



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL ÁNGELES MÉXICO

**“UTILIDAD DE UN ESTUDIO GENÓMICO EN LA DETECCIÓN DE RIESGO DE  
RECURRENCIAS, ELECCIÓN DE TRATAMIENTO SISTÉMICO Y PRONÓSTICO EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN ETAPA TEMPRANA EN UN CENTRO  
CONCOLÓGICO”**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

**DR. JORGE ALBERTO ALEMÁN AVILÉS**

ASESOR: DR ERNESTO ROBERTO SÁNCHEZ FORGACH

México D.F. Agosto 2015



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.



## CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ALUMNO: JORGE ALBERTO ALEMÁN AVILÉS

TITULO: “UTILIDAD DE UN ESTUDIO GENÓMICO EN LA DETECCIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIAS, ELECCIÓN DE TRATAMIENTO SISTÉMICO Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN ETAPA TEMPRANA EN UN CENTRO CONCOLÓGICO”

ASESOR: DR. ERNESTO ROBERTO SÁNCHEZ FORGACH

DR. CLAUDIO FRANCISCO SERVIERE ZARAGOZA  
Profesor Titular del Curso

DR. JOSÉ TORIBIO PINEDA FERNÁNDEZ  
Jefe de División de Educación Médica

DR. FRANCISCO JAVIER BORRAJO CARBAJAL  
Coordinador de Educación Médica Formativa

DR. ERNESTO ROBERTO SÁNCHEZ FORGACH  
Asesor de Tesis



# Índice

1. Datos generales	6
2. Introducción	8
2.1 Justificación	8
2.2 Objetivo	9
3. Hipótesis	9
4. Diseño del estudio	9
5. Metodología	10
6. Marco Teórico	11
6.1 Panorama epidemiológico mundial	11
6.2 Panorama epidemiológico en México	12
6.3 Factores de Riesgo	13
6.4 Conceptos actuales en la estadificación clínica del cáncer de mama. Utilidad y límites del sistema TNM	15
6.5 Criterios diagnósticos	21
6.6 Tumores de mama	21
6.7 Factores de pronóstico histopatológicos	25
6.8 Inmunohistoquímica	26
6.9 Perfil molecular del Cáncer de mama y su impacto en la decisión terapéutica	26
6.10 Subtipos específicos de cáncer de mama	28
6.11 Perfil de la expresión de genes en el cáncer de mama	30
6.12 MammaPrint	31
7. Presentación de resultados	34
8. Discusión	37
9. Conclusión	37
10. Índice de tablas y gráficas	38
11. Bibliografía	45

## **DATOS GENERALES.**

### **1.1 TÍTULO DE LA TESIS DE POSTGRADO**

Utilidad de un estudio genómico en la detección de riesgo de recurrencias, elección de tratamiento sistémico y pronóstico en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana en un centro oncológico.

### **1.2 ÁREA DE INVESTIGACIÓN.**

Ciencias de la Salud

### **1.3 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.**

Institucional

### **1.4 DURACIÓN DE LA REALIZACIÓN DE LA TESIS.**

Fecha de inicio: Agosto 2011

Fecha de término: Febrero 2015

### **1.5 INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Dr. Jorge Alberto Alemán Avilés

Departamento de Educación Médica

Médico residente de 4º año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Ángeles México

### **1.6 DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES**

1.6.1 Departamento de Educación médica del Hospital Ángeles México, del curso de Ginecología y Obsetricia.

1.6.2 Profesor titular del curso de Ginecología y Obstetricia:

Dr. Claudio Serviere Zaragoza.

1.6.3 Centro de estudios Mastológicos SA. de CV

1.6.4 Director de la Asociación:

Dr Ernesto Roberto Sánchez Forgach

1.7 INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Hospital Ángeles México

UNAM

Centro de estudios Mastológicos SA. de CV.

1.8 INTENCIÓN DIDÁCTICA

INTENCIÓN APLICATIVA: Académica

TIPO DE TESIS: Postgrado

CENTRO EDUCATIVO: UNAM



## **2. INTRODUCCIÓN**

El cáncer de mama, es la causa más frecuente de mortalidad por neoplasia en el sexo femenino (1 de cada 9 mujeres padecerá esta enfermedad, 1 de cada 3 consultará al médico por una enfermedad mamaria, y aproximadamente 1 de cada 5, será sometida a una biopsia), pero los últimos adelantos en materia de diagnóstico y tratamiento, la posibilidad de la detección precoz y la aplicación de nuevos métodos y esquemas terapéuticos, nos permiten ver con optimismo el pronóstico de las pacientes.

Aunque reducen en cierta medida el riesgo, las estrategias de prevención no pueden eliminar la mayoría de los casos de cáncer de mama que se dan en los países en desarrollo, donde el diagnóstico se hace en etapas muy avanzadas. Así pues, la detección precoz con vistas a mejorar el pronóstico y la supervivencia de esos casos sigue siendo la piedra angular del control del cáncer de mama.

Después de establecer un diagnóstico de cáncer de mama, es importante obtener toda la información posible relacionada con la enfermedad para tomar las mejores decisiones en cuanto al tratamiento del cáncer.

Entre las herramientas más novedosas disponibles para mujeres con cáncer de mama se encuentran las pruebas que calculan el riesgo de recurrencia en pacientes y/o la probabilidad de que su cáncer responda bien a un tratamiento particular.

### **2.1. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de mama es una patología muy heterogénea tanto en el aspecto biológico como en el clínico. La valoración de la evolución de la enfermedad (pronóstico) y de la probable respuesta de la paciente al tratamiento (predicción) se han convertido en aspectos de gran importancia para la estratificación o clasificación de las pacientes, con el fin de facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante más adecuado. Las pruebas de la expresión génica como MammaPrint están diseñadas para estimar el riesgo de recurrencia de la enfermedad y/o predecir la respuesta a la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz. De esta manera, las pruebas genómicas permitirían la clasificación de los pacientes en diferentes subtipos genéticos facilitando una atención más personalizada al identificar de manera más precisa los pacientes con alto riesgo de recurrencia, es decir a los pacientes en los que la quimioterapia aportaría mayor beneficio. Todo ello, con el objetivo último de aumentar la supervivencia de cáncer de mama.

## **2.2 OBJETIVO**

Valorar la eficacia, la utilidad clínica y la eficiencia de la prueba genómica MammaPrint como prueba pronóstico y/o predictivo del cáncer de mama frente a los índices pronósticos convencionales de carácter clínico-patológico.

## **3. HIPÓTESIS**

¿Es la prueba genómica MammaPrint un estudio eficaz como marcador pronóstico/predictivo, y útil para establecer un tratamiento personalizado efectivo en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana?

## **4. DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Se trata de una investigación observacional.

### **4.2 DISEÑO**

El trabajo presentado es de tipo longitudinal

### **4.3 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio analítico, descriptivo, prospectivo

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 LUGAR Y DURACIÓN

La recolección de datos se realizó en las instalaciones del Centro de estudios Mastológicos SA. de CV.

### 5.2 UNIVERSO

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano sometidas a la prueba genómica MammaPrint.

### 5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### *Criterios de Inclusión*

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapa clínica I-II que se hayan sometido al estudio genómico MammaPrint.

#### *Criterios de no Inclusión*

- Pacientes cuyo resultado se encuentre pendiente al momento de investigación.

### 5.4 VARIABLES EN ESTUDIO

Variables dependientes:

- Estadio clínico del cáncer de mama.
- Solvencia económica para realización de estudio.
- Tipo histológico de cáncer de mama.
- Marcadores por Inmunohistoquímica.
- Presencia de ganglios afectados.
- Tamaño de tumor.

Variables independientes:

- Edad
- Ocupación

### 5.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realiza recolección de datos del archivo clínico del Centro de estudios Mastológicos SA. de CV. en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano y que se hayan realizado la prueba genómica MammaPrint en el periodo de agosto 2011 a febrero 2015.

## 6. MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama representa un desafío para la salud pública debido al incremento de casos en el mundo. De acuerdo con el Informe Mundial sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia del cáncer podría aumentar 50% para el 2020, año en el que habría 15 millones de nuevos casos en el mundo y alcanzaría más de 16 500 por año en México,<sup>1,2</sup> aunque esta cifra podría ser mayor, ya que, según el proyecto GLOBOCAN, en México se presentaron 20 444 casos durante 2012 (cuadro 1-1).<sup>3</sup> En México a partir de 2006 el cáncer de mama se encuentra como la primera causa de muerte por cáncer en la mujer.<sup>4</sup> Si bien la incidencia es mayor en los países en desarrollo, el nivel de mortalidad es más elevado en los países de ingresos medios y bajos, como México. Aunque el riesgo de padecer cáncer a lo largo de la vida es de 12%, es también una de las mayores causas de muerte, por encima del cáncer de pulmón, como en los países de primer mundo.

Según datos de la OMS y de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), alrededor del mundo el cáncer se encuentra entre las principales causas de muerte; durante el año 2012 hubo 14.1 millones de nuevos casos y 8.2 millones de defunciones;<sup>3,5</sup> de ellos 14.1 millones fueron nuevos casos diagnosticados y 1.67 millones fueron de cáncer de mama, representando 25% de todos los cánceres.<sup>3,5</sup>

Entre 2004 y 2009 se reportaron en México 82 895 hospitalizaciones por cáncer de mama<sup>6</sup> y una tasa de mortalidad que osciló entre 15.3 y 25.68 por cada 100 000 habitantes; desde el año 2008 los tumores malignos ocupan el tercer lugar como causa de mortalidad entre los mexicanos, pero el cáncer de mama tiene una de las tasas más altas entre los tumores malignos, con 9.2 por cada 100 000 habitantes.<sup>6-8</sup>

### 6.1 PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO MUNDIAL

En el ámbito mundial el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en la población y la primera entre las mujeres, con un estimado de 1.67 millones de nuevos casos diagnosticados anualmente, representando 25% de los casos de cáncer en mujeres.<sup>9,10</sup>

Los mayores aumentos en su incidencia se registran en los países más desarrollados (tres veces más que en los países menos desarrollados).

En Europa representa el primer cáncer en todos los países y también la primera causa de muerte. Durante el año 2012 se diagnosticaron 3.4 millones de casos

nuevos de cáncer, 53% en hombres y 47% en mujeres; el cáncer de mama ocupa el primer lugar, con una incidencia estimada en 2012 de 464 casos por cada 100 000 habitantes y una mortalidad de 16.8%, ocupando así la primera causa de muerte entre las mujeres. El cáncer de mama es el diagnóstico más frecuente entre las neoplasias (28.8% del total), seguido del cáncer colorrectal (12.7%).<sup>3,10,11</sup>

La mayor incidencia del cáncer de mama se localiza en Europa Occidental, con predominio en Bélgica (147 casos por 100 000 habitantes), Francia (137 casos por 100 000 habitantes) y Países Bajos (131 casos por 100 000 habitantes), mientras que en Europa del Norte destacan Reino Unido (129 casos por 100 000 habitantes) y los países nórdicos, como Dinamarca (143 casos por 100 000 habitantes), Islandia (131 casos por 100 000 habitantes) y Finlandia (121 casos por cada 100 000 habitantes). Por otro lado, se encuentra una menor incidencia en Europa del Este, con 54 casos por cada 100 000 habitantes en Ucrania y 53 casos por cada 100 000 habitantes en Moldavia. En cuanto a la mortalidad, las tasas varían de 15 a 36 casos por cada 100 000 habitantes, observándose una mayor mortalidad en Europa del Norte, lo cual refleja su alta incidencia, mientras que en Europa del Sur se observa una mayor mortalidad en proporción con la tasa de incidencia, lo cual resulta desfavorable para la supervivencia.<sup>3,15,16</sup>

El rango de la tasa de mortalidad entre las regiones del mundo es menor que el de la incidencia debido a la supervivencia más favorable del cáncer de mama en los países desarrollados, con rangos desde 6 por cada 100 000 personas en Asia del Este hasta 20 por cada 100 000 en África Occidental.<sup>9,10</sup>

## 6.2 PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO EN MÉXICO

Respecto a la incidencia, los últimos datos que proporcionó el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) en materia de cáncer de mama, que datan del periodo de 1998 a 2003, se reportaron 63 833 diagnósticos histopatológicos de tumor maligno de mama, con un reporte de 9 498 casos en 1998, 9 598 en 1999, 10 905 en 2001, 11 705 en 2002 y 12 491 en 2003. La tasa de mortalidad por cáncer de mama en ese periodo estudiado fue de 14 a 16 defunciones por cada 100 000 mujeres mayores de 25 años de edad.<sup>12</sup>

En 2006 el cáncer de mama superó al cáncer cervicouterino en cuanto a muertes por neoplasia maligna entre las mujeres mayores de 25 años de edad, con 4 440 defunciones registradas y una tasa de mortalidad de 15.8 fallecimientos por cada 100 000 mujeres en este rango de edad, lo que representa un incremento de 9.7% en relación con 2000. En seis años las defunciones aumentaron 28.5%, al pasar de 3 455 en 2000, a 4 461 en 2006, lo cual significa que en promedio fallecieron 12 mexicanas por día.<sup>14</sup> De acuerdo con los datos de la DGIS, en 2010 se

reportaron 5 062 defunciones, con una tasa de mortalidad de 9.2, con una mayor mortalidad en las mujeres de 45 a 64 años y de 65 o más años de edad.

