados con este medicamento indicaron en un meta-análisis una reducción del 38% la aparición de tumores invasores e in situ.

Por otra parte, este tratamiento preventivo originó un aumento en los casos de cáncer de endometrio así como de eventos vasculares principalmente en mujeres postmenopáusicas.

A pesar de la información actual y del beneficio esperado, la población que actualmente está en un tratamiento preventivo a nivel mundial es muy baja y su aceptación es todavía controversial.

Recientemente se publicaron los primeros resultados del estudio STAR que comparó el Raloxifeno con el Tamoxifeno como tratamiento preventivo en mujeres postmenopáusicas de alto riesgo. Las conclusiones en general mostraron que estos dos medicamentos son igualmente efectivos para reducir los casos de cáncer mamario invasor.

Por otro lado, se encuentran abiertos un gran número de estudios prospectivos de quimio prevención utilizando inhibidores de aromataasa y otros medicamentos cuyos resultados tendremos en los próximos años.

Es importante hacer notar que todos los estudios publicados en los que se basa la utilización de quimio prevención han incluido un número muy pequeño y no representativo de mujeres hispanas, quedando la duda si las conclusiones a las que se han llegado son válidas en nuestra población, razón por la cual se propuso realizar un estudio de prevención primaria en nuestro país.

En general su utilización debe ser valorada individualmente tomando en cuentas siguientes recomendaciones:

Está indicado en los siguientes casos:

- Mujeres con alto riesgo de desarrollar un cáncer mamario.
- Mujeres con antecedente de carcinoma ductal in situ, lobulillar in situ o hiperplasia ductal atípica.
- Con pocas probabilidades de complicaciones vasculares o de desarrollar un cáncer de endometrio.

Está contraindicado en los siguientes casos:

- Mujeres con bajo riesgo de desarrollar cáncer mamario.
- Con terapia actual de reemplazo hormonal.
- Con antecedente de hiperplasia atípica del endometrio.
- Con riesgo de eventos trombo embólicos.
- Con cataratas o cirugía de cataratas.
- En mujeres que deseen embarazarse.

Finalmente, se recomienda que las unidades de oncología cuenten con una guía de manejo sobre prevención de manera de poder recomendar su uso sólo después de analizar los riesgos y beneficios de cada caso en particular.

DIAGNÓSTICO TEMPRANO

RECOMENDACIONES:

- Auto-examen mamario mensual a partir de los 18 años (7 días después de terminada la menstruación).
- Examen clínico mamario anual, a partir de los 30 años.
- Mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años.
- El ultrasonido mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con patología mamaria .

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN MASTOGRAFÍA

El diagnóstico temprano del carcinoma mamario es posible realizarlo por medio de la mastografía, siempre y cuando se haga con la adecuada periodicidad y siguiendo las siguientes recomendaciones:

- Emplear equipo de alta resolución (mastógrafo analógico de baja dosis de radiación).
- Utilizar película especial para mastografía.
- Sistema de revelado exclusivo para mastografía.
- Estricto control de calidad.
- Mastógrafo digital con impresión en cámara en seco.
- Radiólogo con entrenamiento en mastografía.
- Transductores para ultrasonido de 7.5 Mhz o mayor, de tipo lineal.
- Personal técnico capacitado (de preferencia del sexo femenino).

La mastografía tiene dos finalidades:

- Pesquisa o tamizaje.
- Diagnóstica.

La mastografía de pesquisa o tamizaje se realizará en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años con fines de detección e incluirá dos proyecciones:

- Céfalo-caudal.
- Medio lateral oblicua.

El resultado se reportará con la clasificación de BIRADS.

La mastografía diagnóstica se realizará en la mujer que tenga un estudio radiológico de tamizaje anormal o cuando exista alguna de las siguientes situaciones:

- Antecedente personal de cáncer mamario.
- Masa o tumor palpable.
- Secreción sanguinolenta por el pezón.
- Cambios en la piel del pezón o de la areola.
- Mama densa.
- Densidad asimétrica.
- Distorsión de la arquitectura.
- Microcalcificaciones sospechosas.
- Ectasia ductal asimétrica.

La mastografía diagnóstica incluirá las radiografías rutinarias antes mencionadas, así como proyecciones adicionales y ultrasonido en caso necesario.

Indicaciones especiales de mastografía:

- En la mujer joven en donde exista sospecha clínica de cáncer mamario independientemente de la edad que tenga.
- En la mujer que tenga el antecedente familiar de madre o hermana con cáncer mamario, se deberá realizar su primer estudio mastográfico 10 años antes de la edad en la que aquella presentó la enfermedad.
- En mujer mayor de 40 años que vaya a ser sometida a cirugía estética de la glándula mamaria.
- Antes del inicio de terapia hormonal de reemplazo.

