



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No 4

“LUIS CASTELAZO AYALA”

TESIS

**COMPARACION DE LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES PARA DEFINIR
LA RESPUESTA PATOLOGICA POR EFECTO DEL TRATAMIENTO
NEOADYUVANTE, INMUNOFENOTIPO Y RECURRENCIA EN PACIENTES
CON ETAPA CLINICA III DE CANCER DE MAMA.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DR. LUIS SERGIO LEYVA OLMOS

TUTOR:

DR. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2014



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.

Dr. Oscar Martínez Rodríguez

Director General

UMAE Hospital “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educacion e Investigacion en Salud

UMAE Hospital “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Victor Alberto Olguín Cruces

Medico Adscrito al Servicio de Oncologia de Mama

UMAE Hospital “Luis Castelazo Ayala”



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA 09/10/2013

DR. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

COMPARACION DE LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES PARA DEFINIR LA RESPUESTA PATOLOGICA POR EFECTO DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE, INMUNOFENOTIPO Y RECURRENCIA EN PACIENTES CON ETAPA CLINICA III DE CANCER DE MAMA.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3606-46

ATENTAMENTE

DR. OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

Resumen	4
Antecedentes	5
Material y métodos	14
Resultados	15
Discusión	28
Conclusiones	31
Bibliografía	32

RESUMEN

Introducción.- En México entre los años 2000 y 2006 se registraron 33,671 casos de cáncer de mama, los grupos de edad más afectados fueron de 25 a 44, 50 a 59 y 65 en adelante. El adenocarcinoma ductal infiltrante representó 74.7%. La terapia neoadyuvante se refiere al tratamiento de pacientes con agentes sistémicos antes del tratamiento quirúrgico definitivo.

Objetivos.- Conocer los cambios histopatológicos, receptores hormonales y Her2/neu para el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con terapia neoadyuvante utilizando los diferentes sistemas de clasificación en el servicio de Anatomía Patológica del hospital de Gineco Obstetricia No. 4. "Luis Castelazo Ayala".

Material y Métodos.-El presente estudio es de tipo observacional, retrospectivo, transversal y comparativo el cual se realizó en el servicio de Anatomía patológica del Hospital de Ginecoobstetricia No. 4. Se identificaron 51 pacientes a la cuales se les realizó biopsi por trucut y posterior a tratamiento neoadyuvante mastectomía.

Resultados,. Se analizaron los resultados histopatológicos y laminillas de 51 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con estadios avanzados de los años 2010 a 2012 que recibieron terapia neoadyuvante. La edad media de las pacientes fue de 57.9 (30-87) años. Se identificaron de acuerdo a los criterios del sistema NSBAP B-18 a 10 pacientes con respuesta patológica completa, 36 pacientes con respuesta patológica parcial (pRP) y 5 pacientes sin respuesta patológica (pNP). Del sistema Miller Payne se encontraron 13 pacientes con Grado V (pCR), y 5 pacientes Grado I (pNR). El sistema de Chevallier se observan 7 pacientes con Clase I (pCR), 5 pacientes Clase 4 (pNR) y con respuesta parcial 39 casos. Del método de Sataloff que incluye tumor y ganglios por separado se encontraron 10 casos en tumores en T-A (pCR), y 5 tumores n T-D (pNR). A si también se observaron en el sistema RCB a 6 pacientes con RCB -0 (pCR) y 35 con RCB -III quimiorresistentes (pNR). . El tipo histológico más frecuente de los pacientes con respuesta parcial fue el ductal con 22 casos que corresponde al 43% y el menos frecuente fue el metaplásico con 1 caso. De los 51 casos, únicamente 10 pacientes presentaron respuesta patológica completa, y de estos las mayoría correspondió al subtipo histológico Luminal A y solo un caso al subtipo Her 2, por tanto el resto de pacientes no presentaron respuesta o esta fue parcial.

CONCLUSIÓN.- No se observó diferencia estadística entre los diferentes sistemas de evaluación de respuesta patológica. De acuerdo a la clasificación molecular del cáncer de mama, la mayoría de los tumores con RE Y RP positivos, tienen una respuesta patológica completa a la terapia neoadyuvante, sin embargo, estas pacientes tienen una sobrevida peor. En nuestra serie, algunas pacientes con respuesta patológica completa presentaron recurrencia ganglionar y en otros órganos. La presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares es el factor más importante para predecir una mayor sobrevida libre de enfermedad .La evaluación de la respuesta patológica a la terapia neoadyuvante es un importante factor pronóstico individual.

ANTECEDENTES

Precedido por el cáncer de pulmón, el cáncer de mama permanece como la segunda neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial con una tasa de 39 por 100 000 habitantes. En mujeres es el tumor más frecuente con 1.38 millones de casos nuevos por año y la primera causa de muerte por cáncer, seguido del cáncer cervicouterino, colo-rectal y pulmonar (1). En la población mexicana los tumores con mayor incidencia y mortalidad son de próstata, mama, Cervico-uterino, pulmón y estómago. En las mujeres representa el tumor más frecuente con una tasa estimada en el año 2008 de 27.2 casos anuales por 100 000 habitantes y también es la primera causa de muerte por cáncer con 5217 defunciones reportadas por año con una tasa de 10.1 1. En México entre los años 2000 y 2006 se registraron 33,671 casos de cáncer de mama. En el 2000, la tasa fue 3.72 por 100,000 habitantes y en 2006, de 8.43, en este estudio los grupos de edad más afectados fueron de 25 a 44, 50 a 59 y 65 en adelante. El adenocarcinoma ductal infiltrante representó 74.7%. Los estados del Norte del país presentaron tasas de mortalidad más altas (1, 2).

Detección oportuna del cáncer de mama: Incluye tres tipos de intervención específica que incluyen: 1) Autoexploración, 2) Exámen clínico y 3) Mastografía. Cuando se sospecha de patología mamaria se le debe realizar historia clínica completa, exámen clínico completo con énfasis en las glándulas mamarias y zonas linfoportadoras y mastografía y/o ultrasonido, según la edad, hallazgos y detección de factores de riesgo. Para establecer el diagnóstico, es necesaria la correlación entre hallazgos clínicos, mastográficos e histopatológicos (3). De acuerdo a la Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer, concluyeron después de 10 años de seguimiento que la mortalidad por cáncer de mama se redujo un 25% en las mujeres entre 50 y 69 años en las que se realizó mastografía de pesquisa (4). Con un resultado de mastografía o ultrasonido anormal de características sugestivas de malignidad se debe realizar una toma de biopsia para confirmación histopatológica mediante una biopsia con aguja fina, con aguja de corte, escisional, incisional, o con marcaje (3-4).

La terapia neoadyuvante, también llamada terapia preoperatoria primaria se refiere al tratamiento de pacientes con agentes sistémicos antes del tratamiento quirúrgico definitivo. Este fue inicialmente utilizado como un tratamiento estándar cáncer de mama localmente avanzado e inoperable y para cáncer de mama de tipo inflamatorio (5,6).

La combinación de biopsia por aguja de corte guiado por ultrasonido, biopsia de ganglio centinela y estudios de imagen como la resonancia magnética incrementado substancialmente la capacidad para clasificar y estatificar a los carcinomas antes de la escisión quirúrgica (7-9).

Tratamientos clínicos publicados muestran que la terapia sistémica antes y después de la cirugía dan idénticos resultados para control loco regional y sobrevida libre de enfermedad (6,7,10).

Los siguientes son varios avances en la terapia neoadyuvante.

La eficacia de la terapia sistémica puede ser evaluada in-vivo. La respuesta o no respuesta de los cánceres puede ser determinada en pacientes individuales. En varios estudios se ha comparado que los pacientes con buena respuesta clínica han mejorado la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global indicando que la respuesta clínica puede ser utilizada como un sustituto de los resultados. Pacientes quienes registraron respuesta completa patológica (pCR), es decir que no hay evidencia de carcinoma invasor mamario residual en la mama o ganglios linfáticos tienen un excelente pronóstico (6,11-19).