Según los datos del INEGI, a partir de 2006 el cáncer de mama se convirtió en la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres mexicanas. En el año 2012, las cifras del INEGI indican 5,613 decesos atribuibles al cáncer de mama, lo que representó 2.1% del total de las defunciones ocurridas en mujeres.

Los datos sobre detección, si bien están sub-reportados, muestran más de 6 000 nuevos casos anualmente desde 1990; más aún, la mayoría de ellos resultan de la autodetección y sólo 10% se identifican en etapa I. La seguridad social en México cubre alrededor de 40 a 45% de la población, con inclusión de tratamiento del cáncer de mama. A partir de 2007 la población sin seguridad social ha tenido derecho al tratamiento de cáncer de mama a través del Seguro Popular de Salud.<sup>1</sup> A pesar de esto, los servicios escasean y las intervenciones de detección temprana, en particular la mastografía, son muy limitadas. Desde el año 2006, sólo 22% de las mujeres de 40 a 69 años de edad han sido sometidas a una mastografía en el último año. Las tasas de mortalidad por cáncer en México han aumentado en las últimas cinco décadas, con cifras de aproximadamente 9 por cada 100 000 mujeres; cerca de 60% de las mujeres mueren entre los 30 y los 59 años de edad, lo que representa una pérdida importante de años de vida ajustado por discapacidad. Esta tasa se ha mantenido desde la década de 1990. Anualmente se estima una ocurrencia de 20 444 casos en mujeres, con una incidencia de 35.4 casos por cada 100 000.<sup>12-14</sup>

Durante el año 2012 las entidades mexicanas con mayor mortalidad por cáncer de mama fueron Coahuila (23.8), Colima (22.9), Sonora (22.7), el Distrito Federal (22.7) y Jalisco (22.2).

Durante el periodo del 2000 a 2012 la mortalidad por cáncer de mama aumentó 17.8%, al pasar de 14.6 a 17.2 en la tasa y de 3 455 a 5 583 defunciones, con un incremento promedio de 177 defunciones por año (DGIS).

La incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad de 1.5 casos por cada 100 000 mujeres de los 20 a los 24 años de edad a 421.3 casos por cada 100 000 mujeres de los 75 a los 79 años de edad; 95% de los casos nuevos ocurren en mujeres de 40 años de edad o mayores, con una mediana de edad de diagnóstico de 61 años.

### **6.3 FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo para el cáncer de mama se pueden dividir en biológicos, como el hecho de ser mujer, el envejecimiento, los antecedentes personales o familiares de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas, los hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, el carcinoma lobulillar *in situ* por biopsia, la vida menstrual mayor de 40 años, la densidad mamaria y la

mutación de los genes *BRCA1* o *BRCA2*; así como en iatrogénicos, como exposición a radiaciones ionizantes, radioterapia en el tórax, antecedentes reproductivos —como nuliparidad—, primer embarazo a término después de los 30 años de edad y terapia hormonal en la perimenopausia o la posmenopausia durante más de cinco años.<sup>15</sup>

Otros factores de riesgo relacionados con el estilo de vida han mostrado su importancia en los últimos años; entre ellos están la obesidad —principalmente en la posmenopausia—, el sedentarismo y el tabaquismo, de ahí que la NOM-041-SSA2-2011 Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, publicada en junio del 2011,<sup>16</sup> promoció acciones de prevención en la población a partir de los 20 años de edad, recomendando realizarse la autoexploración; a partir de los 25 años, una exploración clínica anual por parte de un profesional de la salud (médico o enfermera capacitados); de los 40 a los 69 años de edad, una mastografía cada dos años; y a partir de los 70 años de edad, mastografías de seguimiento en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama o bien por indicación médica. Entre los factores de riesgo del cáncer de mama uno de los más relevantes es el antecedente familiar.<sup>15,16</sup> Aproximadamente en la mitad de las mujeres con cáncer de mama no se identifica un factor de riesgo asociado, salvo el hecho de ser mujer.

De la carga global de cáncer de mama diversos autores han calculado la contribución de algunos factores de riesgo modificables, exceptuando los factores reproductivos, concluyendo que 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso, la obesidad, y la falta de actividad física. Esa proporción fue mayor en los países de ingresos altos (27%), en los que los factores más importantes fueron el sobrepeso y la obesidad. En los países de ingresos bajos y medios la proporción de cánceres de mama atribuibles a esos factores de riesgo fue de 18%, pero la falta de actividad física fue el factor determinante más importante (10%).<sup>5,11</sup>

Las evidencias muestran que el control del cáncer de mama depende de factores culturales, sociodemográficos y económicos, así como del acceso a los servicios de salud, ya que la detección oportuna es la pieza clave en la atención.

Los factores determinantes, como el hecho de no ser derechohabiente, pertenecer a un estrato socioeconómico bajo o tener nula o baja escolaridad, ponen en mayor desventaja a las mujeres para el acceso a los servicios de salud, de ahí que la NOM-041-SSA2-2011 Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, indica que las mujeres según su grupo etario deben ser objeto de acciones de prevención, sea de manera individual o con el apoyo de los servicios de salud.

#### **6.4 CONCEPTOS ACTUALES EN LA ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA. UTILIDAD Y LÍMITES DEL SISTEMA TNM .**

Desde el punto de vista médico estadificar equivale a clasificar la extensión y la gravedad de una enfermedad tumoral maligna. En el lenguaje oncológico es hablar un mismo idioma cuando se tiene un cúmulo de información sobre tumores de un mismo órgano; es comprender la situación del momento, reconocer un patrón similar de entendimiento, analizar una extensión semejante y esperar un posible juicio sobre el pronóstico.

En el momento del análisis se pueden encontrar diversas posibilidades sobre la existencia, la historia y la evolución del tumor. Estudiar un tumor es pensar en su nacimiento, sitio de instalación, velocidad de crecimiento, extensión local y regional, infiltración, difusión y metástasis, y ahora, desde el inicio del siglo XXI, el conocimiento de la biología molecular, la dependencia genética, el estudio del DNA, la relación y dependencia hormonal y la inmunohistogénesis.

La estadificación en Oncología se basa en el análisis del tamaño del tumor (T), la presencia o ausencia de ganglios linfáticos regionales palpables (N) y la existencia o no de metástasis distantes (M).

El conjunto de TNM es la base de la ecuación que en cada sistema de análisis, llámese piel, mama, colon, cérvix o cualquier otro, brinda siempre una orientación entre la idea de la presencia tumoral local, sus características, sus relaciones o su dimensión metastásica.

Aun más, la misma clasificación no permite llegar a sospechar de su existencia (T0) ante el hallazgo de un ganglio metastásico regional (N1) y la ausencia objetiva del tumor primario, tal vez por estar en un sitio desconocido o que por su tamaño o relación con el huésped no pueda ser localizado.

Algo de lo más importante en cuanto al cáncer es conocer la progresión del tumor desde que puede ser lento y tardar meses o años en evolucionar a un paso inmediato siguiente hasta encontrar una agresividad en los tumores de crecimiento rápido y que duplican su volumen en unas cuantas semanas.

Todos estamos conscientes de que la mayoría de los tumores crecen silenciosamente y que sólo un hallazgo fortuito o el despertar de sus síntomas nos hace notar su presencia. Cada tumor canceroso obedece a la ley del crecimiento perpetuo ante su descendencia y su muerte celular programada o apoptosis.

Mientras no exista un método que limite su existencia, su extirpación quirúrgica o muerte celular por radioterapia o quimioterapia, las células tumorales continúan en permanente evolución, multiplicando su estirpe y aumentando su sucesión.

Para conceptuar globalmente el problema del cáncer de mama se requiere un lenguaje común con el cual todo el mundo sepa de qué se trata, de qué se dispone y qué se está haciendo en cada uno de los casos, para así valorar con



objetividad el conjunto de datos que orienten al camino más adecuado.

En el estudio y el tratamiento del cáncer de mama la estadificación tiene implicaciones muy importantes tanto para decidir el tratamiento inicial como para juzgar el pronóstico. Es indispensable para valorar los diferentes tipos de tratamiento y comparar sus resultados, aun por grupos disímiles de cualquier país. En otros términos, equivale a hablar un idioma universal.

La clasificación más antigua que se conoce pertenece a Steinhil, quien la propuso en 1905 sobre la base de la evolución de la enfermedad: local, regional o diseminada.

En 1954 el Dr. Pierre Denoix, a través de la Unión Internacional de la Lucha Contra el Cáncer (UICC), popularizó el uso de las siglas TNM (T corresponde a las características del tumor primario, N a los ganglios linfáticos regionales, su participación y extensión, y M a las metástasis distantes). El *American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting* (AJCC) proporcionó la información más actualizada al respecto en 1978 y 1987, y sus más recientes revisiones en los años 2010, 2013 y 2014.<sup>18-20</sup> La estadificación propuesta por el Dr. Pierre Denoix fue aceptada en 1961, y desde entonces a la fecha ha tenido múltiples propuestas y rectificaciones, que responden a las mejorías clínico-patológicas y la investigación sobre el problema. Las últimas ediciones de la UICC incluyen la quinta en 1997, la séptima en 1999 y la octava en el 2008.<sup>21,22</sup>

La integración de la clasificación de TNM ha demostrado ser de importante valor. La comunicación entre los grupos, las conductas terapéuticas y sus resultados han proporcionado mejoras, las que valoradas en conjunto han permitido cambios básicos en su planteamiento y proyección.

Se acepta que la enfermedad pasa por una etapa inicial, local, que más tarde, al cabo de varias duplicaciones de la población celular, alcanza un límite suficiente para que se inicie el escape de esas células al torrente linfático o sanguíneo, o ambos, con lo que da inicio su diseminación. La primera etapa es variable en cada caso; se inicia cuando el crecimiento tumoral dentro de un canalículo o un lobulillo sobrepasa su capacidad de llenado y distensión, presentándose entonces un rompimiento de la pared o simplemente extravasación celular del continente, con lo que las células expulsadas inician un desarrollo extracapsular vecino o a distancia.

La primera etapa, o incipiente, abarca a todos los carcinomas *in situ*, ductales o lobulillares, para luego, en algún momento de su evolución natural, pasar a la etapa de invasión temprana local, que más adelante origina invariablemente la diseminación a distancia.<sup>23</sup>

Es indiscutible que la evolución natural del cáncer de mama conduce a la muerte si no se trata adecuadamente desde un principio. Es indudable también que

biológicamente hay tumores más agresivos que otros y que aun con el tratamiento adecuado progresan y en un tiempo perentorio manifiestan su actividad con extensión locorregional o metástasis a distancia. A ello obedece que la terapia química u hormonal adyuvante deba administrarse de manera temprana en el posoperatorio en casos que por sus manifestaciones histopatológicas o inmunohistoquímicas locorregionales así lo requieran.

Cada caso debe ser correctamente valorado desde el principio, para lo cual es indispensable contar con el interrogatorio y una adecuada exploración local y general de la paciente, así como los estudios de laboratorio y gabinete requeridos en estos casos.

La clasificación clínica debe ser empleada en toda circunstancia, aun cuando es indudable que es menos estricta que la clasificación patológica. Las medidas del tumor primario se basan en la medición exterior sobre la mama o sobre la imagen mastográfica, en contra de la medición histológica, que es directa.

La definición de la clasificación clínica incluye la inadecuada cuantificación de los ganglios axilares, ya que sólo pueden ser explorados aquellos accesibles a la palpación de la base de la axila, lo cual da lugar a una falla superior a 50%. Los estudios por linfocentelleografía, ultrasonido y resonancia magnética mejoran las cifras de falsos positivos y falsos negativos.

En la valoración previa a la clasificación de la etapa se debe aclarar la presencia o ausencia de metástasis distantes a través de estudios de extensión, incluyendo las micrometástasis a médula ósea, así como la precisa presencia de carcinomas con focos multicéntricos o bilaterales, que no entran en la clasificación directa del clásico TNM.<sup>24</sup> La clasificación como tal es de gran valor para orientar el tratamiento primario, pero son la valoración y la clasificación histopatológica, junto con el empleo de los marcadores tumorales, los que determinan la indicación de terapias futuras y suministran la pauta para la valoración del pronóstico. La clasificación TNM es estrictamente clínica y está sujeta a revisiones y modificaciones, como ha sucedido frecuentemente en los últimos años. Universalmente se acepta como la mejor, aunque adolece aún de defectos que seguramente se irán corrigiendo conforme pase el tiempo.

En el atlas TNM de la UICC<sup>24,25</sup> se menciona que la clasificación sólo se aplica a los carcinomas. En todos los casos debe existir la confirmación histológica de la enfermedad. En caso de múltiples tumores simultáneos en una mama se debe utilizar el T más elevado, pero cuando son bilaterales y simultáneos se deben clasificar en forma independiente.