Reporte de la mastografía

Se recomienda utilizar el reporte del Colegio Americano de Radiología (BIRADS) que se describe a continuación:

0 Esta categoría implica una técnica radiológica deficiente o cuando se requiere de proyecciones complementarias o estudios adicionales como ultrasonido, resonancia magnética, o bien cuando sea indispensable el estudio de imagen mamario previo para emitir una

conclusión.

- 1 Estudio normal.
- 2 Mastografía con hallazgos benignos.
- 3 Hallazgos probablemente benignos.
- 4a Hallazgo con sospecha leve de malignidad.
- 4b Hallazgo con sospecha intermedia de malignidad.
- 4c Hallazgo con sospecha moderada de malignidad.
- 5 Hallazgos con alta sospecha de malignidad.
- 6 Hallazgo de cáncer mamario, confirmado por biopsia y pendiente de tratamiento definitivo.

* Un resultado de BIRADS 3 debe tener una segunda lectura por parte de un radiólogo diferente al que hizo el diagnóstico inicial. De confirmarse esta categoría se recomienda control con estudios de imagen semestral por tres ocasiones y si continua sin cambios en el diagnóstico, se pasará a control anual. En caso de cambios está indicada una biopsia de la lesión. Menos de 2% de estas lesiones serán malignas.

La clasificación de BIRADS también aplica para los estudios ultrasonográficos y de resonancia magnética.

ULTRASONIDO MAMARIO

El ultrasonido mamario es el método de imagen de elección inicial en el estudio de la mujer con patología mamaria menor de 35 años, o en aquellas con sospecha de cáncer que curse con embarazo o lactancia.

El ultrasonido es también un complemento del estudio mastográfico en mujeres mayores de 35 años y está indicado cuando existe:

- Mama densa.
- Caracterizar un tumor.
- Densidad asimétrica.
- Paciente con implantes mamarios.
- Masa palpable. • Datos clínicos de mastitis o abscesos.
- En el estudio de microcalcificaciones.

- Guía de procedimientos intervencionistas. (10)

MASTOGRAFÍA DIGITAL

Representa un avance tecnológico ya que se realiza en un mastógrafo con detectores digitales para la obtención de imágenes, las cuales pueden ser almacenadas, manipuladas y enviadas a otros centros para consulta (telemedicina), permitiendo además la detección asistida por computadora (CAD). Su mayor utilidad es en el estudio de mamas densas y en el análisis de las microcalcificaciones, así como en pacientes con implantes mamarios.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Los resultados falsos negativos en mastografía ocurren en un 25 a un 29% de los casos, sobre todo en mamas densas, lo cual ha llevado a desarrollar otras modalidades de imagen que ofrezcan mayor especificidad como es la resonancia magnética, que estará indicada para:

- Estadiaje de un tumor: multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y evaluación de la axila.
- Valoración de márgenes después de la escisión de un tumor primario.
- Seguimiento de pacientes con cáncer mamario para detectar recurrencia local.
- Evaluar respuesta al tratamiento.
- Búsqueda de tumor mamario oculto con metástasis axilares (primario desconocido).
 - Valorar integridad de los implantes mamarios, particularmente en sospecha de ruptura intracapsular u otras complicaciones.
- Embarazo y sospecha de cáncer mamario.
- Mama densa.
- Tamizaje en paciente de alto riesgo.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET CT)

Es una nueva modalidad de imagen que combina medicina nuclear con tomografía computada, permitiendo simultáneamente un estudio funcional y morfológico, con la localización precisa de una lesión.

Está indicado para la etapificación tumoral, valorar recurrencia, metástasis a distancia, evaluar respuesta a tratamientos médicos, así como en seguimiento para pacientes con cáncer. Su alto costo lo hace poco accesible para ser un estudio rutinario y su aplicación como método de detección se encuentra en fase de investigación.

INMUNOHISTOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER2 son factores pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama. Estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con cáncer de mama.

I. RECOMENDACIONES PARA REALIZAR INMUNOHISTOQUÍMICA

1. MANEJO DE TEJIDO MAMARIO NEOPLÁSICO

- a. Se debe utilizar formol amortiguado al 10%.
- b. El tejido debe ser colocado lo más rápido posible en el fijador, máximo 1 hora después de la cirugía.
- c. El tejido debe estar seccionado en cortes de 0.5 a 1.0 cm. de espesor.
- d. La relación entre el volumen de la muestra y el fijador debe ser de 20 a 1.
- e. Se recomienda la fijación mínima de 6 y máxima de 48 horas.