La respuesta tumoral es el punto final para el tratamiento clínico. Después de que el carcinoma de mama es extraído quirúrgicamente el siguiente paso es esperar la recurrencia o la muerte. Sin embargo éstos eventos no se presentan en años y inclusive décadas. En suma, si un paciente está bien sin evidencia de tumor, esto no se puede determinar sin los resultados se debieron a la efectividad del tratamiento sistémico o a causa de que el tumor fue resecado quirúrgicamente completo. La respuesta tumoral provee una importante información clínica, la cual puede permitir la accesibilidad a nuevos tratamientos.

En varios estudios se ha disminuido el tamaño de muchos carcinomas y algunas pacientes han conservado su glándula mamaria en lugar de requerir mastectomía (20).

En muchas terapias se han recolectado muestras de tejido antes, durante y después del tratamiento. Estas muestras proveen información acerca de la respuesta tumoral y es una poderosa herramienta para identificar las técnicas para predecir las respuestas también para entender como y porque los tumores responden a la terapia. Tales estudios han identificado perfiles de expresión genómica asociados con la respuesta tumoral.

Se han identificado varios cambios en los tumores mamaros después de terapia neoadyuvante los cuales se enuncian a continuación.

- Tamaño tumoral. La terapia neoadyuvante reduce el tamaño del tumor primario en muchos pacientes. Una disminución en el flujo de sangre frecuentemente detectada en la resonancia magnética debería contribuir en la firmeza del carcinoma. En algunos casos en los que hay una respuesta completa, no es posible identificar el lecho tumoral por examinación microscópica.

- Celularidad. Los carcinomas se vuelven menos celulares después de la terapia aún cuando no hay una marcada disminución del tamaño tumoral. Dicha disminución se correlaciona con la respuesta clínica y pronóstico (18,29). Para los tumores que permanecen como una masa continua, la celularidad debe ser estimada sobre el carcinoma completo. Es más difícil estimar la celularidad cuando existe una respuesta marcada.

- Tipo histológico y grado tumoral. Muchos carcinomas cambian en apariencia después del tratamiento, excepto por ser menos celulares. Sin embargo algunos tumores pueden parecer tener un grado más alto y en raros casos un grado más bajo a causa de los cambios citomorfológicos vistos en las células tumorales residuales como un efecto del tratamiento (6,26,27). Los cambios en el grado tumoral solo pueden ser observados comparando el tumor posterior al tratamiento con la biopsia antes del tratamiento. Los efectos citológicos resultantes de la

terapia en función del grado de cáncer no han sido correlacionados con el seguimiento clínico y no es reconocido como un factor pronóstico. Por alguna razón, en los tumores con carcinoma in-situ y los émbolos tumorales en los espacios vasculares son relativamente más resistentes el tratamiento que el tumor invasor.

- Marcadores tumorales. En general los marcadores tumorales parecen tener las mismas mediciones antes y después del tratamiento (28). Sin embargo se observan discrepancias por errores de laboratorio e interpretación por ausencia de células tumorales). Se han identificado cambios en la expresión de algunos marcadores posterior al la terapia neoadyuvante. Por ejemplo, los receptores de progesterona muestra menor porcentaje e intensidad posterior al tratamiento con inhibidores de la aromataasa, pero no con Tamoxifén (29). La expresión de HER2/neu raramente cambia posterior a la quimioterapia (30), pero pueden disminuir después del tratamiento con trastuzumab (31). En un estudio 98 de 420, pacientes que recibieron terapia neoadyuvante tuvieron cambios en el estatus de los receptores hormonales (32). En este estudio 61 de 145 pacientes quienes tuvieron inicialmente receptores negativos se volvieron positivos. La presencia de receptores hormonales positivos en estos casos fue correlacionado significativamente con mejor sobrevida comparados con los pacientes con receptores negativos.

- Respuesta en los ganglios linfáticos. El estado de los ganglios linfáticos en el factor pronóstico más importante en pacientes quienes recibieron terapia neoadyuvante. La evaluación de la respuesta del tratamiento en ganglios linfáticos es más complicada y no puede ser posible en ciertos pacientes en los que se realizó ganglio centinela posterior a la neoadyuvancia. Pacientes a quienes se realiza ganglio centinela después de recibir terapia neoadyuvante u comúnmente no se realiza disección axilar, se asumen que tiene ganglios negativos. La respuesta tumoral en la mama y en los ganglios linfáticos es generalmente similar. Los pacientes con respuesta completa en mama y axila tienen significativamente mejoría en la sobrevida libre de enfermedad y en la sobrevida global (13). No todas las metástasis de los ganglios linfáticos de los pacientes responden igual a la quimioterapia. La significancia del tamaño de un depósito metastático depende si el paciente fue tratado o no. En el nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel project (NSABP) B-18, a 9 años de seguimiento, pacientes con ganglios negativos o micrometástasis quienes no fueron tratados con quimioterapia después de la cirugía. Se ha identificado sobrevida idéntica,; mientras que pacientes con macrometástasis presentan una peor sobrevida (6). Sin embargo, después de la terapia neoadyuvante, la sobrevida de los pacientes con minimetástasis (menos de 1 mm) y micrometástasis (menos de 2 mm), en ganglios linfáticos fue similar a los pacientes con macrometástasis y significativamente peor a los pacientes con ganglios negativos (6). Las micrometástasis en los pacientes quienes recibieron terapia neoadyuvante probablemente representen macrometástasis que han respondido parcialmente a la quimioterapia.

En un estudio hecho en el Hospital de Gineco-obstetricia No. 4 del Instituto Mexicano del Seguro Social (39) se obtuvieron los siguientes resultados El cáncer

de mama localmente avanzado tiene una incidencia del 30-50% de todos los casos en países en vías de desarrollo.

La respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante es un factor pronóstico importante en este grupo de pacientes. Se Evaluó la respuesta tumoral al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes mexicanas con cáncer de mama etapa clínica III. Se incluyeron en el análisis a 47 pacientes. Se identificaron 14 pacientes con respuesta clínica completa (32%), a 3 pacientes con respuesta clínica mayor del 50% (6.9%) y a 26 pacientes con respuesta clínica menor de 50% (60.4%). Se encontraron 7 pacientes con respuesta patológica completa (15.2%); 6 pacientes con focos microscópicos.

En otro estudio realizado en el Hospital de Oncología, centro Medico Nacional S. XXI. Se analizaron 205 pacientes y se comparó las características histológicas y biomarcadores en las biopsia antes del tratamiento y posterior a tratamiento. La respuesta patológica completa se definió como la ausencia de tumor microscópico en la mastectomía y en la disección axilar. 16 de los 205 pacientes tuvieron pCR, 88 pPR y 101 pacientes no tuvieron respuesta. Todos los pacientes fueron tratados con quimioterapia basada en antraciclinas. La reducción clínica del tumor ocurrió en el 40 % de los pacientes, 65% de los pacientes presentaron un grado histológico alto. De los 16 pacientes del grupo de pCR el 87.5% presentaron receptores hormonales negativos. De los 189 pacientes del grupo de respuesta parcial y sin respuesta 58% presentación receptores hormonales positivos. En los casos que se analizó los ganglios linfáticos se observo regresión en 5 (31%) pacientes con pCR. En comparación con los 72 pacientes con respuesta incompleta, solo 11 (15%) presentaron datos de regresión tumoral. El grado de metástasis ganglionares es un factor predictivo en la respuesta patológica del tumor primario (40).