En la valoración de los ganglios axilares regionales hay que notar que se trata exclusivamente de los correspondientes a la base de la región ipsilateral.

Los ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral a nivel de los espacios intercostales, al lado del esternón, por atrás de los cartílagos costales correspondientes, deben ser considerados en caso de su hallazgo centelleográfico

o por ultrasonido, con el mismo criterio con el que se juzguen los ganglios supraclaviculares, como metástasis distantes (N3).

Se ha analizado el hecho de que muchos tumores de mama son descubiertos en mastografías rutinarias o de escrutinio cuando aún son demasiado pequeños y son tratados exitosamente, unos con cirugía sola y otros, considerados de mayor agresividad, con otros tratamientos adyuvantes más especializados, por lo que además de su registro en el sistema TNM deben incluir observaciones histopatológicas e inmunohistoquímicas y, al igual que en otros tipos de cáncer, cambios en cuanto a su estadificación en busca de analizar no solamente la morfología, sino también sus características biomoleculares y genéticas.

Al mismo tiempo, el conocimiento de la graduación de las siglas TNM en cada caso brinda una visión del futuro de ese cáncer. Obviamente, cuanto más temprana sea la lesión, es decir, más cercana al punto cero, las perspectivas serán mejores; así, las de un T1N0M0 son superiores a las de un T3N2M1.

Estamos de acuerdo en que la T representa al tumor y se clasifica desde T0 hasta T4 de acuerdo con el tamaño en cada caso, siendo diferente en cada órgano de la economía (mama, tiroides, cérvix, etc.). La progresión numérica ascendente indicará un mayor tamaño en proporción de cada caso.

De la misma manera, los ganglios regionales (N), yugulares para tiroides, axilares para mama, mesentéricos para colon, mediastinales para pulmón, etc., marcan el grado de avance regional en cuanto a su diseminación linfática y la respuesta inmunitaria del huésped, y la M la presencia o ausencia de metástasis a distancia.

Cuanto mayor es la carga tumoral inicial y más tiempo ha transcurrido la respuesta será manifestada por un mayor número de ganglios afectados o de mayor tamaño y compromiso. Los ganglios linfáticos del primer relevo —la axila— tienen las características de todo ganglio tumoral, es decir, crecimiento lento y progresivo, tendencia a su adhesión vecina, poca o nula sensibilidad al dolor y consistencia sólida.

La visión de avance es determinada también en forma numérica con un N0 cuando la zona explorada de la axila no manifiesta presencia alguna de infarto ganglionar; N1, cuando aparece un pequeño ganglio regional con características tumorales propias; N2, ganglios diversos de mayor tamaño; y N3, en conglomerado, fijos, adheridos entre sí o a planos vecinos. En esta última situación la posibilidad de existir metástasis a distancia casi siempre está presente.<sup>26</sup>

Las metástasis distantes, fuera del área topográfica del tumor primario (M1), pueden ser linfáticas, como los ganglios axilares ipsilaterales o contralaterales en el caso de cánceres de mama, inguinales en el caso de un melanoma plantar, paracavales en el caso de un cáncer de sigmoides, etc., o bien por vía hematógica a los huesos, los pulmones, el hígado, el cerebro o cualquier otro sitio de la economía.

Por situaciones aún no bien conocidas cada tumor primario de un órgano determinado tiende a hacer metástasis en forma y sitios diferentes. Así, el cáncer de próstata va más directamente a los huesos de la columna; el de colon va directo a los ganglios vecinos primero y al hígado después; el de mama a los huesos de pelvis, el hígado y los pulmones, etc.

Los estudios de biología molecular, de inmunohistoquímica, el cultivo de tejidos y los estudios citogenéticos e inmunitarios han permitido conocer a fondo el comportamiento y la medición de la función celular, con lo que se crea una conciencia del problema del cáncer.

En años recientes la investigación, la genética, la proteómica y la biología molecular han permitido introducir en la profundidad del conocimiento cambios estructurales en la evolución del cáncer de mama, los cuales obedecen a alteraciones no bien conocidas.<sup>27</sup>

La biología molecular ha determinado varios casos de cáncer de mama: el luminal A y B, el triple negativo (que incluye el basal *like*) y el HER2. Aun en ellos se presentan ciertos cambios o diferenciaciones que obligan a permanecer a la expectativa de los cambios que se suceden cotidianamente y que con seguridad serán incluidos en las próximas revisiones.

Con todos los cambios se puede hacer una síntesis de los hallazgos que obliga a revisar y modificar algunos conceptos en la estadificación del cáncer de mama, a saber:<sup>28</sup>

- ▶ La presencia de ganglio centinela no modifica, al menos hasta el momento, la estadificación actual.
- ▶ Las micrometástasis que son distinguidas en los ganglios linfáticos axilares o en las células aisladas circulantes representan evidencia histológica de actividad tumoral.
- ▶ Los ganglios de la axila sin evidencia de tejido linfoide son considerados como nódulos positivos.
- ▶ La extensión tumoral extranodal, más allá de su localización, puede no ser significativa de diseminación general.
- ▶ La importancia de conocer la estirpe y los cambios del ganglio centinela para su complementación diagnóstica y orientación terapéutica.
- ▶ La mejor valoración del estado de avance tumoral es acorde al tamaño del tumor primario, el número de ganglios linfáticos metastásicos valorados por hematoxilina/eosina o por inmunohistoquímica, y la presencia o ausencia de metástasis a distancia.

- ▶ La cadena reversible de transcriptasa/polimerasa debe ser empleada para valorar los ganglios tumorales en positivos de los negativos.
- ▶ Las metástasis a los ganglios supraclaviculares son considerados ahora como N3 y no como M1.
- ▶ Los ganglios de la cadena mamaria interna con invasión microscópica detectados por disección de la cadena mamaria interna usando linfocentelleografía (no por estudios de imagen o examen clínico) son clasificados como N1.
- ▶ Los ganglios macroscópicos de la cadena mamaria interna detectados por imagen (no por linfocentelleografía) son clasificados como N2, en ausencia de metástasis a los ganglios linfáticos axilares o N3 si ocurren en su presencia.
- ▶ Esta clasificación clínica debe ser empleada en toda circunstancia, aun cuando es indudable que para fines de pronóstico es menos específica que la clasificación histológica a través de sus diversos grados de diferenciación celular y nuclear (G1 a G4).
- ▶ Las medidas del tumor primario se basan en la medición exterior aproximada o sobre la imagen captada con cualquier procedimiento imagenológico, en contra de la medición histológica, que es puntual y directa.

La deficiencia en la clasificación clínica incluye la inadecuada cuantificación de los ganglios regionales, ya que clínicamente no pueden ser valorados más que aquellos accesibles a la exploración de la zona linfoportadora vecina o según los hallazgos de la cirugía. Los estudios por linfocentelleografía, ultrasonido, tomografía o resonancia magnética pueden mejorar las cifras de falsos positivos o negativos en cualquiera de los casos.

La estadificación brinda una orientación de gran valor para indicar el tratamiento primario, pero deben ser la valoración y la clasificación histopatológica, junto con la valoración de los marcadores tumorales, las que determinen la indicación de terapias futuras y den la pauta para una mejor valoración del pronóstico.

La clasificación TNM, antes directamente clínica, ahora se encuentra ligada al estudio histopatológico y está sujeta a revisiones y modificaciones frecuentes.

Se acepta internacionalmente como la mejor y más útil, no obstante que estamos conscientes de que adolece de defectos que seguramente serán corregidos en revisiones futuras.

El sistema de TNM formulado recientemente por la AJCC agrupa a las pacientes

con base en su pronóstico. Así, las decisiones terapéuticas se formulan de acuerdo a la categoría del estadio clínico, según el tamaño del tumor, la presencia y el estado de los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, la edad de la paciente, el estado menstrual y la salud en general, y secundariamente de acuerdo con el estado de los niveles de receptores hormonales, tanto de estrógenos como de progesterona en el tejido tumoral, en forma predominante a la presencia del oncogén HER2/neu. (Figura 1)

## **6.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

### **6.6 TUMORES DE MAMA**

Desde el punto de vista histológico, la mama está compuesta por tejido epitelial, tejido conjuntivo y tejido adiposo. A partir de cualquiera de estos tres tejidos se puede originar un tumor. Sin embargo, es el tejido epitelial a partir del cual se originan la mayoría de las neoplasias, especialmente las malignas. El tejido epitelial se compone de la unidad ductolobulillar, de donde se originan el carcinoma ductal y el lobulillar.

Los criterios de diagnóstico histopatológico dependen de cada estirpe tumoral, por lo que es necesario conocer las variantes histológicas y así poder identificarlas y diagnosticarlas; sin embargo, si se desea conocer las características generales de los tumores malignos, particularmente los epiteliales, se pueden citar la celularidad, el pleomorfismo nuclear, la necrosis, el tipo de crecimiento y la invasión vascular/linfática.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los tumores de la mama se clasifican en ocho grupos: tumores epiteliales, lesiones mioepiteliales, tumores mesenquimatosos, tumores fibroepiteliales, tumores del pezón, linfomas, tumores metastásicos y tumores de la mama masculina.<sup>29</sup>

A continuación se describen las características del pronóstico de acuerdo a las variantes histológicas más comunes.

#### **6.6.1 CARCINOMA DUCTAL**

El carcinoma ductal invasor es el más frecuente de los tumores epiteliales malignos, que corresponde al grupo más amplio de los carcinomas invasores. Desde el punto de vista histopatológico, estos tumores se gradúan de acuerdo a tres criterios principales: formación tubular/ glandular, pleomorfismo nuclear y

conteo mitótico.

Muchos estudios han demostrado una asociación significativa entre el grado histológico del carcinoma de mama invasor y la sobrevida que confiere.<sup>30</sup> La determinación del grado histológico ha sido más objetiva con modificaciones del método de Patley y Scarff,<sup>31</sup> por parte de Bloom y Richardson<sup>32</sup> y recientemente por Elston y Ellis<sup>33</sup> (cuadro 13-1).

El carcinoma ductal invasor sin otra especificación ocupa la mayor parte de los casos, alrededor de 50 a 80%. El pronóstico es influido de forma importante por las variables clásicas, como el grado histológico, el tamaño del tumor, la metástasis a los ganglios linfáticos, la invasión vascular y los factores predictivos de respuesta terapéutica, como la positividad a receptores de estrógenos y HER2/neu. Aproximadamente de 70 a 80% de los carcinomas ductales son positivos a los receptores de estrógenos y entre 15 y 30% son positivos a HER2/neu.

### **6.6.2 CARCINOMA LOBULILLAR**

El carcinoma lobulillar invasor no forma estructuras lumbinales, sino que tiene como características principales la invasión estromal en filas indias e imágenes en tiro al blanco, y se compone de células habitualmente de tamaño pequeño con escasa a moderada cantidad de citoplasma con vacuolización y aspecto plasmocitoide. En algunos estudios se ha informado una menor frecuencia de metástasis axilares, en comparación con el carcinoma ductal invasor, con una diferencia que varía de 3 a 10%.<sup>34</sup> Se ha observado un patrón metastásico diferente con respecto al carcinoma ductal, con mayor frecuencia de metástasis a los huesos, el tracto gastrointestinal, el útero, las meninges y el ovario, así como el compromiso difuso de las serosas, mientras que las metástasis pulmonares son más frecuentes en el carcinoma ductal.<sup>35</sup> Algunos autores han encontrado un pronóstico favorable con respecto al carcinoma ductal; sin embargo, otros no han encontrado diferencia alguna e inclusive reportan un peor pronóstico.<sup>36</sup>

Existen algunos subtipos histológicos del carcinoma lobulillar invasor que se han relacionado con variación en el pronóstico; por ejemplo, la variante alveolar se considera como de grado bajo,<sup>37</sup> mientras que para la variante pleomórfica el pronóstico es más desfavorable.<sup>38</sup>

### **6.6.3 CARCINOMA TUBULAR**

El patrón histológico es de crecimiento difuso con la característica morfológica principal de formación de conductos de luces regulares revestidos por epitelio en monocapa con respuesta desmoplásica asociada. Esta variante histológica es trascendente, ya que tiene un pronóstico excelente.<sup>39</sup> La recurrencia es rara y ésta variante es considerada como candidata a tratamiento conservador, lo que hace que la radioterapia sea innecesaria. Las metástasis ganglionares son raras; cuando ocurren, habitualmente lo hacen en un solo ganglio linfático regional.

#### **6.6.4 CARCINOMA CRIBIFORME INVASOR**

El carcinoma cribiforme se dispone en nidos de células de tamaño mediano con escaso pleomorfismo y formación de luces de tamaños variables, lo que brinda un aspecto de múltiples espacios ovales en dichos nidos, que recuerdan una coladera. Es también de particular importancia el diagnóstico de esta variante, ya que, al igual que el carcinoma tubular, es de pronóstico favorable.<sup>40</sup> La supervivencia a 10 años es de 90 a 100%.<sup>41</sup> Sin embargo, este pronóstico varía si el componente cribiforme alterna con un componente habitual ductal, de tal forma que es de mejor pronóstico si es puro y, en el caso de un componente mixto, es de mejor pronóstico que el carcinoma ductal invasor habitual.