CRITERIOS DE INTERPRETACIÓN

- a. Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de interpretaciones equivocadas:
 - I. Siempre se deben revisar los controles positivos y negativos del

tejido, con particular atención en los tejidos que se esperan negativos, para asegurar ausencia de tinción inespecífica.

II. Revisar el control de reactivo negativo que acompaña al caso.

No debe haber tensión inespecífica de fondo.

III. Interpretar cada tinción sólo en áreas de tejido bien conservado.

b. Los receptores de estrógenos son positivos cuando se expresan en más 10% de células neoplásicas.

c. Los receptores de progesterona son positivos cuando se expresan en más del 10%.

d. Sobreexpresión de HER2.

I. Positivo (3+): Tinción de membrana intensa y uniforme en >30% de células neoplásicas.

II. Indeterminado (2+): Tinción de membrana completa, débil en >10% de células neoplásicas.

III. Negativo (0-1+): No se identifica tinción o es la tinción es débil e incompleta.

a. En HER2, la clasificación sólo aplica en carcinoma invasor, no para carcinoma in situ.

b. Los casos que presenten positividad de HER2 en conductos y lobulillos normales no son valorables y deben repetirse.

FORMATO DE REPORTE

-El reporte de inmunohistoquímica debe ser vinculado al reporte principal de patología para asegurar que los resultados se incorporen al diagnóstico final.

-Receptores Hormonales. El reporte debe incluir el porcentaje de células neoplásicas positivas, la intensidad de la reacción y la positividad nuclear.

-Proteína HER2. Se debe especificar la positividad e intensidad de la tinción.

Nota: Para asegurar que los resultados sean reproducibles, el reporte debe incluir la clona, la dilución y la marca del anticuerpo así como los criterios utilizados para determinar un resultado positivo.

CONTROL DE CALIDAD

El control de calidad de rutina es esencial para el éxito de la reacción de inmunohistoquímica.

Controles positivos de tejido:

- a. Se debe incluir un control positivo en la misma laminilla donde se analice el tejido problema. Si el control positivo está en una laminilla separada, se debe asegurar que sea sometido a procedimientos idénticos.
- b. Para obtener una tinción adecuada, es necesario el uso de controles que contengan antígenos en tres niveles (negativo, débil/moderadamente positivo, fuertemente positivo).

Controles negativos de tejido:

- a. Es indispensable contar con un control negativo de tejido.
- b. El control negativo carece del antígeno blanco.
- c. Debe ser fijado y procesado de manera idéntica al tejido estudiado y sometido al mismo protocolo de recuperación antigénica e inmunotinción.

Control de calidad externo:

Los laboratorios de patología que realizan pruebas de inmunohistoquímica deben participar en un programa de control de calidad externo.

Se considera que para tener un adecuado control de calidad de inmunohistoquímica, es necesario que el laboratorio procese un mínimo de 200 casos por año.

AMPLIFICACIÓN DE HER2

En la actualidad existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen HER2, la más utilizada es la hibridación in situ fluorescente (FISH). Otras variantes de la técnica son la hibridación in situ cromogénica (CISH) y la hibridación in situ con plata (SISH).

RECOMENDACIONES PARA LA REALIZACION DE FISH

Indicaciones:

Se debe realizar amplificación de HER2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por inmunohistoquímica.

Criterios de interpretación:

1) Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de errores en la interpretación:

a. En el corte del tumor con hematoxilina y eosina se debe seleccionar la zona de carcinoma invasor; el estudio no se debe realizar en áreas de carcinoma in situ.

b. Inicialmente se evalúa el control, si no es adecuado, se debe repetir la prueba.

c. Se deben contar un mínimo de 20 células neoplásicas en dos campos diferentes de carcinoma invasor.

2) Criterios de amplificación

a. Positivo: razón HER2-CEP 17 > 2.2 o $>$ de seis copias/núcleo.

b. Indeterminado: razón HER2-CEP 1.8-2.2 o $<$ de seis copias/núcleo.

c. Negativo: razón HER2-CEP 17 < 1.8 o $<$ de cuatro copias/núcleo.

ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS I Y II

(Excepto T3 N0 M0)

El estudio de estas pacientes deberá incluir:

+ Historia clínica completa dirigida. Deberá hacerse énfasis en antecedentes familiares de cáncer mamario, ovario y colon; factores de riesgo para cáncer mamario; interrogatorio cuidadoso sobre síntomas que denoten metástasis viscerales u óseas. La exploración debe hacer notar tamaño, localización y características del tumor; así como la presencia de otros signos mamarios, además de presencia o ausencia de adenomegalias de regiones linfoportadoras. Deben mencionarse las condiciones de la mama contra-lateral.

+Estadificación del tumor por el sistema TNM y pTpNpM.