Sistemas para Evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Los mismos factores pronósticos evaluados para carcinomas no tratados son importantes para canceres posterior a tratamiento pero pueden ser modificados por cambios causados por el tratamiento. Se han hecho varios intentos para definir los criterios patológicos de respuesta posterior al tratamiento. Aunque los criterios para clasificar la respuesta patológica no se han estandarizado en estos estudios el grado de respuesta parece correlacionarse con la supervivencia (6,11,12,14,16,19). En general todos los sistemas reconocen una categoría de respuesta patológica completa (pCR), respuesta patológica parcial (pPR) y no respuesta patológica (pNR). El número de categorías para la respuesta parcial en los diferentes sistemas varía del 1 a 4, o la respuesta puede ser expresada por una variable continua (17). En la mayoría de los sistemas la respuesta completa (pCR), requiere de la ausencia de carcinoma invasor de la mama. Los carcinomas ductales residuales in-situ pueden estar presentes como un hallazgo que no deberían alterar la supervivencia (35). En los sistemas que incluyen a los ganglios linfáticos deben estar negativos para carcinoma en la respuesta completa.

Criterios utilizados en diferentes sistemas para categorizar la respuesta al tratamiento.

NSABP B-18 (6)

Categoría

- pCR No se reconocen células tumorales invasoras.
- pPR La presencia de células individuales dispersas o pequeños grupos de células tumorales en un estroma desmoplásico o hialino.
- pNR Los tumores no exhiben los cambios listados anteriormente.

Miller-Payne System (14)

Grado 1 Ningún cambios o ninguna alteración en las células individuales malignas, sin evidencia de reducción de la celularidad (pNR).

Grado 2 Una ligera disminución de las células tumorales, pero la celularidad total permanece alta. Por debajo del 30% de pérdida (pPR).

Grado 3 Un estimado entre el 30% y 90% de reducción de la células tumorales (pPR).

Grado 4 Una marcada reducción de las células tumorales al grado que solamente pequeños grupos o células individuales dispersas ampliamente con mas del 90% de pérdida de células tumorales (casi pCR).

Grado 5 Ninguna célula maligna identificada en las secciones del sitio del tumor; solamente se identifica estroma vascular fibroeslatótico el cual contiene macrófagos. Sin embargo el carcinoma in-situ puede estar presente (pCR).

Método de Chevallier (11)

Clase 1 Ausencia de tumor (pCR)

Clase 2 Presencia de carcinoma ductal in-situ (CDIS) en la mama sin carcinoma invasor y ganglios linfáticos negativos (pCR)

Clase 3 Presencia de carcinoma invasor con alteración estromal (pPR)

Clase 4 Pocas modificaciones en la apariencia tumoral (pNR)

Método de Sataloff (12)

Tumor

- T-A Efecto terapéutico completo o cercano al completo (pCR)
- T-B Mas del 50% de efecto terapéutico pero menos que el total y cercano al total (pPR)
- T-C Menos del 50% de efecto terapéutico, pero con efecto evidente (pPR)
- T-D Ausencia de efecto terapéutico (pNR)

Ganglios

- N-A Evidencia de efecto terapéutico sin enfermedad metastasica.
- N-B Ausencia de efecto terapéutico sin metástasis ganglionares.
- N-C Evidencia de efecto terapéutico con metástasis ganglionares presentes.
- N-D Enfermedad metastásica viable sin efecto terapéutico.

Sistema RCB (19)

- RCB-0 Ausencia de cáncer en la mama o ganglios linfáticos (pCR)
- RCB-I Respuesta parcial
- RCB-II Respuesta parcial
- RCB-III Quimioresistente

AJCC “y” Clasificación (16)

Categoría

- T Utiliza el mismo criterio como antes del tratamiento.
- N Utiliza el mismo criterio como antes del tratamiento.

* NSABP indica National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; pCR, pathologic complete response; pPR, pathologic partial response; pNR, pathologic no response; DCIS, ductal carcinoma in situ; RCB, residual cancer burden; and AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Sistema AJCC (American Joint Committee on Cancer. Sixth Edition)

Los carcinomas post- tratados en la categoría T y N. Se asigna el prefijo “y”

Esta categoría nos da información pronóstica acerca del tumor y los ganglios linfáticos el cual puede ser difícil evaluar posterior al tratamiento neoadyuvante (16). Carey y cols. Definió la categoría T para el sistema de estadio de la AJCC de la siguiente manera: Cuando el tumor se reduce como resultado de la quimioterapia y se convierte en nidos de tumor residual, estos tumores son categorizados en base a la distancia que los nidos tumorales se extienden a menos que se encuentre un foco tumoral claramente definido como multicéntrico el cual debería ser distinguido. Sin embargo este sistema iguala a los carcinomas continuos de los focos microscópicos de carcinoma en el lecho tumoral. Este sistema no incluye los cambios en la celularidad ni invasión linfovascular. Este sistema por si solo no indica si hubo respuesta al tratamiento.

Sistema NSABP B-18

Este sistema fue utilizado para comparar la terapia neoadyuvante con la terapia adyuvante (6). Se han mencionado tres tipos de respuesta con una categoría de respuesta parcial la cual es definida como la presencia de tumor invasor diseminado y las metástasis a ganglios linfáticos, que fueron analizadas separadamente. Este estudio se correlaciono con la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad.

Sistema de Miller-Payne

El sistema de respuesta fue dividida en 5 grados basados sobre la comparación de la celularidad tumoral antes y después del tratamiento y fue correlacionado con la sobrevivencia global y periodo libre de enfermedad (14). Este estudio muestra que una respuesta grado 4 (casi pCR) tuvo un peor pronóstico que un pCR (grado 5). Dando evidencia de que este tipo de respuesta debería mantenerse como un grupo separado. Sin embargo este tipo de respuesta no incluye el estadio de los ganglios linfáticos ni la invasión linfovascular. Lo cual indicaría que pudiera ser que los tumores categorizados en el grupo 4, pudieran haber presentado un peor pronóstico debido a la presencia de metástasis ganglionares o invasión linfovascular.

Sistema Chevallier

Este sistema clasificó la respuesta al tratamiento de pacientes con carcinoma inflamatorio dentro de cuatro grupos, con una categoría de respuesta parcial (11), Los autores separaron los grupos de carcinoma ductal in-situ residual de los casos sin tumor residual. En muchos sistemas estos se agrupan juntos como pCR. En este sistema, la categoría de respuesta parcial se combino con la categoría de no respuesta para el seguimiento de los resultados.

Sistema Sataloff

Este sistema clasifica la respuesta del tratamiento de 36 pacientes en carcinoma primarios y ganglios linfáticos (12). La categoría pCR (llamada T-A) incluye un efecto terapéutico cercano al normal, esto implica que pequeños focos de carcinoma invasor pueden estar presentes. Hay dos categorías de respuesta

parcial. El sistema no incluye la invasión linfovascular. El estudio indica que los pacientes con categoría T-A tuvieron una mejor supervivencia a 5 años que las otras tres categorías de pacientes, pero no mostraron diferencias en las categorías de respuesta parcial.

Recomendaciones para el reporte histopatológico de carcinoma de mama posterior a la terapia neoadyuvante (41)

Espécimen mamario.

1. Presencia y tamaño del lecho tumoral.
2. Tamaño y extensión del tumor residual. Las dos dimensiones mayores del carcinoma invasor y número de focos o número de bloques con focos de invasión.
3. Promedio de la celularidad del lecho tumoral residual.
4. Apariencia del tumor residual y grado.
5. Viabilidad tumoral (necrosis, mitosis), índice de proliferación celular (Ki-67).
6. Invasión linfovascular.
7. Presencia y extensión del carcinoma ductal in-situ.
8. Márgenes con respecto al lecho tumoral del carcinoma invasor o in-situ.
9. Un comentario sobre la respuesta global al tratamiento.