#### **6.6.5 CARCINOMA MEDULAR**

El carcinoma medular se caracteriza por células pleomórficas con disposición en láminas irregulares sin formación de conductos, escaso estroma y una respuesta linfoplasmocitaria intensa. Se ha reportado un mejor pronóstico con respecto al carcinoma ductal.<sup>42</sup> La supervivencia a 10 años varía de 50 a 90%.<sup>43</sup> Sin embargo, la presencia de metástasis en más de tres ganglios linfáticos regionales condiciona un peor pronóstico<sup>44</sup> o se equipara al carcinoma ductal. Por otra parte, un factor estadístico importante es que menos de 10% de los carcinomas medulares presentan metástasis ganglionares,<sup>45</sup> lo cual puede contribuir a su relativo pronóstico favorable.

#### **6.6.6 CARCINOMA MUCINOSO**

El carcinoma mucinoso está compuesto (como su nombre lo indica) por una gran cantidad de mucina en la matriz extracelular, lo que le da un aspecto de lagos de mucina, y en ella se agregan grupos pequeños de células neoplásicas con pleomorfismo leve. En general, los carcinomas mucinosos puros son de pronóstico favorable.<sup>46</sup>

La supervivencia a 10 años va de 80 a 100%.<sup>24</sup> Al igual que el carcinoma cribiforme, se puede presentar de forma mixta con zonas de carcinoma ductal habitual que condiciona un pronóstico menos favorable. A pesar del buen pronóstico, en casos de autopsia se han observado metástasis pulmonares, y otros autores han reportado infartos cerebrales por embolismo mucinoso.<sup>48</sup>

#### **6.6.7 TUMORES NEUROENDOCRINOS**

Los tumores neuroendocrinos de la mama presentan características histológicas similares a los que se presentan en el tracto digestivo y el pulmón; se disponen en patrones alveolares o áreas sólidas con tendencia a forma empalizadas periféricas. Igual que en otros órganos, el grado histológico es uno de los más importantes factores de pronóstico; 45% son bien diferenciados, 40% son moderadamente diferenciados y 15% son poco diferenciados. Los carcinomas



neuroendocrinos de células pequeñas son considerados como carcinomas indiferenciados.<sup>49</sup> La producción de mucina es un factor de pronóstico favorable. El pronóstico de los carcinomas de células pequeñas depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

#### **6.6.8 CARCINOMA PAPILAR INVASOR**

El patrón histológico corresponde a un conducto dilatado secundario a proliferación intraluminal de tallos fibrovasculares revestidos por células epiteliales neoplásicas cuboides con pleomorfismo; cuando invaden la pared lo hacen de forma habitual a la de un carcinoma ductal. Representa de 1 a 2% de todos los carcinomas de mama invasores, y se ha asociado con un relativo buen pronóstico.<sup>50</sup> Los datos acerca del pronóstico son pocos.<sup>51</sup>

#### **6.6.8 CARCINOMA MICROPAPILAR INVASOR**

Este tumor presenta agregados celulares con pleomorfismo leve en espacios estromales con retracción, lo que le confiere un aspecto vascular. Esta variante poco usual se correlaciona con invasión vascular y metástasis en los ganglios linfáticos regionales, y no representa cambios significativos en la sobrevida, en comparación con el carcinoma ductal habitual.<sup>52</sup>

#### **6.6.9 CARCINOMA APOCRINO**

Los carcinomas apocrinos están compuestos por células grandes y ovales, de citoplasma denso eosinófilo con núcleos ovales con cromatina vesicular y habitualmente positivos a GCDFG-15 y negativos a BCL2. El análisis de sobrevida de 72 casos de carcinoma ductal apocrino invasor comparado con carcinoma ductal habitual no muestra diferencias significativas.<sup>53</sup>

#### **6.6.10 CARCINOMAS METAPLÁSICOS**

Este término se aplica a adenocarcinomas con zonas dominantes de células fusiformes, epidermoides o con diferenciación mesenquimatosa.

La mayoría de los carcinomas metaplásicos epiteliales puros tienen un pronóstico excelente; sin embargo, se han reportado casos con un comportamiento agresivo;<sup>54</sup> pueden presentar recurrencia y se asocian a la resección completa o parcial del tumor.

Los carcinomas metaplásicos mixtos epiteliales/mesenquimatosos presentan datos variables. En los casos de metaplasia ósea o condroide la sobrevida varía de 28 a 68%<sup>55</sup> mientras que aquellos con células fusiformes o diferenciación epidermoide tienen 63% de sobrevida a cinco años.<sup>56</sup> Entre los metaplásicos epidermoides la variante acantolítica es la más agresiva.<sup>57</sup> Los carcinosarcomas son tumores sumamente agresivos. Algunos presentan metástasis con

componentes mixtos y otros lo hacen con diferenciación monofásica.

### **6.6.11 CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS RICO EN GLUCÓGENO**

El 90% de las células neoplásicas presentan citoplasma claro rico en glucógeno. Algunos informes muestran que este tumor es más agresivo, en comparación con el carcinoma ductal habitual,<sup>58</sup> y presenta una incidencia mayor de metástasis ganglionares regionales.<sup>59</sup>

### **6.7 FACTORES DE PRONÓSTICO HISTOPATOLÓGICOS**

Desde el punto de vista histopatológico, los factores de pronóstico más sobresalientes son invasión, tamaño, tipo histológico, grado histológico, tipos de márgenes, necrosis e invasión linfática.

La lesión de la membrana basal es un indicador de invasión estromal, lo cual puede ocurrir en forma de escasos grupos adyacentes a la lesión *in situ*, con lo que se considerará como microinvasión o bien invasión estromal extensa. La presencia de lesión *in situ*, es decir, intraductolobulillar sin lesiones de la membrana basal, es de mejor pronóstico y tiene una posibilidad de cura muy alta.

El tamaño se debe considerar a través del microscopio para dar la medida exacta. Para ello se debe considerar el componente invasor, ya que en algunos tumores puede haber coexistencia de lesiones *in situ* con focos de invasión; en dicho caso es necesario informar en el reporte el porcentaje de cada uno de ellos y la medida del componente invasor.

El tipo histológico es importante, ya que hay subtipos con mejor pronóstico, por ejemplo, el carcinoma tubular, el carcinoma cribiforme, el carcinoma medular, el carcinoma mucinoso, el carcinoma papilar y el carcinoma adenoideo quístico. El grado histológico se asigna de acuerdo a criterios del sistema Bloom-Richardson modificado de acuerdo a la modificación Nottingham.

Los márgenes en los carcinomas invasores habitualmente son de dos tipos: infiltrantes y empujantes. En el primero las células neoplásicas invaden en nidos, cordones o de forma suelta con prolongaciones variables hacia el estroma, lo cual le confiere un riesgo mayor de invasión vascular y permeación linfática. En cambio, los bordes empujantes son de límites precisos y le dan un aspecto expansivo a la lesión, con disminución del riesgo de permeación vascular.

La necrosis es de tipo coagulativo y representa una tasa de división celular elevada, que rebasa los requerimientos vasculares aportados en la lesión, por lo que es recomendable agregar la presencia o no de necrosis y, en caso de que exista, el porcentaje.

La permeación linfática se puede encontrar especialmente en los tumores con

bordes infiltrantes, por lo que es necesario ser paciente y cuidadoso en la evaluación mediante hematoxilina y eosina, ya que el estroma puede presentar artificios que lo retraen y darle un aspecto de permeación vascular.

## **6.8 INMUNOHISTOQUÍMICA**

La inmunohistoquímica se utiliza con fines diagnósticos para subclasificar biológicamente los tumores de mama, especialmente los epiteliales ductales y lobulillares. A pesar de que en la actualidad se cuenta con herramientas como la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) o la hibridación *in situ* cromogénica (CISH), la inmunohistoquímica es una herramienta muy utilizada en la mayoría de los laboratorios de patología.

Los marcadores que con mayor frecuencia se utilizan son los receptores de estrógenos, progesterona y HER2/neu. La expresión de estos marcadores es de predicción a la respuesta a la quimioterapia y en el caso de HER2/neu a la posibilidad terapéutica a trastuzumab.

La forma de evaluar estos marcadores es mediante porcentajes; es decir, es necesario informar el porcentaje de ellas que son positivas a estos marcadores. Por otra parte, la intensidad de la reacción habitualmente se informa en cruces, con las que se clasifica la inmunorreacción como débil (+), moderada (++) o intensa (+++)

Los receptores de estrógenos y progesterona se ubican en el núcleo, por lo que la inmunorreacción debe ser interpretada como positiva en dicha localización.

El HER2/neu es una proteína transmembrana con actividad intrínseca tirosinasa, por lo que la expresión de este marcador es membranar. Es importante la valoración de la intensidad de este marcador, ya que en casos de intensidad moderada (++) se considera equivoco o indeterminado y amerita un estudio adicional que demuestre la expresión de esta proteína; para ello se requerirá emplear FISH o CISH. Si se requiere FISH será necesario haberlo previsto desde la obtención de la muestra, ya que es necesario tejido en congelación para llevar a cabo esta prueba diagnóstica. La CISH es de mucha utilidad, ya que se puede realizar en tejido procesado en parafina y ser evaluado en distintos tiempos.

## **6.9 PERFIL MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA Y SU IMPACTO EN LA DECISIÓN TERAPÉUTICA.**

Los tumores esporádicos, que representan la mayor parte de todos los cánceres humanos, surgen de la adquisición de alteraciones somáticas, genéticas y epigenéticas que producen cambios en la secuencia del gen, la estructura, el

número de copias y la expresión. En la última década la disponibilidad de un mapa completo basado en la secuencia del genoma humano, junto con los avances tecnológicos significativos, ha revolucionado la búsqueda de alteraciones somáticas en los genomas tumorales.

Históricamente el cáncer de mama fue la primera enfermedad maligna representada por tumores sólidos para la cual se introdujo la determinación de los factores moleculares relacionados con el tratamiento, en particular el análisis de la expresión del receptor hormonal para la terapia endocrina y el receptor del factor de crecimiento epidermal humano (HER2) para el tratamiento dirigido con anticuerpos específicos, tales como trastuzumab y otros anticuerpos monoclonales, que tienen un impacto inmediato en las decisiones de tratamiento sistémico en el marco (neo) adyuvante. Por otro lado, la indicación para la quimioterapia se ha basado tradicionalmente en factores de pronóstico, tales como la histopatología, el estadio (p) TNM y las características clínicas del tumor, así como también los enfoques combinados, las puntuaciones de pronóstico y los algoritmos clínicos.

En repetidas ocasiones se ha demostrado que estos enfoques basados en el pronóstico conducen a un exceso de tratamiento de las pacientes y aproximadamente 85% de ellas no se benefician de la quimioterapia citotóxica (neo)adyuvante relacionada con la supervivencia específica del cáncer de mama a 10 años. Cerca de 20% de las pacientes mueren de cáncer de mama dentro de los ocho años, a pesar de que actualmente hay quimioterapias citotóxicas adyuvantes disponibles.<sup>92</sup> Por lo tanto, los criterios de pronóstico y de predicción clásicos no son lo suficientemente específicos para la toma de decisiones con respecto a la quimioterapia adyuvante. En la última década ha surgido un nuevo enfoque conceptual de la biología molecular del cáncer de mama, el cual proporciona una nueva esperanza y una mejor comprensión de la biología de la enfermedad para una mejor guía de la terapia.

En concreto, la promesa de la biología molecular del cáncer de mama es proporcionar información más detallada y específica acerca de las propiedades de los tumores relacionados con el tratamiento, que en última instancia conduce a un tratamiento individualizado o más preciso del cáncer de mama.

Hoy en día sólo se ha comenzado a entender por qué un tipo cáncer de mama determinado se está comportando y está respondiendo a la terapia de un modo determinado. Existen una serie de pruebas moleculares disponibles en el mercado, es decir, ensayos de expresión génica, que se han diseñado para proporcionar una mejor orientación a las decisiones de la quimioterapia (neo)adyuvante que apoyan los parámetros clínico-patológicos.

El avance de las tecnologías de análisis genómico ha permitido identificar marcadores moleculares para una mejor predicción del riesgo y evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes afectadas. Las pruebas que evalúan perfiles de expresión como herramientas de predicción de riesgo se utilizan ya en la

práctica clínica con buenos resultados.

Ésta información de pronóstico, por ejemplo el riesgo de recurrencia a 10 años de una paciente en particular, se utiliza para estimar la magnitud global de reducción del riesgo obtenido con quimioterapia citotóxica adyuvante o con terapia endocrina, o con ambas. Sin embargo, la estimación del pronóstico hecha usando nada más las características clinicopatológicas actuales del cáncer de mama puede hacer que algunas mujeres sean sobretratadas con quimioterapia, en especial las que tienen tumores con receptores hormonales positivos y HER2 negativo.