+Exámenes de laboratorio rutinarios.

+Radiografía de tórax PA.

+Mastografía bilateral en proyecciones céfalo-caudal y lateral oblicua. En mujeres menores de 40 años, y en aquellas con mamas muy densas, puede ser útil o necesario incluir ultrasonido mamario y/o resonancia magnética con objeto de evaluar multicentricidad y bilateralidad.

+Se investigarán metástasis óseas y hepáticas si hay síntomas sugestivos de diseminación o alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático o química ósea.

Antes de proceder a efectuar tratamiento oncológico, se deberá tener documentado el diagnóstico con estudio cito o histológico, el cual también eventualmente puede obtenerse a través de un estudio transoperatorio.

La biopsia con agujas de corte (tipo tru-cut) tiene la ventaja de permitir un estudio histológico más completo y con menores posibilidades de error. La biopsia con aguja fina (BAAF) debe ser complementada con una biopsia con aguja de corte o estudio histológico transoperatorio antes de iniciar el tratamiento.

Es de mucha importancia evitar biopsias escisionales fragmentadas, formación de hematomas, canalizaciones por contra-abertura e incisiones lejanas al sitio del tumor. Todo lo anterior complica el manejo subsecuente y disminuye la posibilidad de cirugía conservadora.

El manejo del cáncer mamario debe ser multidisciplinario aun en

etapas tempranas.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ESTADIOS I Y II (Excepto T3 N0 M0)

A) TRATAMIENTO CONSERVADOR, que implica una resección tridimensional de tumor primario y tejido sano circundante, con márgenes libres de tumor y tratamiento de la región axilar correspondiente. Tiene como objetivo la resección amplia del tumor primario con fin de preservar la estética de la mama.

B) TRATAMIENTO RADICAL (mastectomía radical modificada). Estas opciones deben ser ofrecidas y discutidas claramente con un lenguaje sencillo y objetivo con la paciente

A) TRATAMIENTO CONSERVADOR

Incluye cirugía, radioterapia y en la mayoría de los casos terapia adyuvante sistémica. El éxito de este manejo se basa en la selección óptima de pacientes y la participación multidisciplinaria del equipo tratante. Con este tipo de cirugía, aunado a la radioterapia postoperatoria, se ofrecen similares posibilidades de supervivencia y control loco-regional que con la mastectomía radical, pero con la importante ventaja de preservar la mama.

INDICACIONES

- Pacientes en estadios I y II con tumor primario menor o igual a tres centímetros y que deseen conservar la mama aceptando el tratamiento con radioterapia después de la cirugía.
- En casos muy seleccionados, mujeres con tumores mayores de tres cm. y aun los mayores de cinco cm. (T 3), pueden iniciar su tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para intentar disminuir el tamaño del primario y poder realizar una cirugía conservadora.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

1. Multicentricidad clínica o radiológica.
2. No poder obtener un resultado cosmético adecuado por la

relación mama- tumor y localización.

3.-No contar con el recurso para radioterapia o haberla recibido previamente, o cursar 1er trimestre de embarazo.

4. Rechazo explícito de la paciente

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

1. Enfermedad de Paget.

2. Mujeres menores de 40 años.

3. Enfermedad activa de la colágena (esclerodermia y lupus).

CONDICIONES PARA EFECTUAR EL TRATAMIENTO CONSERVADOR

1. Debe realizarlo un cirujano oncólogo con entrenamiento y experiencia en el manejo conservador del cáncer mamario.

2. Contar con un patólogo calificado que conozca y utilice los marcadores histopronósticos.

3. Tener acceso a tratamiento con radioterapia.

4. Si la paciente es candidata y acepta la quimioterapia neoadyuvante con fines de efectuar tratamiento conservador, es de mucha utilidad delimitar el sitio y tamaño del tumor original, más frecuentemente por medio de un tatuaje en la piel de la mama, ya que la efectividad de la quimioterapia puede dificultar la localización de la neoplasia si la respuesta clínica es mayor o completa.

5. El cirujano tiene la obligación de obtener márgenes quirúrgicos libres de tumor. La presencia de células tumorales en el borde quirúrgico o a menos de 10 mm obliga a la reescisión o a la mastectomía.

6. La radioterapia no es sustituto de un tratamiento quirúrgico inadecuado.

7. Contar con el consentimiento informado, firmado por la paciente.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Se deberá efectuar la resección tridimensional del tumor con un margen periférico de al menos un centímetro. El marcaje de los bordes quirúrgicos es indispensable para una adecuada valoración de los límites de resección. En forma obligada deberá efectuarse concomitantemente el tratamiento quirúrgico de la axila.