Ganglios linfáticos.

1. Número de ganglios linfáticos.
2. Número de ganglios linfáticos con metástasis.
3. Tamaño de la metástasis mayor.
4. Presencia de extensión extraganglionar.
5. Número de metástasis con evidencia de respuesta al tratamiento.
6. Número de ganglios linfáticos con evidencia de respuesta al tratamiento pero sin células tumorales (fibrosis, necrosis, agregados de histiocitos).

Un análisis prospectivo con 1,118 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante en una sola institución, de los cuales 255 (23%) presentaron Cáncer de mama triple negativo (CMTN), encontró que las pacientes con CMTN presentaron una tasa de respuesta patológica completa (pRC) más alta, en comparación con las pacientes que no presentaban CMTN (22 contra 11%; $P = 0,034$). Las mejoras en las tasas pRC podrían ser importantes ya que en algunos estudios, el pRC se relaciona con una mejoría duradera de los resultados (42).

En otro estudio en el cual intervinieron varias instituciones I-SPY 1 TRIAL (investigation of serial studies to predict your therapeutic response with imaging and molecular analysis). Se analizaron 221 pacientes observando un periodo libre de enfermedad del 78% y una supervivencia global del 85% a 3 años. Se observó que los pacientes con mejor evaluación en cuanto a perfil genómico de la neoplasia tienen menor rango de recurrencia temprana, no se observó significancia

estadística cuando se analizó el perfil inmunofenotípico en base a la clasificación molecular (43).

En el Internacional Breast Cancer Study Group (IBCSG), NSABP y MD Anderson Cancer Center, se encontró que los pacientes que presentaron pCR mostraban un perfil inmunohistoquímico con receptores hormonales negativos (44). Estas observaciones son consistentes con los resultados obtenidos en pacientes con terapia adyuvante que muestran que los pacientes con receptores negativos responden mejor al tratamiento con quimioterapia (45).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron los diferentes tipos de sistemas de clasificación para terapia neoadyuvante (Sistema NSBAP B-18, Sistema Miller-Payne, Método de Chevallier, Método de Sataloff, Sistema RCB), se recabo los resultados de inmunohistoquímica de receptores hormonales (receptores de estrógenos, receptores de progesterona y receptor Her 2 Neu) y en los casos dudosos – (+) y ++), se realizó hibridación in situ por fluorescencia (FISH) y se agruparon de acuerdo a la clasificación molecular propuesta por perou y col. para cáncer de mama, clasificándolos en 4 subtipos Luminal “A” RE +, RP+, HER2 NEU -; Luminal “B” RE+, RP+, HER 2 NEU+; Basal like RE-, RP- HER 2 NEU-; subtipo HER 2 NEU RE-, RP-, HER 2 NEU-.

La respuesta patológica en el espécimen de resección quirúrgica fue clasificado como:

* Respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante (pCR) se basa en la presencia o ausencia de tumor residual. La respuesta patológica completa es definida según los diferentes sistemas de clasificación como la ausencia de tumor invasor residual. Una respuesta patológica completa del tumor primario y de los ganglios linfáticos axilares después de la quimioterapia es un importante factor predictivo para la sobrevida. La respuesta patológica completa ha sido correlacionada con el tamaño tumoral y la ausencia de receptores estrogénicos. El grado nuclear alto ha sido también relacionado como un factor predictivo de la buena respuesta a la quimioterapia.

* Respuesta patológica parcial (pPR) es definida por la presencia de pequeños focos de tumor residual, y cambios por efecto del tratamiento neoadyuvante.

* Ausencia de respuesta patológica (nPR) se caracteriza por la ausencia de cambios en el tamaño tumoral sin cambios histológicos por efecto del tratamiento neoadyuvante.

En los diferentes sistemas de clasificación que toman en cuenta los ganglios linfáticos; la respuesta completa se define como la ausencia de tumor con cambios por efecto del tratamiento; la respuesta parcial es la presencia de grupos de células tumorales con disminución en su tamaño acompañado de efectos por el tratamiento (fibrosis y desmoplasia) y la ausencia de respuesta patológica se caracteriza por presencia de tumor sin cambios en su tamaño sin cambios histológicos por el tratamiento.

RESULTADOS

Se analizaron los resultados histopatológicos y laminillas de 51 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con estadios avanzados de los años 2010 a 2012 que recibieron terapia neoadyuvante.

La edad media de las pacientes fue de 57.9 (30-87) años. Se identificaron de acuerdo a los criterios del sistema NSBAP B-18 a 10 pacientes con respuesta patológica completa, 36 pacientes con respuesta patológica parcial (pRP) y 5 pacientes sin respuesta patológica (pNP). Del sistema Miller Payne se encontraron 13 pacientes con Grado V (pCR), y 5 pacientes Grado I (pNR). El sistema de Chevallier se observan 7 pacientes con Clase I (pCR), 5 pacientes Clase 4 (pNR) y con respuesta parcial 39 casos. Del método de Sataloff que incluye tumor y ganglios por separado se encontraron 10 casos en tumores en T-A (pCR), y 5 tumores en T-D (pNR). Así también se observaron en el sistema RCB a 6 pacientes con RCB -0 (pCR) y 35 con RCB -III quimiorresistentes (pNR). Ver tabla 1.

	NSABP	MILLER-PAYNE	CHEVALLIER	SATALLOF	RCB
rCP	10 (19.6%)	13 (25.4%)	7 (13.7%)	10 (19.6%)	6 (11.8%)
rPP	36 (70.58%)	33 (64.7%)	39 (76.5%)	36 (70.6 %)	10 (19.6%)
rNP	5 (9.8%)	5 (9.8%)	5 (9.8%)	5 (9.8%)	35 (68.6%)
TOTAL	51 (100%)	51 (100%)	51 (100%)	51 (100%)	51 (100%)

Tabla 1: Criterios utilizados en los diferentes sistemas para categorizar la respuesta al tratamiento. NSABP (Indicates National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) pCR Respuesta patológica completa, pPR Respuesta patológica parcial, pNR No respuesta patológica. RCB Residual Cancer Burden.

Los resultados obtenidos en el sistema NSABP se clasificaron de acuerdo al subtipo histológico y grado de escala del sistema Bloom-richardson modificado de Nottingham para cáncer de mama. Se encontraron 34 carcinomas ductales, 11 lobulares, 2 metaplásicos, 3 carcinomas mixtos y 1 mucinoso.

No se obtuvo la información de ningún tipo histológico ni grado de carcinoma en los pacientes con respuesta completa; ya que no contamos con el resultado histopatológico antes del tratamiento de la terapia neoadyuvante, debido a que no se tomó biopsia o no se obtuvo el resultado de esta. El tipo histológico más frecuente de los pacientes con respuesta parcial fue el ductal con 22 casos que corresponde al 43% y el menos frecuente fue el metaplásico con 1 caso. Ningún paciente presentó respuesta patológica completa, y únicamente 5 pacientes no

tuvieron respuesta patológica a la terapia neoadyuvante, siendo el tipo histológico ductal el que predominó. (Ver Tabla 2).

Tipo histológico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Ductal	34	66.7	66.7	66.7
	Lobular	11	21.6	21.6	88.2
	Metaplás	2	3.9	3.9	92.2
	Mixto	3	5.9	5.9	98.0
	Mucinoso	1	2.0	2.0	100.0
	Total	51	100.0	100.0	

Tabla 2. Frecuencia de los carcinomas de mama de acuerdo a su tipo histológico.

En cuanto al grado histológico, encontramos 23 pacientes con grado III, del sistema de Bloom- Richardson modificado de Nottingham, y 14 casos con Grado histológico II; y en los casos de carcinoma ductal que no se observó respuesta correspondieron al grado Histológico III. Ver tabla 3.