En un estudio realizado en el Grupo de Estudio en Cáncer de Mama y Colorrectal de Austria (ABCSSG-12) se instauró un programa de manejo de terapia endócrina adyuvante sin quimioterapia como método inicial en pacientes con cáncer de mama positivo a receptores hormonales (30% con enfermedad con ganglios positivos) con resultados de una supervivida a 7 años de hasta 95%.

Muchas de esas mujeres, sobre todo en EUA, hubiesen sido tratadas con quimioterapia con base en las características clinicopatológicas estándar, debido a que el estatus ganglionar es el principal factor para decidir el uso de quimioterapia citotóxica —criterio <sup>61,62</sup> que origina el sobretratamiento de muchas pacientes con cáncer de mama.

Los estudios genómicos ofrecen un nuevo método para predecir el pronóstico de una paciente individual mediante la interpretación del patrón de un panel de genes específicos relacionados con el tumor. La transcripción de un grupo específico de genes se utiliza como un marcador sustituto para el potencial metastásico. El patrón específico de genes y los niveles del umbral de expresión de genes específicos pueden identificar los tumores con una biología más agresiva, con lo que se logra cuantificar el riesgo de recurrencia con mayor precisión que con el método tradicional.

## **6.10 SUBTIPOS ESPECÍFICOS DE CÁNCER DE MAMA**

El cáncer de mama es un grupo heterogéneo de entidades patológicas. Se descubrieron tres subtipos de tumores de mama con diferentes comportamientos biológicos usando las técnicas tradicionales de inmunohistoquímica (IHQ): cáncer de mama positivo a receptores hormonales, triple negativo y HER2-neu positivo y triple positivo. Todos estos subtipos <sup>61,63-66</sup> tienen historias naturales distintas, por lo que requieren manejos diferentes.

Además, la expresión del receptor de estrógenos y progesterona (RE/RP) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se utiliza como marcador de pronóstico, pero, más importante, como marcadores de predicción para identificar a los subgrupos de pacientes que tienen grandes posibilidades de beneficiarse con los tratamientos dirigidos contra estrógenos o contra HER2.

Uno de los usos más importantes de estos datos radica en la estimación del pronóstico de las pacientes estimar con mayor precisión el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana y elegir a aquellas que pudieran beneficiarse más con la quimioterapia citotóxica.

El perfil de expresión de todo el genoma y el agrupamiento jerárquico han permitido hoy en día identificar otros subtipos. Aunque controversial, ahora se sabe que el cáncer de mama comprende al menos siete subtipos biológicos distintos.<sup>63</sup> Ellos son luminal A, luminal B, luminal C, enriquecido con HER2, parecido al basal, bajo en claudina y parecido a la mama normal.<sup>67</sup> En la literatura están descritas las características e historias naturales distintivas de estas entidades del cáncer de mama.<sup>67</sup>

El cáncer de mama parecido al luminal obtiene su nombre por la similitud con el perfil de expresión del epitelio mamario luminal normal. Se sabe que los tumores de mama clasificados como luminal A tienen sobre-expresión de genes regulados por receptores de estrógenos (RE), subexpresión de un grupo de genes de HER2 y subexpresión de genes relacionados con la proliferación. Alrededor de 40% de todos los cánceres de mama se clasifican como luminal A y tienen un pronóstico más bien favorable.<sup>68-70</sup>

Los tumores mamarios luminal B tienen una expresión muy baja de genes relacionados con los RE, expresión variable de un grupo de genes de HER2 y una relativa mayor expresión de genes relacionados con la proliferación. Representan alrededor de 30% de los cánceres de mama. También se ha demostrado que los tumores luminal B tienen inestabilidad genómica y albergan mutaciones en *TP53*. Los tumores luminal B se acompañan de un relativo mayor riesgo de recaída. Se sabe que los tumores luminal A y B son mucho menos sensibles a la quimioterapia citotóxica, como han evidenciado las tasas bajas de respuesta completa patológica luego de quimioterapia sistémica neoadyuvante.<sup>71-73</sup> El subtipo luminal B es menos común que el luminal A y tiene un mal pronóstico.<sup>63</sup>

El subtipo luminal C intrínseco se distingue de los subtipos luminal A y B por una elevada expresión de un grupo diferente de genes, cuya función aún se desconoce. Este acúmulo de genes se encuentra sobreexpresado en los subtipos parecidos al basal y al enriquecido con HER2.

El cáncer de mama enriquecido con HER2 representa de 20 a 30% de todos los tumores de la mama. Se caracteriza por una elevada expresión de genes de proliferación HER2/neu y baja expresión de acúmulos luminales.<sup>74</sup> Los tumores enriquecidos con HER2 suelen ser positivos a HER2 y negativos a RE/RP, pero no

siempre. Desde el punto de vista clínico, tienen un mal pronóstico, en comparación con los tumores luminal A.<sup>65</sup>

El subtipo del cáncer de mama parecido al basal representa 15% de los tumores mamarios ductales invasores. Su nombre procede de patrones compartidos de expresión de genes con células epiteliales basales normales. La característica acumulación de expresión de genes de las células epiteliales basales incluyen queratina 5, 6 y 17, integrina-β4, laminina, proteína y proteína de unión a ácidos grasos.<sup>63,74</sup> Con frecuencia estos tumores son negativos para RE, negativos para RP, negativos para HER2, positivos para CK5/6 y positivos para el RFCE (HER1) por inmunohistoquímica.<sup>75</sup> Se les considera negativos para RE/RP y HER2/neu (“triple negativos”) por la baja expresión de acúmulos de genes luminales y de HER2. Sin embargo, el cáncer de mama triple negativo (TN) y el basal no son sinónimos. El TN representa un grupo más heterogéneo de enfermedades que el cáncer de mama parecido al basal. Hasta 30% de los tumores TN no son parecidos al basal.<sup>76</sup> El subtipo basal también se caracteriza por una elevada frecuencia relativa de mutaciones en BRCA1 (gen de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 1), inestabilidad genómica aumentada, elevada expresión de acúmulos de genes de proliferación y alto grado histológico.<sup>77</sup>

El recién identificado subtipo de cáncer de mama bajo en claudina se identifica por sobreexpresión de genes relacionados con la transición epitelial a mesenquimatoso (TEM). La mayor parte de los tumores mamarios bajos en claudina no tiene expresión de marcadores luminales para la diferenciación y son negativos para HER2/neu y receptores hormonales por IHQ; con frecuencia muestran diferenciación metaplásica y medular, y a menudo son parte del subgrupo intrínseco basal.<sup>78</sup>

## 6.11 PERFIL DE LA EXPRESIÓN DE GENES EN EL CÁNCER DE MAMA.

El perfil de expresión de genes es una tecnología relativamente nueva que identifica a los genes cuya actividad puede ser usada como firma molecular para predecir el pronóstico y servir de guía al tratamiento.<sup>63,78</sup> En el comercio se dispone de tres pruebas genómicas para usar en el cáncer de mama en etapa temprana: Oncotype DXR, MammaPrint y PAM50 (el PAM50 no está disponible en el comercio en EUA pero sí en Europa). Las tres pruebas proporcionan una evaluación del riesgo total de recurrencia del cáncer de mama, aunque tienen diferencias importantes entre sí. En un sentido, estas tres pruebas genómicas son biomarcadores de pronóstico, en virtud de que brindan un riesgo estimado de recurrencia e información de pronóstico independiente de la obtenida con los factores clínicos y patológicos estándar. (Cuadro 14-6)

Los términos “pronóstico” y “predictivo” con frecuencia se usan de manera indistinta; sin embargo, tienen distinciones importantes. En general, un biomarcador **predictivo** identifica a las pacientes que se pudieran beneficiar de

una intervención específica. Un biomarcador **pronóstico** brinda información sobre el desenlace probable de la enfermedad independiente del tratamiento.

Las tres pruebas de biomarcadores genómicos disponibles en la actualidad no “predicen” el beneficio de la quimioterapia porque ninguna de estas pruebas estuvo diseñada específicamente para predecir qué subgrupo de pacientes se beneficiaría de la misma.

## 6.12 MAMMAPRINT

Es un perfil de expresión de 70 genes que en un principio se desarrolló a partir de arreglos de expresión en todo el genoma de muestras de cáncer de mama. Es un marcador de pronóstico independiente de los factores clínicos y patológicos convencionales, como tamaño del tumor, estatus de los receptores hormonales y estatus de HER2. MammaPrint fue autorizado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para usarse en el año 2007 y es la única prueba genómica para cáncer de mama aprobada a la fecha por la FDA.

Las funciones biológicas de los 70 genes de la firma de MammaPrint se relacionan con los pasos esenciales necesarios para la progresión del tumor y las metástasis. Reflejan las características malignas adquiridas de una célula cancerosa junto con la progresión del tumor y las actividades biológicas de las metástasis.<sup>79</sup> Una de las características más importantes del estudio, es que se diseñó con base en los niveles totales de expresión de los genes para dividir a las pacientes en grupos de riesgo bajo y alto, lo que corresponde a tasas de supervivencia a 10 años libre de metástasis a distancia > 90 o < 90%, respectivamente.

La prueba MammaPrint fue validada por primera vez en una serie de 295 tumores de mama invasores consecutivos de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana que eran parte de un banco de tumores en el Instituto del Cáncer de Holanda (NKI). Se encontró que el perfil de 70 genes era un fuerte factor de predicción independiente del desenlace clínico; asimismo, fue agregado al poder de predicción de los parámetros clinicopatológicos estándar.<sup>80</sup>

MammaPrint demostró un alto valor predictivo negativo para recurrencia a distancia luego de tratamiento adyuvante (tanto endocrino como con quimioterapia) en 100 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama tratadas en el Hospital General de Massachusetts.<sup>81</sup> En esta población de pacientes la firma de 70 genes identificó correctamente a 100% de las mujeres con riesgo bajo de metástasis a distancia a cinco años.<sup>81</sup> Un trabajo adicional reveló que MammaPrint tiene un fuerte valor pronóstico en pacientes con hasta tres ganglios linfáticos positivos.<sup>82</sup> La supervivencia a 10 años libre de metástasis a distancia fue de 91% para el grupo con firma de buen pronóstico (99 pacientes) y de 76% en el grupo con firma de mal pronóstico (142 pacientes). Otro trabajo hecho por Mook y col.<sup>45</sup>



demostró que MammaPrint puede elegir con precisión a las mujeres posmenopáusicas con riesgo bajo de morir por cáncer de mama en los primeros cinco años del diagnóstico y que se puede usar en la clínica para identificar a las mujeres posmenopáusicas que se beneficiarán más con la quimioterapia adyuvante.<sup>83</sup>

La prueba MammaPrint es efectiva para clasificar a las pacientes con riesgo bajo (< 10%) o alto de presentar metástasis a distancia. Las razones de riesgo correspondientes para las metástasis a distancia, ajustadas para el riesgo clínico en pacientes con tumores de alto riesgo por MammaPrint en los primeros cinco años luego del tratamiento curativo, variaron de 4.5 a 4.7.<sup>84</sup> Es importante notar que es en esos mismos años en los que la quimioterapia ejerce su máximo efecto benéfico.<sup>85</sup> Las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante mostraron con toda claridad un riesgo más bajo de recurrencia que las no tratadas en este mismo periodo de cinco años.

El valor predictivo de MammaPrint para el beneficio de la quimioterapia añadida a la terapia endocrina ha sido analizado en series de estudios agrupados. En uno de ellos, con 541 pacientes que recibieron terapia endocrina ( $n = 315$ ) o quimioterapia seguida de terapia endocrina ( $n = 226$ ), se determinó una supervivencia a cinco años libre de enfermedad a distancia para los grupos de riesgo alto y bajo por MammaPrint. En las pacientes de bajo riesgo según MammaPrint la supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) fue de 93% para las pacientes que recibieron terapia endocrina sola, en comparación con 99% de quienes recibieron quimioterapia más terapia endocrina. La SLED en las pacientes de alto riesgo por MammaPrint que recibieron terapia endocrina vs. terapia endocrina más quimioterapia fue de 76 vs. 88%.