Es recomendable, para facilitar el trabajo del radioterapeuta, dejar grapas metálicas que delimiten el área de resección en la glándula mamaria, ya que la sobredosis de radiaciones puede ser más precisa de esta manera.

B) TRATAMIENTO RADICAL

El tratamiento quirúrgico debe ser la mastectomía radical modificada (Patey, Madden o conservadora de piel). La mujer que es sometida a una mastectomía radical debe ser informada de la posibilidad de reconstrucción mamaria. El momento adecuado y la técnica de reconstrucción deben ser discutidos con la paciente y el cirujano plástico reconstructor deberá ser parte del equipo multidisciplinario.

INDICACIONES PARA MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA

1. Preferencia de la enferma posterior a una información completa.
2. Enfermedad multicéntrica.
3. Relación mama-tumor desfavorable
4. Sin posibilidades de hacer un seguimiento adecuado.
5. Sin posibilidades de administrar radioterapia postoperatoria.
6. Cursar primer trimestre del embarazo

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA AXILA

1. En todo carcinoma invasor deberá efectuarse tratamiento quirúrgico de la axila.
2. El tratamiento de la axila clínicamente negativa en tumores menores de 5 cm. permite utilizar la técnica de mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela. Si el ganglio centinela analizado en estudio transoperatorio es negativo, no se hará más tratamiento quirúrgico de la axila hasta tener el reporte histopatológico definitivo. Si el ganglio centinela es positivo en transoperatorio, deberá efectuarse la disección axilar.
3. La disección axilar deberá incluir rutinariamente los niveles I y II; extenderse a nivel III solo si existen metástasis macroscópicas evidentes. La técnica (Madden o Patey) será seleccionada por el cirujano.
4. Las pacientes con ganglios clínicamente positivos (N1) deberán someterse a disección de axila al tiempo del tratamiento del primario. Cuando se cuente con las condiciones apropiadas (radiólogo intervencionista y patólogo con experiencia) podrá efectuarse preoperatoriamente BAAF o biopsia con aguja de corte guiada por ultrasonido del ganglio y en caso que el material obtenido sea adecuado para diagnóstico y negativa para metástasis, se deberá someter a la paciente a mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela durante el tratamiento quirúrgico del tumor primario.

REQUISITOS PARA DEFINIR EL TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO EN PACIENTES CON CÁNCER MAMARIO.

Para el oncólogo clínico será necesario contar con información completa para poder evaluar el mejor tratamiento individualizado de una paciente con cáncer mamario. Durante la reunión de consenso se hizo hincapié sobre la trascendencia de contar con reportes de patología expedidos por especialistas calificados, así como que los resultados de los estudios de receptores hormonales y HER2neu sean confiables.

Los datos más relevantes en los que se basará el oncólogo médico estarán contenidos en los siguientes puntos:

Historia clínica completa y dirigida.

Etapas de la enfermedad.

Reporte de patología completo Etapa patológica

Determinación de receptores hormonales.

Determinación del HER2neu.

Tratamiento médico del cáncer mamario en las diferentes etapas de la enfermedad. El tratamiento médico del cáncer mamario se puede dividir de acuerdo al momento en que se utiliza de la siguiente manera:

- Tratamiento médico adyuvante en pacientes operadas en estadios iniciales
- Tratamiento médico inicial, primario o neoadyuvante en pacientes en estadios operables.
- Tratamiento médico inicial, primario o neoadyuvante en pacientes en estadio localmente avanzado.
- Tratamiento médico en enfermedad metastásica o recurrente.

TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE EN ETAPAS OPERABLES

El objetivo del tratamiento adyuvante es el de incrementar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias tanto locales como sistémicas e incrementar la supervivencia, sin detrimento en la calidad de vida. El tratamiento preventivo ha demostrado que prolonga el tiempo libre de recaída y la supervivencia tanto en pacientes con ganglios positivos como negativos. Este beneficio, como se ha publicado recientemente, se prolonga y es cada vez mayor aún quince años posteriores al manejo adyuvante.

El tratamiento sistémico adyuvante deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico.

La terapia adyuvante está indicada en todas aquellas pacientes que presenten metástasis a los ganglios axilares en la pieza quirúrgica y en aquellas con ganglios negativos (pN0) y alto riesgo de recaída.

Pacientes con ganglios positivos. Debido al alto riesgo de recaída en este grupo de enfermas, todas las pacientes deberán de recibir tratamiento sistémico adyuvante sin importar el número de ganglios afectados.