Grado histológico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	10	19.6	19.6	19.6
	1	4	7.8	7.8	27.5
	2	14	27.5	27.5	54.9
	3	23	45.1	45.1	100.0
	Total	51	100.0	100.0	

Tabla 3- Frecuencia de carcinomas de mama de acuerdo a su grado histológico.

Se agruparon los cánceres de mama de acuerdo a la clasificación molecular subdividiéndolos en Luminal A (Receptor de estrógenos o Receptor de progesterona +, Her 2 -); Luminal B (Receptor de estrógenos o Receptor de progesterona +, HER 2 +); HER 2 (Receptor de estrógenos o Receptor de progesterona -, HER 2 +) y Triple Negativo (Receptores de estrógenos y progesterona -, HER 2 -); se encontraron 26 pacientes en la categoría Luminal A, 8 pacientes Luminal B, 7 pacientes en el grupo de HER-2 y 10 pacientes como triple negativo. (Tabla 4).

Clasificación molecular

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	HER2	7	13.7	13.7	13.7
	Luminal A	26	51.0	51.0	64.7
	Luminal B	8	15.7	15.7	80.4
	Triple negativo	10	19.6	19.6	100.0
	Total	51	100.0	100.0	

Tabla 4.- Distribución de los carcinomas de acuerdo a la clasificación molecular.

La invasión linfovascular estuvo presente en 39 de 51 pacientes (76.5%), y se observó recurrencia tumoral en 8 pacientes (15.7%) posterior al tratamiento con neoadyuvancia. La frecuencia de los cánceres de mama por su estadio clínico y clasificación de TNM se observa en la tabla 5.

Estadio clínico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	IIA	2	3.9	3.9	3.9
	IIB	2	3.9	3.9	7.8
	IIIA	28	54.9	54.9	62.7
	IIIB	16	31.4	31.4	94.1
	IIIC	2	3.9	3.9	98.0
	IV	1	2.0	2.0	100.0
	Total	51	100.0	100.0	

TNM

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	T2N0M0	2	3.9	3.9	3.9
	T2N1M0	1	2.0	2.0	5.9
	T2N2M0	13	25.5	25.5	31.4
	T2N3M0	1	2.0	2.0	33.3
	T3N0M0	1	2.0	2.0	35.3
	T3N1M0	3	5.9	5.9	41.2
	T3N2M0	12	23.5	23.5	64.7
	T3N2M1	1	2.0	2.0	66.7
	T4bN0M0	2	3.9	3.9	70.6
	T4bN1M0	4	7.8	7.8	78.4
	T4bN2M0	2	3.9	3.9	82.4
	T4bN3M0	1	2.0	2.0	84.3
	T4dN0M0	1	2.0	2.0	86.3
	T4dN1M0	2	3.9	3.9	90.2
	T4dN2M0	5	9.8	9.8	100.0
	Total	51	100.0	100.0	

Tabla 5.- Estadio clínico y TNM del cáncer de mama.

Se analizó el tamaño del tumor al momento del diagnóstico el cual vario de 1.5 a 12 cm, con una medio de 5.09 cm. y posterior a la terapia neoadyuvante observando una variación de 0 para los pacientes con respuesta patológica completa a 8 cm. Para los pacientes sin respuesta patológica, con una media de 2.9 %.

Se analizaron los diferentes sistemas para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante con la clasificación molecular en donde se realizaron tablas de contingencia y análisis con chi-cuadrado. En la tabla 6 se observa que de acuerdo al sistema de clasificación de NSABP-13 y la clasificación molecular observamos que el 70% de los pacientes con respuesta patológica completa correspondieron a Luminal A, el 60% de los pacientes sin respuesta patológica correspondieron también a Luminal A. Obteniendo una p de .669 no observando significancia

Tabla de contingencia

			Clasificación NSABP			Total
			pCR	pNR	pPR	
Clasificación molecular	HER2	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	1 10.0%	0 0.0%	6 16.7%	7 13.7%
	Luminal A	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	7 70.0%	3 60.0%	16 44.4%	26 51.0%
	Luminal B	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	0 0.0%	1 20.0%	7 19.4%	8 15.7%
	Triple negativo	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	2 20.0%	1 20.0%	7 19.4%	10 19.6%
Total		Recuento % dentro de Clasificación NSABP	10 100.0%	5 100.0%	36 100.0%	51 100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.059 ^a	6	.669
Razón de verosimilitudes	6.217	6	.399
N de casos válidos	51		

estadística. Ver tabla 6.

Tabla 6.- Sistema de clasificación para evaluar respuesta patológica NSABP-13 con clasificación molecular.

P 0.669

En la tabla 7 se evalúa el sistema de Miller-Payne con la clasificación molecular, encontrando 3 casos (60%) de los que no presentaron respuesta patológica fueron Luminal A, y 3 casos con respuesta patológica completa eran triple negativos. Ver tabla 7.

Tabla de contingencia

			Miller-Payne					Total
			pNR	pPR	pPR	pCR	pCR	
Clasificación molecular	HER2	Recuento	0	4	2	0	1	7
		% dentro de Miller-Payne	0.0%	28.6%	10.5%	0.0%	10.0%	13.7%
	Luminal A	Recuento	3	6	8	2	7	26
		% dentro de Miller-Payne	60.0%	42.9%	42.1%	66.7%	70.0%	51.0%
	Luminal B	Recuento	1	4	3	0	0	8
		% dentro de Miller-Payne	20.0%	28.6%	15.8%	0.0%	0.0%	15.7%
	Triple negativo	Recuento	1	0	6	1	2	10
		% dentro de Miller-Payne	20.0%	0.0%	31.6%	33.3%	20.0%	19.6%
Total		Recuento	5	14	19	3	10	51
		% dentro de Miller-Payne	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13.001 ^a	12	.369
Razón de verosimilitudes	17.738	12	.124
N de casos válidos	51		

Tabla 7.- Tabla de contingencia del sistema de clasificación del sistema Miller- Payne con clasificación molecular.

En la clasificación de Chevalier, se subdividen en 4 clases de acuerdo a los siguientes criterios: Clase 1: Ausencia de tumor (pCR), Clase 2: Presencia de carcinoma ductal in-situ (CDIS) en la mama sin carcinoma invasor y ganglios linfáticos negativos (pCR), Clase 3: Presencia de carcinoma invasor con alteración estromal (pPR), Clase 4: Pocas modificaciones en la apariencia tumoral (pNR). Observando 4 casos con respuesta patológica completa (57.1%) que correspondieron a Luminal A , y 3 de los casos sin respuesta patológica correspondieron también a Luminal A. Ver tabla 8.

Tabla de contingencia

			Chevalier			Total
			pCR	pPR	pNR	
Clasificación molecular	HER2	Recuento	1	6	0	7
		% dentro de Chevalier	14.3%	15.4%	0.0%	13.7%
	Luminal A	Recuento	4	19	3	26
		% dentro de Chevalier	57.1%	48.7%	60.0%	51.0%
	Luminal B	Recuento	0	7	1	8
		% dentro de Chevalier	0.0%	17.9%	20.0%	15.7%
	Triple negativo	Recuento	2	7	1	10
		% dentro de Chevalier	28.6%	17.9%	20.0%	19.6%
Total	Recuento	7	39	5	51	
	% dentro de Chevalier	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.564 ^a	6	.861
Razón de verosimilitudes	4.295	6	.637
N de casos válidos	51		

Tabla 8. Tabla de contingencia del sistema Chevalier con la clasificación molecular. p.861.