También se ha explorado el valor predictivo de MammaPrint en situación de neoadyuvancia. En un estudio de 167 pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante, 144 (86%) tuvieron tumores caracterizados como de alto riesgo y 23 (14%) tumores de riesgo bajo. Ninguna de las pacientes con tumor de bajo riesgo logró una respuesta patológica completa (RpC) de 0/23 vs. 29/144 (20%) con tumores de alto riesgo en quienes sí se logró una RpC ( $P = 0.015$ ).<sup>86</sup> Estos resultados indican que los tumores con buenas firmas de pronóstico (grupo de bajo riesgo) tienen pocas posibilidades de responder a la quimioterapia, en tanto que los tumores con firma de mal pronóstico (grupo de alto riesgo) son más sensibles a la quimioterapia.<sup>86</sup>

El estudio Pronósticos de Microarreglos en el Cáncer de Mama (RASTER) evaluó el impacto de MammaPrint como ayuda para las decisiones de tratamiento adyuvante. En este estudio prospectivo se reclutaron 427 mujeres con cáncer de mama primario entre los años 2004 y 2006. Se alentó a los médicos a que usaran quimioterapia con base en los puntajes de MammaPrint. Las pacientes no fueron aleatorizadas. Se encontró que la información de pronóstico que proporcionó

MammaPrint tuvo un impacto importante que llevó a un cambio en cuanto a las decisiones de tratamiento adyuvante en 20% de las pacientes.<sup>87</sup> En total, 51% de las pacientes tuvieron tumores de riesgo bajo, a diferencia de la estimación hecha con Adjuvant! OnLine, que fue de sólo 31%. La tasa de SLED a cinco años fue de 96.1% para las pacientes de riesgo bajo y de 89.8% para las de alto riesgo. La mayoría de las pacientes de alto riesgo (85%) recibieron quimioterapia.<sup>88</sup> El estudio RASTER fue el primero en presentar datos prospectivos de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, cuya decisión terapéutica se tomó en el contexto de los puntajes disponibles con MammaPrint.

Con los análisis de expresión de los genes pueden desarrollarse otros perfiles y leerse en el tejido sometido para la clasificación original. Por ejemplo, el tejido sometido para los análisis en MammaPrint también puede usarse para determinar otros perfiles de genes, como Blueprint, que es un perfil de subtipos moleculares que determina los niveles de mRNA de 80 genes para una mejor discriminación entre los tres distintos subtipos moleculares (tipo basal, tipo luminal y tipo HER2). Combinar MammaPrint con Blueprint permite estratificar a las pacientes en los siguientes subgrupos: tipo luminal de bajo riesgo por MammaPrint (similar al luminal A), tipo luminal de alto riesgo por MammaPrint (similar al luminal B), tipo HER2 y tipo basal. Se han efectuado varios estudios para medir la sensibilidad a la quimioterapia por RpC en pacientes clasificadas por subgrupos moleculares mediante MammaPrint y Blueprint. Los resultados se muestran en el <sup>86,89-90</sup> cuadro 16-2, que es un resumen de tres estudios independientes que utilizaron perfiles moleculares (MammaPrint y Blueprint<sup>91</sup>) (Figura 2-3) como marcadores de predicción de la sensibilidad a la quimioterapia: cada estudio da la tasa de RpC en la población total de pacientes en cada subtipo intrínseco. Como resumen de los tres estudios se da un porcentaje de cada subtipo de todas las pacientes reclutadas en estos tres estudios como un total. Los subtipos luminales tienen, con toda claridad, menos sensibilidad a la quimioterapia que los subtipos HER2 y los basales, como se muestra en la RpC como criterio de valoración primario.

Aunque no se cuenta con una prueba estándar y ninguna de las tecnologías se ha aceptado de manera uniforme, muchos clínicos han aceptado las pruebas de genes múltiples porque son un instrumento efectivo para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana.

## 7. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Se realizó la recolección de datos en el archivo clínico del Centro de estudios mastológicos SA. de CV. el cual ofrece la opción de realizar el estudio genómico MammaPrint. El período de recolección comprende a pacientes las cuales se realizaron el estudio desde agosto del año 2011 hasta febrero 2015, al que se le dará seguimiento por 10 años, con intervalos de revisión cada 5 años (período mínimo para valoración de supervivencia libre de enfermedad)

Se localizaron y cotejaron 30 expedientes los cuales presentaban los requisitos mencionados en las variables; es decir; presentar diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano (I o II), tamaño tumoral menor a 5 cm y sin afectación ganglionar.

De los 30 expedientes considerados, se descartaron 4 al no contar con resultados del estudio al momento de la recolección de datos.

Las edades corresponden de 38 a 78 años de edad, con una media de 54 años.

En lo referente al tipo histológico se encontraron 5 variantes: Ductal infiltrante, Lobulillar infiltrante, Canalicular, Ductal metastásico y uno mixto (lobulillar 70% ductal 30%)

(Gráfica 1)

Tipo Histológico	Número de casos	Porcentaje
Ductal Infiltrante	13	50 %
Lobulillar Infiltrante	10	38 %
Lobulillar Ductal	1	4 %
Canalicular	1	4%
Mixto	1	4 %

Se encontraron 4 subtipos biológicos Luminal A, Luminal B, Basal y ERB2 , siendo el luminal A el más común.

Subtipo biológico	Número de casos	Porcentaje
Luminal A	16	62 %
Luminal B	4	19 %
Basal	5	15 %
ERB2	1	4 %

(Gráfica 2)

Hubieron discrepancias en resultados de marcadores HER2 obtenidos por Inmunohistoquímica en comparación con los obtenidos por MammaPrint en 8 expedientes

Edad	IHQ	Mammaprint	Tipo Histológico	Subtipo	Tratamiento
44	E + P + HER2-	E+P+ HER2 +	Ductal infiltrante	Luminal A	Exemestano
52	E+ P+ HER2 +	E+P+ HER2 -	Lobulillar Infiltrante	Luminal A	Exemestano
62	E+ P+ HER2+	E+P+ HER2 -	Ductal infiltrante	Luminal A	No
50	E- P- HER2 +	E- P- HER2 -	Ductal infiltrante	Basal	Quimioterapia
45	E+P+ HER2 +	E+P+ HER2 -	Lobulillar Infiltrante	Luminal A	Quimioterapia
52	E+P+ HER2+	E+P+ HER2-	Ductal infiltrante	Luminal A	Anastrozol
61	E+P- HER2+	E+P+ HER2-	Lobulillar Infiltrante	Luminal A	Anastrozol
63	E+P- HER2+	E+P- HER2-	Ductal infiltrante	Luminal B	Quimioterapia

Se identificaron 10 casos considerados de alto riesgo, de subtipo Luminal, Basal y ERB2 siendo el más común el tipo Basal.

Tipo Histológico	Subtipo biológico (MammaPrint/blueprint)	Tratamiento
Lobulillar Infiltrante	Basal AR	Quimioterapia
Ductal Infiltrante	Basal AR	Quimioterapia
Ductal Metastásico	Basal AR	Quimioterapia + Tamoxifeno
Ductal Infiltrante	Basal AR	Quimioterapia
Ductal Infiltrante	HER2 AR	Quimioterapia + Trastuzumab
Ductal Infiltrante	Luminal (B) AR	Quimioterapia + Tamoxifeno
Lobulillar Infiltrante	Luminal (B) AR	Quimioterapia
Ductal Infiltrante	Luminal (B) AR	Quimioterapia + Tamoxifeno
Ductal Infiltrante	Luminal (B) AR	Quimioterapia

Cabe mencionar que el subtipo biológico obtenido por la combinación de MammaPrint/BluePrint fue un factor indispensable para la instauración de tratamiento adyuvante con quimioterapia, el cual se implementó independientemente de su tipo biológico y en base a las recomendaciones proporcionadas por el estudio genómico evaluando el riesgo de recurrencia con y sin tratamiento adyuvante.

Hasta ahora del total de pacientes comprendidas en el estudio no se han encontrado datos de recidiva.

## **8. DISCUSIÓN**

Aunque la muestra es pequeña, representa una experiencia enriquecedora e incrementa la efectividad de tratamiento así como mejora de calidad de vida de nuestras pacientes.

La determinación de las características genéticas y sus alteraciones en el cáncer de mama, es de fundamental importancia para una mejor identificación del riesgo, así como una mejor selección de los tratamientos. Es de particular interés de acuerdo a los criterios tradicionales de buen pronóstico, a saber, la presencia de RE positivos, ganglios negativos y el tamaño del tumor, estos pacientes no hubiesen necesitado ningún tratamiento de quimioterapia. Sin embargo, si el resultado del MammaPrint los ubica dentro del grupo de alto riesgo, en consecuencia deberán recibir quimioterapia, en base al riesgo de recurrencia siendo este el principal beneficio en la utilización de ésta firma genómica.

## **9. CONCLUSIÓN**

Tomando en cuenta que se trata de un estudio prospectivo, el cual llegará a sus conclusiones finales en su respectivo tiempo, se demuestra la utilidad del estudio genómico para la detección de los subtipos de alto riesgo y la subsecuente instauración de tratamiento adyuvante personalizado, así como el cálculo de recurrencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano.

Hasta el momento, no se han presentado casos de recurrencia en las pacientes estudiadas.

Por lo tanto se concluye que MammaPrint es un estudio eficaz para evaluar riesgo/recurrencia de cáncer de mama en etapa temprana, así como para proporcionar información esencial del tipo/subtipo específico de cáncer al que se enfrenta el oncólogo siendo así una herramienta de vital importancia para decidir administrar o no quimioterapia adyuvante a un paciente en concreto, evitar tratamientos no efectivos, mejorar la calidad de vida y ahorrar costos, abriendo la puerta a la medicina personalizada impactando directamente en la disminución de la tasa de mortalidad de una enfermedad tan letal.

## 10. ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

<b>Cuadro 1-1. Calidad de la información de las tablas y figuras de la IARC/GLOBOCAN E1 México</b>	
<b>Incidencia</b>	<b>Mortalidad:</b> las estadísticas nacionales son recolectadas y están disponibles en los países de la Organización Mundial de la Salud con registro vital
A: alta calidad* datos nacionales o datos regionales de alta calidad (cobertura mayor de 50%)	1. Alta calidad* registro vital completo
B: alta calidad* regional (cobertura entre 10 y 50%)	2. Mediana calidad* registro vital completo
C: alta calidad* regional (cobertura menor de 10%)	3. Baja calidad* registro vital completo
D: datos nacionales (tasas)	4. Incompleta o registro vital simple
E: datos regionales (tasas)	5. Otras fuentes (registro de tumores, autopsias, etc.)
F: datos de frecuencia	6. Sin datos
G: sin datos	
<b>Fuente de datos y métodos-índice de calidad (E1)</b>	
<b>Incidencia</b>	
Fuente: datos regionales (tasas)	
Método: estimado de los datos de mortalidad nacional, usando modelos de supervivencia	
<b>Mortalidad</b>	
Fuente: registro vital completo de alta calidad	
Método: proyección de tasas 2012	
<b>Prevalencia</b>	
La prevalencia se estima de la incidencia estimada y de promedios regionales de grupos de supervivencia	
La prevalencia se estima a partir de las estimaciones de incidencia y promedio regional de la supervivencia observada en el grupo de cáncer y la edad	
Fuente: GLOBOCAN, 2012.	

<b>Cuadro 13-1. Método semicuantitativo para evaluar el grado histológico en el carcinoma ductal de mama</b>	
<b>Característica</b>	<b>Puntaje</b>
<b>Formación glandular y tubular:</b>	
En la mayoría del tumor (> 75%)	1
Moderada (10 a 75%)	2
Escasa (< 10%)	3
<b>Pleomorfismo nuclear:</b>	
Células con núcleos pequeños, regulares y uniformes	1
Moderada variabilidad y aumento de tamaño	2
Variación importante	3
<b>Conteo mitótico (para un objetivo de 40X con una superficie de 152 mm<sup>2</sup>):</b>	
De 0 a 5 mitosis en 10 campos	1
De 6 a 10 mitosis en 10 campos	2
Más de 10 mitosis en 10 campos	3

**Cuadro 14-6. Principales perfiles genéticos de cáncer de mama con aplicación clínica**

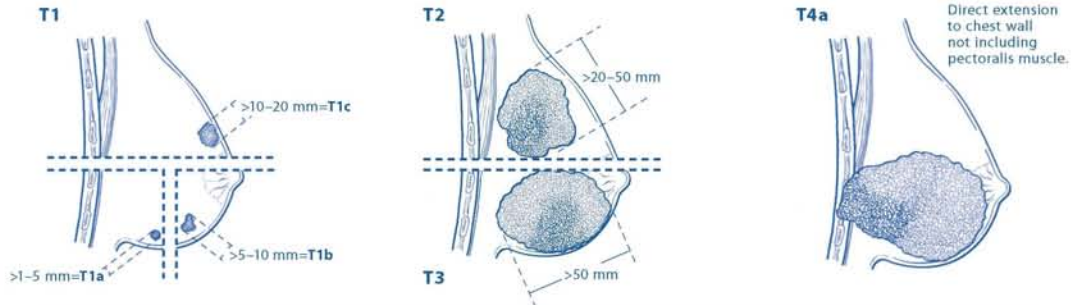
Nombre del perfil	Tipo de muestra	Técnica empleada	Resultado/implicación clínica
MammaPrint® (aprobado por la FDA)	Muestra de tejido fresca y conservada en congelación para su envío inmediato	Microarreglos de expresión (perfil 70 genes)	Dos categorías de tumores, con diferente riesgo de desarrollar metástasis en 10 años <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores de bajo riesgo (13%)</li> <li>• Tumores de alto riesgo (54%)</li> </ul>
Oncotype DX	Muestra fresca congelada o TAFP	qRT-PCR (21 genes)	Puntuación de recurrencia (0 a 100). Predice el riesgo de recurrencia a distancia a 10 años en pacientes con RH+ y ganglios negativos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo (menor de 18)</li> <li>• Intermedio (18 a 31)</li> <li>• Alto (<math>\geq</math> 31)</li> </ul>
PAM50	Muestra fresca congelada o TAFP	qRT-PCR (55 genes)	Riesgo de recurrencia continuo
Theros-Breast Cancer Gene Expression Assay	Muestra fresca congelada o TAFP	qRT-PCR (3 genes)	El ratio entre HOXB13:IL17R estratifica a los pacientes con RE positivas en alto o bajo riesgo de recurrencia. Asimismo, predice el beneficio de la terapia endocrina
MapQuant Dx	Muestra fresca congelada o TAFP	qRT-PCR (8 genes)	Índice del Grado Genómico Divide a los tumores en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• De bajo grado</li> <li>• De alto grado</li> </ul>
Mammostrat	Muestra fresca congelada o TAFP	IHQ (5 proteínas)	Clasifica a los tumores en alto, moderado o bajo riesgo de recurrencia, posterior al tratamiento con tamoxifeno

FDA: Food and Drug Administration.