Pacientes con ganglios negativos. A pesar del menor riesgo en general de este grupo, de 20 a 30% de ellas tendrán recaída de la enfermedad principalmente aquellas con factores de mal pronóstico. Por lo anterior, los consensos internacionales recomiendan la utilización de tratamiento adyuvante sistémico cuando existan al menos uno de los siguientes factores:

- Tumor mayor de 1 cm.*
- Con receptores hormonales negativos.
- Con tumor con alto grado histológico.
- En pacientes menores de 35 de años.
- Con tumor que sobre expresa el oncogén HER2neu.
- Tumor con invasión vascular o linfática.

* mayor de 3 Cm. con histología favorable (mucinoso, tubular y medular).

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE

El tratamiento sistémico deberá iniciarse tan pronto sea posible, de preferencia entre la segunda y cuarta semana después del tratamiento quirúrgico. No se recomienda la utilización simultánea de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambos están indicados, se iniciará con quimioterapia y al término de esta se aplicará la radioterapia. Tampoco se sugiere la quimioterapia y la hormonoterapia en forma conjunta, debiéndose comenzar esta última hasta haber terminado la primera.

Actualmente, el tratamiento adyuvante del cáncer mamario requiere de manera indispensable de la valoración de los receptores hormonales y del oncogén Her2-neu.

Todas las pacientes con receptores positivos deberán de ser tratadas con hormonoterapia adyuvante sin importar si recibirán quimioterapia o no. Se deberá hacer todo el esfuerzo para determinar los receptores hormonales. En el caso de que esto no sea posible, se podrá tomar en cuenta el estado de menopausia y el riesgo de recaída.

La quimioterapia se recomienda en todas las personas con indicación de tratamiento adyuvante, menores de 70 años y sin contraindicación de la misma, sin importar el resultado de los receptores hormonales. En pacientes mayores de 70 años no hay suficiente evidencia de su beneficio y se deberá individualizar cada caso, tomando en cuenta los padecimientos concomitantes y la morbilidad del tratamiento.

Si bien cada paciente deberá de ser valorada de manera individual por el oncólogo médico, se recomienda en general lo siguiente:

- Pacientes en las que se recomienda quimioterapia adyuvante como tratamiento único:
 - Pacientes menores de 70 años con receptores hormonales negativos.
- Pacientes en las que se recomienda hormonoterapia adyuvante

como tratamiento único:

- Mayores de 70 años con receptores hormonales positivos. •

Pacientes en las que se recomienda quimioterapia más hormonoterapia

adyuvantes: - Menores de 70 años con receptores hormonales positivos.

• Las pacientes con sobre expresión del oncogén HER2neu con inmunohistoquímica +++ o FISH +, deberán de ser valoradas para recibir Trastuzumab adyuvante.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Este tratamiento deberá ser indicado y estrechamente vigilado por un oncólogo médico, en un área adecuada y auxiliado por una enfermera especializada. Se deberá de contar con los antieméticos necesarios para disminuir la toxicidad digestiva así como con factores estimulantes de colonias para el caso de neutropenia.

Los esquemas de quimioterapia recomendados deberán de incluir antraciclinas si no existe contraindicación para las mismas, y se considera que esquemas que las incluyen como FAC (5 Fluorouracilo, Adriamicina y Ciclofosfamida) o FEC (5 Fluororacilo, Epirulicina y Ciclofosfamida) continúan siendo de primera elección. Se deberán aplicar de 6 ciclos con dosis y periodicidad óptimos. En el caso de los esquemas combinados o secuenciales, estudios recientes demuestran el beneficio de agregar taxanos (Docetaxel o Paclitaxel) particularmente en pacientes con ganglios positivos, ya sea junto con la antracíclico como el esquema TAC (Docetaxel, Adriamicina y Ciclofosfamida) o de manera secuencial como Adriamicina y Ciclofosfamida (AC) x 4 seguido de Docetaxel x 4 o Paclitaxel x 12.

En cuatro estudios recientes se ha demostrado el beneficio de taxanos en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y en dos de ellos en supervivencia global, por lo cual deberá considerarse su uso en pacientes con ganglios linfáticos positivos de acuerdo con la disponibilidad del medicamento. En caso de usar esquemas que

contengan Docetaxel, se deberá contar con factores estimulantes de colonias debido al mayor riesgo de neutropenia.

HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

Este tratamiento está indicado solamente en pacientes con receptores hormonales positivos.

Pacientes premenopáusicas El Tamoxifeno por un periodo de 5 años es el tratamiento de elección en pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos. La ablación ovárica como tratamiento hormonal único, se acepta solamente en caso de contraindicación al Tamoxifeno. No se recomienda el uso de inhibidores de aromatasa en mujeres premenopáusicas.