El método de Sataloff, subdivide la respuesta patológica en : T-A Efecto terapéutico completo o cercano al completo (pCR), T-B Mas del 50% de efecto terapéutico pero menos que el total y cercano al total (pPR), T-C Menos del 50% de efecto terapéutico, pero con efecto evidente (pPR), T-D Ausencia de efecto terapéutico (pNR) y clasifica también el estado de los ganglios en: N-A Evidencia de efecto terapéutico sin enfermedad metastasica, N-B Ausencia de efecto terapéutico sin metástasis ganglionares, N-C Evidencia de efecto terapéutico con metástasis ganglionares presentes, N-D Enfermedad metastasica viable sin efecto terapéutico. Con esta clasificación se encontraron 7 casos con respuesta completa y 3 casos sin respuesta al tratamiento neoadyuvante del tipo Luminal A. Ver tabla 9.

Tabla de contingencia

			Sataloff Tumor				Total
			pCR	pPR	pPR	pNR	
Clasificación molecular	HER2	Recuento % dentro de Sataloff Tumor	1 10.0%	2 13.3%	4 19.0%	0 0.0%	7 13.7%
	Luminal A	Recuento % dentro de Sataloff Tumor	7 70.0%	4 26.7%	12 57.1%	3 60.0%	26 51.0%
	Luminal B	Recuento % dentro de Sataloff Tumor	0 0.0%	2 13.3%	5 23.8%	1 20.0%	8 15.7%
	Triple negativo	Recuento % dentro de Sataloff Tumor	2 20.0%	7 46.7%	0 0.0%	1 20.0%	10 19.6%
Total		Recuento % dentro de Sataloff Tumor	10 100.0%	15 100.0%	21 100.0%	5 100.0%	51 100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16.192 ^a	9	.063
Razón de verosimilitudes	21.110	9	.012
N de casos válidos	51		

Tabla 9. Tabla de contingencia del sistema Satalloff con clasificación molecular.

La clasificación de RCB, divide la respuesta patológica en 4 clases: RCB-0 Ausencia de cáncer en la mama o ganglios linfáticos (pCR), RCB-I Respuesta parcial, RCB-II Respuesta parcial, RCB-III Quimioresistente. En esta se encontraron un mayor número de casos sin respuesta patológica con 16 casos que correspondieron al tipo Luminal A y 7 casos al tipo Luminal B, y solo 3 casos con respuesta completa del tipo Luminal A. Ver tabla 10.

Tabla de contingencia

			RCB				Total
			pCR	pPR	pPR	pNR	
Clasificación molecular	HER2	Recuento	1	0	2	4	7
		% dentro de RCB	16.7%	0.0%	22.2%	11.4%	13.7%
	Luminal A	Recuento	3	1	6	16	26
		% dentro de RCB	50.0%	100.0%	66.7%	45.7%	51.0%
	Luminal B	Recuento	0	0	1	7	8
		% dentro de RCB	0.0%	0.0%	11.1%	20.0%	15.7%
	Triple negativo	Recuento	2	0	0	8	10
		% dentro de RCB	33.3%	0.0%	0.0%	22.9%	19.6%
Total		Recuento	6	1	9	35	51
		% dentro de RCB	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.239 ^a	9	.716
Razón de verosimilitudes	9.099	9	.428
N de casos válidos	51		

Tabla 10. Tabla de contingencia del Sistema RCB y clasificación molecular.

Comparando el Sistema NSAB-P con el sistema Miller Payne , se observó que en este ultimo se encontraron 13 casos con respuesta completa y en el Sistema NSAB-P únicamente fueron 10 casos con una congruencia del 76% para los casos de respuesta patológica completa. Mientras que los casos sin respuesta en ambas clasificaciones correspondieron a 5 casos, observando el 100 % de congruencia. Ver tabla 11.

Tabla de contingencia

			Miller-Payne					Total
			pNR	pPR	pPR	pCR	pCR	
Clasificación NSABP	pCR	Recuento	0	0	0	0	10	10
		% dentro de Miller-Payne	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	19.6%
	pNR	Recuento	5	0	0	0	0	5
		% dentro de Miller-Payne	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	9.8%
	pPR	Recuento	0	14	19	3	0	36
		% dentro de Miller-Payne	0.0%	100.0%	100.0%	100.0%	0.0%	70.6%
Total		Recuento	5	14	19	3	10	51
		% dentro de Miller-Payne	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 11. Tabla de contingencia del sistema NSAB-P y el sistema Miller-Payne.

En la tabla 12, se compara el Sistema NSAB-P con el sistema Chevalier, observando algunas diferencias en los casos con respuesta completa; en el primero se encontraron 10 casos con respuesta completa y en el sistema Chevalier fueron solo 7 casos, con una congruencia del 70%. Mientras que los casos sin respuesta presentaron una congruencia del 100% con 5 pacientes sin

Tabla de contingencia

			Chevalier			Total
			pCR	pPR	pNR	
Clasificación NSABP	pCR	Recuento	7	3	0	10
		% dentro de Chevalier	100.0%	7.7%	0.0%	19.6%
	pNR	Recuento	0	0	5	5
		% dentro de Chevalier	0.0%	0.0%	100.0%	9.8%
	pPR	Recuento	0	36	0	36
		% dentro de Chevalier	0.0%	92.3%	0.0%	70.6%
Total	Recuento	7	39	5	51	
	% dentro de Chevalier	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

respuesta patológica en las 2 clasificaciones . Ver tabla 12.

Tabla 12. Tabla de contingencia de la Clasificación NSAB-P y la clasificación de Chevalier.

En la tabla de contingencia 13, se observó una congruencia del 100% en la respuesta patológica, ya que no se observó ninguna diferencia en el número de casos con respuesta patológica completa y sin respuesta. Ver tabla 13.

Tabla de contingencia

			Sataloff Tumor				Total
			pCR	pPR	pPR	pNR	
Clasificación NSABP	pCR	Recuento % dentro de Sataloff Tumor	10 100.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	10 19.6%
	pNR	Recuento % dentro de Sataloff Tumor	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	5 100.0%	5 9.8%
	pPR	Recuento % dentro de Sataloff Tumor	0 0.0%	15 100.0%	21 100.0%	0 0.0%	36 70.6%
Total		Recuento % dentro de Sataloff Tumor	10 100.0%	15 100.0%	21 100.0%	5 100.0%	51 100.0%

Tabla 13. Tabla de contingencia del sistema NSAB-P y el sistema Sataloff.

En la tabla de contingencia 14 se observaron 6 casos con respuesta completa y 35 casos sin respuesta en el sistema RCB a diferencia de los 10 casos con respuesta completa y 5 casos sin respuesta presentes en el sistema NSAB-P, sin embargo se observo una diferencia mas marcada en los casos con respuesta parcial de 10 casos en el sistema RCB mientras que en el sistema NSAB-P se encontraron 36 casos. Por lo que la mayoría de los casos de respuesta parcial según la NSAB-P se fueron al grupo de sin respuesta en el sistema RCB; esto debido a que en el sistema RCB se valoran ganglios linfáticos, situación que no sucede en las demás clasificaciones por lo que consideramos que el el Sistema RCB es el mejor para valorar el tipo de respuesta patológica para pacientes con cáncer de mama con neoadyuvancia. Ver tabla 14.

Tabla de contingencia

			RCB				Total
			pCR	pPR	pPR	pNR	
Clasificación NSABP	pCR	Recuento % dentro de RCB	6 100.0%	1 100.0%	3 33.3%	0 0.0%	10 19.6%
	pNR	Recuento % dentro de RCB	0 0.0%	0 0.0%	1 11.1%	4 11.4%	5 9.8%
	pPR	Recuento % dentro de RCB	0 0.0%	0 0.0%	5 55.6%	31 88.6%	36 70.6%
Total		Recuento % dentro de RCB	6 100.0%	1 100.0%	9 100.0%	35 100.0%	51 100.0%

Tabla 14. Tabla de contingencia del sistema NSABP- con el sistema RCB.