# Breast Cancer Staging

7th EDITION



## Primary Tumor (T)

- TX** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ
- Tis (DCIS)** Ductal carcinoma in situ
- Tis (LCIS)** Lobular carcinoma in situ
- Tis (Paget's)** Paget's disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget's disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget's disease should still be noted

- T1** Tumor  $\leq 20$  mm in greatest dimension
- T1mi** Tumor  $\leq 1$  mm in greatest dimension
- T1a** Tumor  $> 1$  mm but  $\leq 5$  mm in greatest dimension
- T1b** Tumor  $> 5$  mm but  $\leq 10$  mm in greatest dimension
- T1c** Tumor  $> 10$  mm but  $\leq 20$  mm in greatest dimension
- T2** Tumor  $> 20$  mm but  $\leq 50$  mm in greatest dimension
- T3** Tumor  $> 50$  mm in greatest dimension

- T4** Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules)  
Note: Invasion of the dermis alone does not qualify as T4
- T4a** Extension to the chest wall, not including only pectoralis muscle adherence/invasion
- T4b** Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin, which do not meet the criteria for inflammatory carcinoma
- T4c** Both T4a and T4b
- T4d** Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

## Distant Metastases (M)

- M0** No clinical or radiographic evidence of distant metastases
- cM0(i+)** No clinical or radiographic evidence of distant metastases, but deposits of molecularly or microscopically detected tumor cells in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue that are no larger than 0.2 mm in a patient without symptoms or signs of metastases
- M1** Distant detectable metastases as determined by classic clinical and radiographic means and/or histologically proven larger than 0.2 mm

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1*	N0	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Stage IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
Stage IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
Stage IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIC	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

### Notes

- \* T1 includes T1mi.
- \*\* T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from Stage IIA and are classified Stage IB.
- † M0 includes M0(i+).
- ‡ The designation pM0 is not valid; any M0 should be clinical.
- § If a patient presents with M1 prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is considered Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
- ¶ Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided that the studies are carried out within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression and provided that the patient has not received neoadjuvant therapy.
- ‡ Postneoadjuvant therapy is designated with "yc" or "yp" prefix. Of note, no stage group is assigned if there is a complete pathologic response (CR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0ypN0cM0.



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society



Copyright © 2010 American Joint Committee on Cancer • Printed with permission from the AJCC.

Figura 1



Figura 2

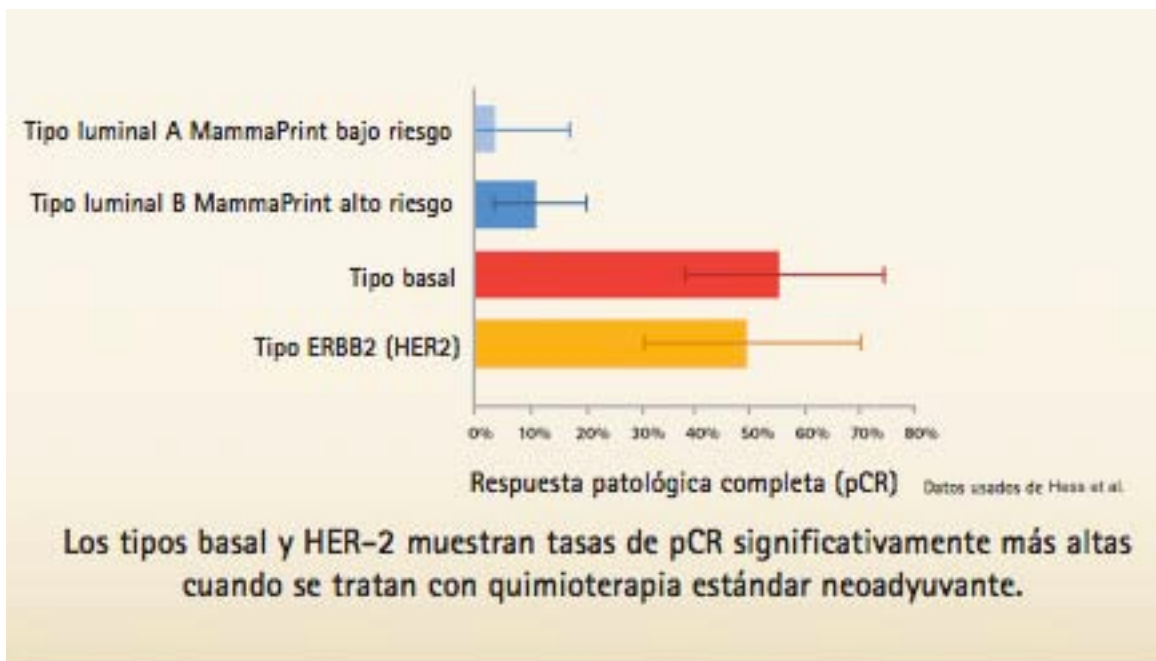
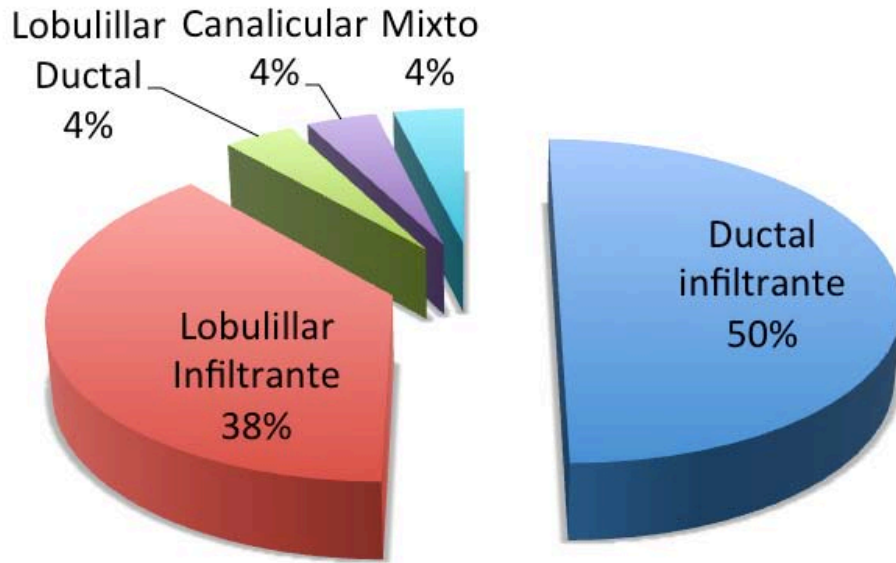


Figura 3



### Tipo Histológico

Gráfico 1

### Subtipo biológico

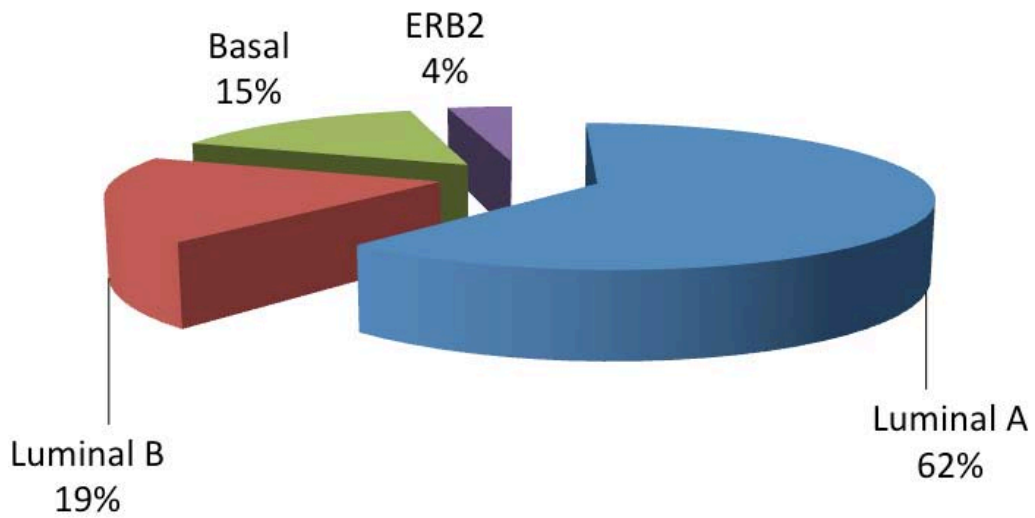


Gráfico 2

Relación de pacientes por grupo de edad, marcadores por IHQ, Marcadores por MammaPrint, Tipo Histológico, Subtipo biológico Tratamiento, Riesgo de recurrencia y año de realización del estudio

Edad	ER / PR / HER2 IHQ	ER/ PR / HER2 MMP	Tipo Histológico	Subtipo	Tratamiento (Tx)	Riesgo recurrencia a 10 años	Año
52	E+ P+ HER2 -	E+ P+ HER2 -	Ductal infiltrante	Luminal BR	Anastrozol	10 % sin tx, 5% con tx	2011
50	E+ P+ HER2 -	E+ P+ HER2 -	Ductal infiltrante	Luminal BR	Hormonal	10 % sin tx, 5% con tx	2012
44	E+ P+ HER2 -	E+ P+ HER2 +	Ductal infiltrante	Luminal BR	Hormonal	10 % sin tx, 5% con tx	2012
52	E+ P+ HER2 +	E+ P+ HER2 -	Lobulillar infiltrante	Luminal BR	Aromasin	10 % sin tx, 5% con tx	2012
49	E- P- HER2 -	E - P- HER2 -	Lobulillar infiltrante	Basal AR	Quimioterapia	30% sin tx, 9% con tx	2012
62	E+ P+ HER2 +	E+ P+ HER2 -	Ductal infiltrante	Luminal BR	No	10 % sin tx, 5% con tx	2012
73	E+ P+ HER2 -	E+ P+ HER2 -	Lobulillar infiltrante	Luminal BR	Tamoxifeno	10 % sin tx, 5% con tx	2012
66	E+ P- HER2 -	E+ P+ HER2 -	Lobulillar infiltrante	Luminal BR	Anastrozol	10 % sin tx, 5% con tx	2012
38	E - P+ HER2 -	E+ P+ HER2 -	Ductal infiltrante	Luminal AR	Quimioterapia / Tamoxifeno	30% sin tx, 9% con tx	2012
50	E+ P+ HER2 -	E+ P+ HER2 -	Ductal infiltrante	Luminal BR	Tamoxifeno	10 % sin tx, 5% con tx	2012
50	E- P- HER2 -	E+ P- HER2 -	Ductal infiltrante	Basal AR	Quimioterapia	30% sin tx, 9% con tx	2012
39	E+ P-	E+ P+	Lobulillar	Luminal	Anastrozol	10 % sin	2013

	HER2 -	HER2 -	70% Ductal 30%	BR		tx, 5% con tx	
52	E+ P+ HER2 -	E+ P+ HER2 -	Lobulillar infiltrante	Luminal AR	Quimioterapia	30% sin tx, 9% con tx	2013
60	E+ P+ HER2 -	E+ P+ HER2 -	Canalicular infiltrante	Luminal BR	Tamoxifeno	10 % sin tx, 5% con tx	2013
47	E- P+ HER2 -	E+ P+ HER2 -	Lobulillar infiltrante	Luminal BR	Tamoxifeno	10 % sin tx, 5% con tx	2013
59	E+ P- HER2 -	E+ P- HER2 -	Ductal metastásico	Basal AR	Quimioterapia + Tamoxifeno	30% sin tx, 9% con tx	2013
78	E+ P- HER2 -	E+ P- HER2 -	Ductal infiltrante	Luminal AR	Quimioterapia + Tamoxifeno	30% sin tx, 9% con tx	2013
65	E+ P- HER2 -	E+ P+ HER2 -	Lobulillar infiltrante	Luminal BR	Quimioterapia	10 % sin tx, 5% con tx	2013
54	E+ P- HER2 +	E+ P- HER2 +	Ductal infiltrante	Basal AR	Quimioterapia	30% sin tx, 9% con tx	2014
51	E+ P+ HER2 +	E- P- HER2 +	Ductal infiltrante	HER2 AR	Quimioterapia + Trastuzumab	30% sin tx, 9% con tx	2014
56	E + P- HER2 -	E+ P+ HER2 -	Lobulillar infiltrante	Luminal BR	Aromasin	10 % sin tx, 5% con tx	2014
50	E- P- HER2 +	E- P- HER2 -	Ductal infiltrante	Basal AR	Quimioterapia	30% sin tx, 9% con tx	2014
45	E+ P+ HER2 +	E+ P+ HER2 -	Lobulillar infiltrante	Luminal BR	Quimioterapia	10 % sin tx, 5% con tx	2015
52	E+ P+ HER2 +	E+ P+ HER2 -	Ductal infiltrante	Luminal BR	Anastrozol	10 % sin tx, 5% con tx	2015
61	E+ P+ HER2 +	E+ P+ HER2 -	Lobulillar infiltrante	Luminal BR	Arimidex	10 % sin tx, 5% con tx	2015
61	E+ P- HER2 +	E+ P- HER2 -	Ductal infiltrante	Luminal AR	Quimioterapia	30% sin tx, 9% con tx	2015