Pacientes postmenopáusicas. En los últimos años se han publicado importantes estudios internacionales que comparan el Tamoxifeno con los inhibidores de aromatasa en adyuvancia, ya sea de manera directa o en diferentes secuencias. Los resultados publicados hasta la fecha demuestran un beneficio claro a favor de los inhibidores de aromatasa en supervivencia libre de enfermedad pero aún sin impacto en la sobrevida global. Por lo anterior, el uso de Tamoxifeno durante cinco años puede considerarse todavía como el tratamiento hormonal estándar en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos.

El uso de inhibidores de aromatasa deberá restringirse a mujeres con contraindicación para el uso de Tamoxifeno, intolerancia al mismo o que desarrollen complicaciones que contraindiquen continuar con este tratamiento. También está indicado en pacientes con receptores positivos y HER2neu positivo, grupo resistente al Tamoxifeno.

En el caso de que el oncólogo médico considere indicado utilizar inhibidores de aromatasa, estos podrán usarse ya sea desde el inicio por cinco años, o posterior a dos o tres años de Tamoxifeno hasta completar cinco años de tratamiento o utilizar la hormonoterapia adyuvante extendida por más de cinco años (cinco años de Tamoxifeno más cinco años de inhibidores de aromatasa).

Se recomienda que las pacientes que reciben inhibidores de aromatasas se les realice una densitometría ósea basal para determinar su riesgo de fracturas, ya que estos medicamentos lo aumentan discretamente. Por otra parte es importante que al programar un tratamiento hormonal adyuvante consideremos garantizarle al paciente que tendrá acceso al mismo, durante todo el tiempo propuesto.

Esperamos que en los próximos años tengamos mayor información para definir cual es el mejor tratamiento, la mejor secuencia del mismo y su duración óptima.

TERAPIAS BLANCO EN ADYUVANCIA

Las pacientes con sobreexpresión de Her2/neu +++ por inmunohistoquímica o Fish + (entre 20 y 30% de los carcinomas mamarios) es un subgrupo con mal pronóstico y mayor probabilidad de recaída. Sin embargo, hay información reciente de que el uso de Trastuzumab por un año en combinación con la quimioterapia en este grupo de enfermas, tiene beneficio en el contexto adyuvante como lo demostraron 4 estudios multicéntricos internacionales, logrando una disminución en el riesgo de recurrencia en aproximadamente 50% y en el riesgo de muerte en 30 por ciento.

La duración óptima del tratamiento adyuvante con Trastuzumab aún no es conocida, pues existen datos aún sin confirmar, que una duración menor al año recomendado en la actualidad, pudiera ser igualmente beneficioso.

Por otra parte, se recomienda iniciar el Trastuzumab tempranamente junto con la quimioterapia pues ha logrado mejores resultados, excepto en caso de utilizarse antraciclinas, ya que su uso simultáneo incrementa la cardiotoxicidad. (12). Se recomienda iniciar con un esquema que incluya antraciclinas e iniciar Trastuzumab al finalizar éste o junto con el Taxano en el caso de esquemas secuenciales.

Las pacientes que reciban Trastuzumab deberán ser valoradas cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad, especialmente aquellas con historia personal de enfermedad cardíaca o de alto riesgo. Todas las pacientes que reciban este medicamento, deberán de ser monitoreadas por medio de ecocardiografía o MUGA cada 3 meses para detectar tempranamente una disminución de la función ventricular.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. <http://infocancer.org.mx/pdf/que-es-el-cancer-de-mama.pdf>
2. www.inegi.org.mx
3. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/Patient>
4. <http://infocancer.org.mx/factores-de-riesgo-del-cancer-de-mama>
5. http://sisbib.unmsm.edu.pe/Bvrevistas/anales/v66_n2/pdf/a02.pdf
7. American Society of Cancer. Available at: www.cancer.org. Accessed April 12, 2007.
8. The New England Journal of Medicine 20 Octubre 2005.
9. O'Connell P. Genetic and cytogenetic analyses of breast cancer yield different perspectives of a complex disease. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78: 347-9.
10. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2 of breast cancers. *N Engl J Med* 353; 16: 1652-1654.
11. Yarden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127-37.
12. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 361-70.
13. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
14. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2339-47.

15. Bell R. What can we learn from Herceptin trials in metastatic breast cancer? *Oncology* 2002; 63: 39-46.
16. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2- positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1215-21.
17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
18. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
19. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
20. Kim C, Bryant J, Home Z, et al. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with coamplification of HER2 and cMYC suggests pro-apoptotic function of dysregulated cMYC in vivo [abstract 46]. *Breast Cancer Res Treat* 2006;94(Suppl 1):S6.
21. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/ TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:abstract 25.

22. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–20.
23. Smith I, Procter M, Gelber R, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9555): 29–36.
24. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2972–7.
25. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Antibodies and antigens. En: *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed. Philadelphia:W.B. Saunders Company. 1994:33-64.
26. Maloney DG, Levy R, Campbell MJ. Monoclonal antibody therapy. En: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA. *The Molecular Basis of Cancer*, Philadelphia:W.B. Saunders Company,1995:460-510.
27. Chaudhary VK, Queen C, Junghans RP, et al. A recombinant immunotoxin consisting of two antibody variable domains fused to *Pseudomonas* exotoxin. *Nature* 1989;339:394-99.
28. Huse WD, Sastry L, Iverson SA, et al. Generation of a large combinatorial library of the immunoglobulin repertoire in phage lambda. *Science* 1989;246:1275-82.
29. Perry CM, Wiseman LR. Trastuzumab. *Biodrugs* 1999;12:129-35.
30. Venter DJ, Tuzi NL, Kumar S, et al. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in human breast carcinomas: Immunohistological assessment correlates with gene amplification. *Lancet* 1987;2:69-72.

31. Lonardo F, Di Marco E, King CR, et al. The normal erbB-2 product is an atypical receptor-like tyrosine kinase with constitutive activity in the absence of ligand. *New Biol* 1990;2:992-1003.
32. Bishop JM. Molecular themes on oncogenesis. *Cell* 1991;64:235-48.
33. Bishop JM. Viral oncogenes. *Cell* 1985;42:23-38.
34. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82
35. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
36. Charpin C, Bonnier P, Khouzami A, et al. Inflammatory breast carcinoma: an immunohistochemical study using monoclonal anti-HER-2/neu, pS2, cathepsin, ER and PR. *Anticancer Res* 1992;12:591-8.
37. Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, et al. Clinical significance of HE-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1936-42.
38. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: Prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10:599-605.
39. Clahsen PC, van de Velde CJH, Duval C, et al. P53 protein accumulation and response to adjuvant chemotherapy in premenopausal women with node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:470-9.
40. Elledge RM, Green S, Ciocca D, et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 1998;4:7-12.

41. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, et al. C-erbB-2 over-expression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastasis. *J Clin Oncol* 1996;14:2702-8.
42. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch S, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:1049-56.
43. Paik S, Bryant J, Park C, et al. ErbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1361-70.
44. Pupa SM, Ménard S, Morelli D, Pozzi B, De Palo G, Colnaghi MI. The extracellular domain of the c-erbB-2 oncoprotein is released from tumor cells by proteolytic cleavage. *Oncogene* 1993;8:2917-23.
45. Scott GK, Robles R, Park JW, et al. A truncated intracellular HER2/neu receptor produced by alternative RNA processing affects growth of human carcinoma cells. *Mol Cell Biol* 1993;13:2247-57.
46. Gebhardt F, Zänker KS, Brandt B. Differential expression of alternatively spliced c-erbB-2 mRNA in primary tumors, lymph node metastases, and bone marrow micrometastases from breast cancer patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:319-23.
47. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, et al. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1129-35.
48. Yamauchi H, O'Neill A, Gelman R, et al. Prediction of response to antiestrogen therapy in advanced breast cancer patients

by pretreatment circulating levels of extracellular domain of the HER-2/c-neu protein. *J Clin Oncol* 1997;15:2518-25.

49. Yang L, Liocheva V, Colvin OM, Harris LN. Different response to adriamycin vs Cytoxan-based chemotherapy in ErbB2 positive breast cancer is associated with alteration in topoisomerase IIa (topo IIa) expression [Abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:231.

50. Molina R, Jo J, Filella X, et al. C-erbB-2 oncoprotein, CEA and CA 15.3 in patients with breast cancer: prognostic value. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:109-19.

51. Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpression human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998; 58:2825-31.

52. Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, et al. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998;17:2235-49.

53. Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999;26(Suppl 12):71-7.

54. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185 HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737-44.

55. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185 HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpression metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;8:2659-71.

56. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line

chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial [Abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:98a.

57. Norton et al. Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody herceptin in HER2 overexpressing (HER2+) metastatic breast cancer.[Abstract 483]. 35th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology 1999.

58. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer [Abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:97a.

59. Fornier M, et al. Weekly herceptin + 1 hour taxol: Phase II study in HER2 overexpressing (HER2+) and non-overexpressing (HER2-) metastatic breast cancer. [Abstract 482]. 35th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology 1999.

60. Burris HA, Hainesworth JD, Albain K, Huntington M, et al. Phase II trial of docetaxel and Herceptin® as first-or second- line chemotherapy for women with metastatic breast cancer whose tumours overexpress HER2. ECCO 99.

61. Pegram M, Slamon D. Herceptin® plus cisplatin is active in patients with metastatic breast cancer. ECCO 99.