El número de ganglios positivos fue de 0 hasta 27 ganglios, en los diferentes sistemas de clasificación de respuesta patológica. En el Sistema Miller Payne de 13 pacientes con respuesta patológica completa 7 presentaron ganglios positivos. En el sistema Chevalier de 7 pacientes con respuesta patológica completa 2 pacientes tuvieron ganglios positivos. En el sistema de Sataloff de 10 pacientes con respuesta completa 4 tuvieron de 1 a 3 ganglios positivos. Del sistema RCB llama la atención que de 6 pacientes con respuesta patológica completa solo 1 paciente tenga 2 ganglios linfáticos positivos. Ver tabla 15. El Sistema NSABP de 10 pacientes con respuesta completa 4 pacientes tuvieron de 1 a 3 ganglios positivos. Ver tabla 16.

Tabla de contingencia

			Clasificación NSABP			Total
			pCR	pNR	pPR	
Ganglios positivos	0	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	6 60.0%	1 20.0%	4 11.1%	11 21.6%
	1	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	1 10.0%	3 60.0%	6 16.7%	10 19.6%
	2	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	2 20.0%	0 0.0%	4 11.1%	6 11.8%
	3	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	1 10.0%	0 0.0%	1 2.8%	2 3.9%
	4	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	0 0.0%	0 0.0%	3 8.3%	3 5.9%
	5	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	0 0.0%	0 0.0%	1 2.8%	1 2.0%
	6	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	0 0.0%	0 0.0%	3 8.3%	3 5.9%
	7	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	0 0.0%	0 0.0%	4 11.1%	4 7.8%
	8	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	0 0.0%	0 0.0%	2 5.6%	2 3.9%
	12	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	0 0.0%	1 20.0%	1 2.8%	2 3.9%
	13	Recuento % dentro de Clasificación NSABP	0 0.0%	0 0.0%	3 8.3%	3 5.9%

Tabla de contingencia

		Clasificación NSABP			Total
		pCR	pNR	pPR	
15	Recuento	0	0	1	1
	% dentro de Clasificación NSABP	0.0%	0.0%	2.8%	2.0%
18	Recuento	0	0	1	1
	% dentro de Clasificación NSABP	0.0%	0.0%	2.8%	2.0%
19	Recuento	0	0	1	1
	% dentro de Clasificación NSABP	0.0%	0.0%	2.8%	2.0%
27	Recuento	0	0	1	1
	% dentro de Clasificación NSABP	0.0%	0.0%	2.8%	2.0%
Total	Recuento	10	5	36	51
	% dentro de Clasificación NSABP	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	28.047 ^a	28	.462
Razón de verosimilitudes	29.582	28	.383
N de casos válidos	51		

Tabla 16. Tabla de contingencia del Sistema NSABP con respecto al número de ganglios positivos.

15	Recuento	0	0	1	1
	% dentro de Clasificación NSABP	0.0%	0.0%	2.8%	2.0%
18	Recuento	0	0	1	1
	% dentro de Clasificación NSABP	0.0%	0.0%	2.8%	2.0%
19	Recuento	0	0	1	1
	% dentro de Clasificación NSABP	0.0%	0.0%	2.8%	2.0%
27	Recuento	0	0	1	1
	% dentro de Clasificación NSABP	0.0%	0.0%	2.8%	2.0%
Total	Recuento	10	5	36	51
	% dentro de Clasificación NSABP	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	28.047 ^a	28	.462
Razón de verosimilitudes	29.582	28	.383
N de casos válidos	51		

En cuanto a las tablas de contingencia respecto a la recurrencia no se observó significancia estadística en ninguna, y llama la atención que 2 pacientes con respuesta patológica completa del sistema Miller-payne tuvieron recurrencia. En el Sistema de Chevalier 1 de 7 pacientes con respuesta completa presentó recurrencia, en el sistema de Sataloff 1 de 10 pacientes presentó recurrencia, y en el sistema NSABP 1 de 10 presentó recurrencia y por último el sistema RCB 1 de 6 pacientes presentó recurrencia, así como también 6 pacientes de 35 que no tuvieron respuesta patológica completa presentaron recurrencia.

DISCUSIÓN.

En pacientes con cáncer de mama en estadios avanzados el tratamiento de elección es la terapia neoadyuvante. Este tratamiento permite reducir el tamaño del tumor primario, permite realiza cirugias mas conservadoras, y disminuir el riesgo de enfermedad micrometastásica.

La eficacia de la terapia sistémica puede ser clasificada como con o sin respuesta en cada paciente; sin embargo existen diferentes sistemas de clasificación para la respuesta patológica. En este estudio se comparan los diferentes sistemas de clasificación con el tipo histológico y la relación que existe en cuanto al tipo histológico y los pacientes que presentan ganglios linfáticos positivos; así como también la evaluación de los sistemas que utilizan el estado de los ganglios linfáticos.

En nuestro estudio el subtipo histológico más frecuente fue el ductal, y el menos frecuente fue el mucinoso esto concuerda con otras publicaciones (36). De los 51 pacientes que tuvieron tratamiento neoadyuvante en 37 pacientes se obtuvo el resultado de los receptores hormonales y her 2, encontrando positividad para Her 2 Neu solo en 17.6 %.

Los subtipos luminales con receptores hormonales positivos, correspondieron a 23 casos que corresponde al 62% de nuestros casos correlacionando con el 67% que reporta la literatura Carey (28).

DATO MOLECULAR	RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA	
	NO	SI
Luminal A	19 37.2%	7 13.72%
Luminal B	6 11.7%	0
Her 2	8 15.68%	1 0.01%
Subtipo Basal	8 15.68%	2 0.03%

Tabla 18. Correlación entre la clasificación molecular y la respuesta patológica.

Al realizar la comparación entre los diferentes sistemas de clasificación nosotros encontramos 19.6 % casos con respuesta patológica completa, en los cuales el 99% presentaron ausencia de invasión ganglionar, y únicamente 1 caso presentaba metástasis ganglionares. Estos resultados permiten comparar nuestro estudio con los diferentes sistemas de clasificación donde el porcentaje de pacientes con respuesta completa fue de 14 al 28%, sin encontrar diferencia estadística entre ninguno de estos, ni en el porcentaje de pacientes con respuesta patológica completa.

COMPARACIÓN DE LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN PARA LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL CANCER DE MAMA				
Fuente	Nombre del Sistema	Número de pacientes	Tipo de tratamiento	pCR
Fisher y col. 2002	NSABP-18	1234	AC	20%
Ogston y col. 2003	M-P grado	176	CA, vincristina	14%
Chevallier	Chevallier	45	FEC- HD	26%
Sataloff	Sataloff	36	CAF	28%
Symmans y col. 2007	RCB	432	FAC	16%
Olguin y col. 2013	ACCJ	51		19.6%

En cuanto a la clasificación molecular encontramos que el 51% (26) de los pacientes corresponden al inmunofenotipo Luminal A y el 19.6% (10 pacientes) a triple negativo. El 70% de los pacientes con Luminal A (7) tuvieron respuesta patológica completa y el 20% de los triple negativo (2) tuvieron repuesta patológica completa; datos semejantes se observaron en los pacientes sin respuesta, con el 60% para los Luminales A y el 20% para los triple negativos.

El abstract 1. En la clasificación molecular de este artículo se observaron 20% de pacientes con triple negativos, 22% Her 2 + y 44% luminales. El 44.5% de los tumores clasificados como Her 2 mostraron respuesta completa, el 10% en el Basal like y 9.1% en el subgrupo luminal. En este artículo sugieren que los subtipos moleculares pueden utilizarse como factores predictivos para el tipo de

Respuesta patológica. En nuestros casos no se observó la significancia estadística.