## 11. Bibliografía

- 1) **Knaul F, Nigenda G, Lozano R et al.:** Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Públ Méx* 2009;51 (2):335-344.
- 2) SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD: *Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México*. Secretaría de Salud, junio de 2011.
- 3) **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S et al.:** *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 1*. Francia, International Agency for Research on Cancer, 2013. <http://globocan.iarc.fr>.
- 4) **Palacio ML, Lazcano PE, Allen LB, Hernández ÁM:** Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Públ Méx* 2009; 51(Supl 2):s208-s219. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342009000800011&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800011&lng=es).
- 5) World Health Organization: *Breast cancer: prevention and control*. [www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html](http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html).
- 6) **Agudelo BM:** Determinantes sociodemográficos del acceso a la detección del cáncer de mama en México: una revisión de las encuestas nacionales. *Salud Colectiva* 2013;979-90. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=73126334002>.
- 7) SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2011: *Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica*. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, Anuarios de Morbilidad, 2011.
- 8) Secretaría de Salud: *Programa de acción específica, cáncer de la mujer, 2013-2018*.
- 9) **Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H:** *Cancer incidence in five continents*. Vols. I-VIII. IARC Cancer Base No. 6. Lyon. Francia, IARC Press, 2005. <http://www-dep.iarc.fr>.
- 10) **Ferlay J, Steliarova FE, Lortet TJ, Rosso S, Coebergh JWW et al.:** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49:1374-1403.
- 11) World Health Organization: *The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2011. The 10 leading causes of death by income group. Major causes of death. 2011*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- 12) **Cabrera GDA, de la Rosa MBM, Kuri MPA:** Cáncer de mama en México: perfil epidemiológico a partir de los sistemas de información y vigilancia epidemiológica. 1998- 2006. *GAMO* 2008;7(5).
- 13) **Lozano AR, Gómez DH, Lewis S, Torres SL, López CL:** Tendencias del cáncer de mama en América Latina y el Caribe. *Salud Públ Mex* 2009;51(Supl 2):S147-S156.

- 14) Secretaría de Salud: *Programa de acción específico, cáncer de la mujer, 2007-2012*.
- 15) *Quinta revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario de 2013*. <http://www.incan.edu.mx/images/cmama.pdf>.
- 16) Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. *Diario Oficial de la Federación*, 9 de junio de 2011.
- 17) World Health Organization: *The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2011. The 10 leading causes of death by income group. Major causes of death. 2011*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- 18) International Union Against Cancer (UICC), Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics: *Clinical stage classification and presentation of results, malignant tumors of the breast and larynx*. París, 1958.
- 19) International Union Against Cancer (UICC) (1968): TNM classification of malignant tumors. En: *Manual of clinical oncology*. 7a ed. Ginebra, 1999:491-514.
- 20) **Haagensen CD**: *Diseases of the breast*. 3a ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1986:852.
- 21) **Denoix PF**: *Bull Inst Nat Hyg (Paris)* 1994;1:1-69.
- 22) **AJCC**: Manual for staging and end results reporting. Chicago, 1978:101-107.
- 23) **Herman P, Sabin LH**: UICC International Union Against Cancer. En: *TNM classification of malignant tumors*. 4a ed. Springer-Verlag, 1987:93-99.
- 24) **Stoll A**: Care a comprehensive treatise. En: Fisher B: *The changing role of surgery in the treatment of cancer*. Nueva York, 1987.
- 25) **Singletery SE, Allerd C, Ashley P et al.**: Revision of the AJCC staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20 (17):3628-3636.
- 26) **Sánchez BC, Guerra FA**: Etapificación del cáncer de mama. En: *Tratado de enfermedades de la glándula mamaria*. 2a ed. Vol. I. México, Alfil, 2010.
- 27) NOM 041-SSA2, Prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. *Gac Mex Oncol* 2013:12.
- 28) Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Quinta revisión. Colima, Méx. 2013:34-38.
- 29) World Health Organization: *Classification of tumours, pathology and genetics, tumours of the breast and female genital organs*. Lyon 2003.
- 30) **Elston CW, Ellis IO**: Systemic pathology 3E. En: Elston CW, Ellis IO (eds.): *The breast*. Edinburgo, Churchill Livingstone, 1998.
- 31) **Patey DH, Scarff RW**: The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. *Lancet* 1928;1:801-804.
- 32) **Bloom HJ, Richardson WW, Field JR**: Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957;11:359-377.
- 33) **Elston CW, Ellis IO**: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of

- histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.
- 34) **Jain S, Fisher C, Smith P, Millis RR, Rubens RD:** Patterns of metastatic breast cancer in relation to histological type. *Eur J Cancer* 1993;29A:2155-2157.
  - 35) **Borst MJ, Ingold JA:** Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993;114:637-641.
  - 36) **Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW:** Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 1982; 6:149-161.
  - 37) **Shousha S, Backhous CM, Alaghband Zadeh J, Burn I:** Alveolar variant of invasive lobular carcinoma of the breast. A tumor rich in estrogen receptors. *Am J Clin Pathol* 1986; 85:1-5.
  - 38) **Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi AG:** Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol* 1992;23:655-662.
  - 39) **Carstens PH, Greenberg RA, Francis D, Lyon H:** Tubular carcinoma of the breast. A long-term follow-up. *Histopathology* 1985;9:271-280.
  - 40) **Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW et al.:** Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992;20:479-489.
  - 41) **Page DL, Dixon JM, Anderson T, Lee D, Stewart H:** Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology* 1993; 7:525-536.
  - 42) **Jensen ML, Kiaer H, Anderson J, Jensen V, Melsen F:** Prognostic comparison of three classifications for medullary carcinomas of the breast. *Histopathology* 1997;30:523-532.
  - 43) **Rapin V, Contesso G, Mouriessse H, Bertin F, Lacombe MJ et al.:** Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988;61:2503-2510.
  - 44) **Black CL, Morris DM, Goldman LI, McDonald JC:** The significance of lymph node involvement in patients with medullary carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 157:497-499.
  - 45) **Fisher ER, Kenny JP, Sass R, Dimitrov NV, Siderits RH et al.:** Medullary cancer of the breast revisited. *Breast Cancer Res Treat* 1990;16:215-229.
  - 46) **Fentiman IS, Millis RR, Smith P, Ellul JP, Lampejo O:** Mucoïd breast carcinomas: histology and prognosis. *Br J Cancer* 1997;75:1061-1065.
  - 47) **Komaki K, Sakamoto G, Sugano H, Morimoto T, Monden Y:** Mucinous carcinoma of the breast in Japan. A prognostic analysis based on morphologic features. *Cancer* 1988;61: 989-996.
  - 48) **Towfighi J, Simmonds MA, Davidson EA:** Mucin and fat emboli in mucinous carcinomas. Cause of hemorrhagic cerebral infarcts. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107:646-649.
  - 49) **Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Gugliotta P et al.:** Expression of apocrine



- differentiation markers in neuro- endocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol* 2001;14:768-776.
- 50) **Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B:** Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no 4). VI. Invasive papillary cancer. *Am J Clin Pathol* 1980;73:313-322.
- 51) **Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B:** Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993;71:2507-2514.
- 52) **Nassar H, Wallis T, Andea A, Dey J, Adsay V et al.:** Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Mod Pathol* 2001;14:836-841
- 53) **Abati AD, Kimmel M, Rosen PP:** Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol* 1990;94:371:377.
- 54) **Van Hoeven KH, Drudis T, Cranor ML, Erlandson RA, Rosen PP:** Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 32 cases with ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:248-258.
- 55) **Chheng C, Cranor M, Lesser ME, Rosen PP:** Metaplastic carcinoma of the breast with osteocartilaginous heterologous elements. *Am J Surg Pathol* 1998;22:188-194.
- 56) **Huvos AG, Lucas JC Jr., Foote FW Jr.:** Metaplastic breast carcinoma. Rare form of mammary cancer. *N Y State J Med* 1973;73:1078-1082.
- 57) **Eusebi V, Lamovec J, Cattani MG, Fedeli F, Millis RR:** Acantholytic variant of squamous-cell carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1986;10:855-861.
- 58) **Quinn JM, McGee JO, Athanasou NA:** Human tumor-associated macrophages differentiate into osteoclastic bone-resorbing cells. *J Pathol* 1998;184:31-36.
- 59) **Hull MT, Warfel KA:** Glycogen-rich cell carcinomas of the breast. A clinicopathologic and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:553-559.
- 60) **Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, Elston CW et al.:** Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. *Histopathology* 1995;27:205-218.
- 61) **Gnant M, Steger GG:** Fighting overtreatment in adjuvant breast cancer therapy. *Lancet* 2009;374(9707):2029-2030.
- 62) **Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV et al.:** Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:2055-2063.
- 63) **Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S et al.:** Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications, *Proc Natl Acad Sci* 2001;98(19):10869-10874

- 64) **Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS *et al.***: Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100(14):8418-8423.
- 65) **Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J *et al.***: Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol* 2007;8(5):R76.
- 66) **Huang E, Cheng SH, Dressman H, Pittman J, Tsou MH *et al.***: Gene expression predictors of breast cancer outcomes. *Lancet* 2003;361(9369):1590-15986.
- 67) **Kittaneh M, Glück S**: Adjuvant therapy for early breast cancer. En: Özdemir Ö (ed.): *Current cancer treatment. Novel beyond conventional approaches*. 2011. <http://www.intechopen.com/books/current-cancer-treatment-novel-beyond-conventional-approaches/adjuvant-therapy-for-early-breast-cancer>.
- 68) **Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X *et al.***: The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;96(7):1-12.
- 69) **Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D *et al.***: Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3271-3277.
- 70) **Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO *et al.***: Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1684-1691.
- 71) **De Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L *et al.***: Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(1):119-126.
- 72) **Carey LA, Dees EC, Sawyer L *et al.***: The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13(8):2329-2334.
- 73) **Glück S, Ross JS, Royce M, McKenna EF Jr *et al.***: TP53 genomics predict higher clinical and pathologic tumor response in operable early-stage breast cancer treated with docetaxel-capecitabine-trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 2012;3:781-791.
- 74) **Perou CM *et al.***: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752.
- 75) **Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D *et al.***: Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21):2492-2502.
- 76) **Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F *et al.***: How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008;123(1):236-240.
- 77) **Bayraktar S, Glück S**: Management of women with BRCA mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Manag* 2012;1(2):157-164.
- 78) **Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C *et al.***: Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(5):R68.
- 79) **Tian S, Roepman P, van't Veer LJ, Bernardis R, de Snoo F *et al.***: Biological functions of the genes in the MammaPrint breast cancer profile reflect the hallmarks of

- cancer. *Biomark Insights* 2010;5:129-138.
- 80) **Van de Vijver MJ, He TD, van't Veer LJ, Dai H et al.:** A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
  - 81) **Wittner BS, Sgroi DC, Ryan PD et al.:** Analysis of the MammaPrint Breast Cancer Assay in a predominantly post-menopausal cohort. *Clin Cancer Res* 2008;14(10).
  - 82) **Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I et al.,** TRANSBIG Consortium: The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;116(2):295-302.
  - 83) **Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, Kreike B, Eekhout I et al.:** The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol* 2010;21(4):717-722.
  - 84) **Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M et al.:** Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(17):1183-1192.
  - 85) Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-1717.
  - 86) **Straver ME, Glas AM, Hannemann J, Wesseling J, van de Vijver MJ et al.:** The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(3):551-558.
  - 87) **Bueno de Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP, van't Veer LJ, van Dam FS et al.:** Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol* 2007;12:1079-1087.
  - 88) **Drukker CA, Bueno de Mesquita JM, Retel VP, van Harten WH et al.:** A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013.
  - 89) SEER Public Registries (CD-ROM).
  - 90) **Hess KR, Anderson K, Symmans WF, Valero V, Ibrahim N et al.:** Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;26:4236-4244.
  - 91) **De Snoo F, Bender R, Glas A, Rutgers E:** Gene expression profiling: decoding breast cancer. *Surg Oncol* 2009;18: e366-e378.
  - 92) **Peto R, Davies C, Godwin J et al.:** Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012;73:432-444.