Artículo de clasificación. Los factores predictivos para pCR incluyen el grado histológico, el tipo histológico, la negatividad de los receptores hormonales, necrosis y sobreexpresión de Her 2, en nuestro estudio no se observó tal significancia estadística.

En el artículo de Cristofanilli se menciona que el tipo histológico lobular tiene menor grado de respuesta patológica comparado con el Ductal y se encontró que hubo significancia estadística entre los dos tipos de tumores, los cuales tienden a tener receptores hormonales positivos en el carcinoma lobular 92%, contra el 62% del subtipo ductal.

En el artículo de la Dra. Alvarado 16 de los pacientes con pCR 87.5% tuvieron receptores hormonales negativos. De los 189 con respuesta parcial y ausencia de respuesta 58% tuvieron RE y RP positivos, observando en este estudio significancia estadística.

En el artículo de Colleoni se observó un rango de pCR mayor en aquellos pacientes que tenían RE Y RP negativos y peor supervivencia libre de enfermedad. De 485 pacientes el 19.4% (175 pacientes) tuvieron RE Y RP negativos. En este y varios artículos no se observa que la expresión de Her 2 puede tener un papel pronóstico en pacientes con cáncer de mama en estadio avanzado.

CONCLUSION:

El reporte de los carcinomas de mama después de la terapia neoadyuvante debe incluir la siguiente información:

Espécimen:

- 1.- Presencia y tamaño del tumor.
- 2.- Tamaño y extensión del tumor residuales
- 3.- Porcentaje de celularidad en el tumor residual.
- 4.- Apariencia del tumor residual y grado.
- 5.- Viabilidad (Necrosis, figuras mitóticas) Índice de Proliferación celular.
- 6.- Invasión linfovascular.
- 7.- Presencia y extensión del carcinoma ductal in situ
- 8.- Margenes con respecto al tumor invasivo y al carcinoma In situ.
- 9.- Comentario sobre la respuesta al tratamiento.

Ganglios linfáticos.

- 1.- Número de ganglios linfáticos.
- 2.- Número de ganglios linfáticos con metástasis.
- 3.- Tamaño de la metástasis mas grandes.
- 4.- Presencia de extensión extranodal.
- 5.- Número de metástasis con evidencia de respuesta al tratamiento.
- 6.- Número de ganglios con evidencia de respuesta al tratamiento pero sin células tumorales.

Clasificación de la respuesta:

- 1.- Clasificación de acuerdo a la AJCC (American Joint Committee on Cancer) como pT y pN asignando un prefijo “y”. (p se refiere a la clasificación patológica)
- 2.- Tipo de respuesta de acuerdo a alguno de los sistemas de clasificación.

BIBLIOGRAFÍA

1a.- Globocan 2008 (IARC) Section of cancer information.

2a.- GAMO Vol. 7 Núm. 5, septiembre – octubre 2008.

3a.- Norma oficial mexicana nom-041-ssa2-2002, para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.

4a.- Screening for breast cancer in England: Past and future. Advisory committee on breast cancer screening. NHSBSP publication no 61. Feb 2006.

1. Hortobagyi GN. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer*. 1990;66(suppl 6):1387–1391.

2. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681–695.

3. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. 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.

4. Davidson NE, Morrow M. Sometimes a great notion—an assessment of neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:159–161.

5. Waljee JF, Newman LA. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. *Surg Clin N Am*. 2007;87:399–415.

642 *Arch Pathol Lab Med*—Vol 133, April 2009 Breast Carcinoma After Neoadjuvant Therapy—Sahoo & Lester

6. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:188–194.

7. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer: pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol*. 1993;16:223–228.

8. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995;180:297–306.

9. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary and axillary lymph node response to doxorubicin based neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:460–467.
10. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast carcinomas to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12:320–327.
11. Abrial SC, Penault-Llorca F, Delva R, et al. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94:255–263.
12. Carey LA, Metzger R, Dees EC, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1137–1142.
13. Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:8331–8339.
14. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:9304–9311.
15. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4414–4422.
16. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 1998;9:1179–1184.
17. Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffinembedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7265–7277.
18. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(16):5678–5685.
19. Dressman HK, Hans C, Bild A, et al. Gene expression profiles of multiple breast cancer phenotypes and response to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2006;12:819–826.
20. Hess KR, Anderson K, Symmans WF, et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4236–4244.

21. Rajan R, Poniacka A, Smith TL, et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. *Cancer*. 2004;100:1365–1373.
22. Sharkey FE, Addington SL, Fowler LJ, Page CP, Cruz AB. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. *Mod Pathol*. 1996;9(9):893–900.
23. Rosen PP. Pathologic effects of therapy. In: Rosen PP, ed. *Rosen's Breast Pathology*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:887–897.
24. Arens N, Bleyl U, Hildenbrand R. HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Virchows Arch*. 2005;446:489–496.
25. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer—a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol*. 2005;23:2477–2492.
26. Vincent-Salomon A, Jouve M, Genin P, et al. HER2 status in patients with breast carcinoma is not modified selectively by preoperative chemotherapy and is stable during the metastatic process. *Cancer*. 2002;94:2169–2173.
27. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol*. 2003;21:46–53.
28. Tacca O, Penault-Llorca F, Abrial C, et al. Changes in and prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist*. 2007;12:636–643.
29. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1304–1310.
30. Klauber-DeMore N, Ollila DW, Moore DT, et al. Size of residual lymph node metastasis after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients is prognostic. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:685–691.
31. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol*. 2007;25:2650–2655.
32. Pu RT, Schott AF, Sturtz DE, Griffith KA, Kleer CG. Pathologic features of breast cancer associated with complete response to neoadjuvant chemotherapy: importance of tumor necrosis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:354–358.

33. Donnelly J, Parham DM, Hickish T, Chan HY, Skene AI. Axillary lymph node scarring and the association with tumour response following neoadjuvant chemoendocrine therapy for breast cancer. *Breast*. 2001;10:61–66.

34. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, et al. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:734–739.

35. Burguete Vera JJ, Mainero Ratchleous F, Vargas Solano JM, Burgos Portillo. Bernechea, Miranda A, Uriban Aguilar I. Respuesta clínica y patológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama etapa clínica III en el Hospital de Gineco-obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”. *Gamo* Vol. 7 Núm. 2, Mar-Abr 2008 52.

36. Isabel Alvarado-Cabrero, Georgia Alderete-Vázquez, Marissa Quintal-Ramírez, Marcia Patiño, Erika Ruíz, Incidence of pathologic 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. *Annals of diagnostic Pathology* 2009.

37. Sunati Sahoo, MD; Susan C. Lester, MD, PhD. Pathology of Breast Carcinomas After Neoadjuvant Chemotherapy. An Overview With Recommendations on Specimen Processing and Reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:633–642

38.- The erbB2+ cluster of the intrinsic gene set predicts tumor response of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. *Annals of oncology* 2003 (36) 467-472.

39.-*Massimo Cristofanilli, Ana Gonzalez-Angulo, Nour Sneige, Shu-Wan Kau, Kristine Broglio, Richard L. Theriault, Vicente Valero, Aman U. Buzdar, Henry Kuerer, Thomas A. Bucholz, and Gabriel N. Hortobagyi* .Invasive Lobular Carcinoma Classic Type: Response to Primary Chemotherapy and Survival Outcomes. *Journal of clinical oncology* 2005, 23 (1) 532-536.

40.- M. Colleoni , G. Viale, D. Zahrieh, L. Bottiglieri, R. D. Gelber, P. Veronesi, A. Balduzzi R. Torrisi, A. Luini, M. Intra, S. Dellapasqua, A. Cardillo, R. Ghisini1, G. Peruzzotti6 & A. Goldhirsch. Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. *Annals of Oncology* 2008 (9) 465–472.