



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

RESPUESTA CLÍNICA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO Y ALTA
DENSIDAD LINFOCITARIA PERITUMORAL.

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. ANALLELY LUNA HERNÁNDEZ

ASESORAS:

DRA. LORENA VILLAGRÁN MEJORADA
DRA. MARÍA LEILANIE ARIAS GONZÁLEZ

MORELIA. MICHOACÁN, MEXICO
JULIO 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DIRECTORIO

DR. JESUS ANGEL VILLAGRAN URIBE.

3127617 calidad_hgms@hotmail.com

Director del Hospital General "Dr. Miguel Silva" y profesor titular del curso de Anatomía Patológica.

DR. JOSÉ LUIS ZAVALA MEJÍA.

3172997 drjoseluiszm@gmail.com

Jefe de enseñanza e investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

DRA. MARÍA LEILANIE ARIAS GONZÁLEZ.

4341071626 laboratoriotatavasco@hotmail.com

Asesora de tesis

Jefa del departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva" y profesora adjunta del curso de Anatomía Patológica.

DRA. LORENA VILLAGRÁN MEJORADA.

4434107434 lvillagran@hotmail.com

Asesora de tesis

Médico especialista adscrito en del departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

DRA. SANDRA HUAPE ARREOLA

4431704408 tzutzu1@yahoo.com

Asesora de tesis

Maestra en ciencias médicas y docente de la Facultad de Medicina y Ciencias Médicas "Dr. Ignacio Chávez"

DRA ANALLELY LUNA HERNANDEZ.

444288923 llely_2107@hotmail.com

TESISTA

Médico residente del tercer grado de la especialidad en anatomía patológica.

DEDICATORIA:

A mis padres:

Ma. Jesús Hernández Molina y José Gerónimo Luna Perales

Que me enseñaron a sembrar para cosechar el fruto de mi trabajo.

A mi hermana:

Fabiola Luna Hernández

Porque su fuerza siempre ha sido mi mejor ejemplo.

A mi esposo:

Jesús Carlos Franco Lara

Quién junto con mi familia adoptada me apoya todos los días en mis proyectos.

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores:

Dra. Lorena Villagrán Mejorada y Dra. Sandra Huape Arreola por darme la confianza, compartir su sabiduría y regalarme sus recomendaciones para la realización de este proyecto.

A mis profesores:

Dr. J. Ángel Villagrán Uribe, Dra. Ma. Leilanie Arias González, Dra. Graciela Velázquez Delgado, Dra. Jazmín Alejandra Ramírez Muñoz, Dra. Ana Paola Rojas Villanueva, Dra. Lina Urania Hernández Román, Dra. Sareni Chávez Martínez, QFB Verónica Gomez Ruiz, QFB René Martínez Palencia, María Esperanza Morán Diaz Barriga, por su tiempo, paciencia y enseñanza.

A mis compañeros de residencia:

Con los que he crecido en experiencias personales y profesionales.

Índice

1. Resumen.....	7
2. Introducción	8
3. Marco teórico.....	9
Generalidades del cáncer de mama.....	10
Definición	10
Clasificación	11
Grado histológico.....	12
Factores pronósticos.....	13
Recomendaciones para reporte de inmunohistoquímica.....	17
Clasificación TNM.....	18
Estadificación	21
El papel del infiltrado linfocitario en el cáncer de mama	22
Infiltrado linfocitario tumoral en pacientes con HER2/neu positivo	25
Recomendaciones metodológicas para evaluar el infiltrado linfocitario tumoral en el cáncer de mama	25
4. Problema.....	27
5. Justificación	28
6. Objetivo general.....	30
Objetivos específicos:.....	30
7. Hipótesis	30
8. Material y métodos	31
Universo o población.....	31
Muestra	31
Definición de las unidades de observación.....	31
Criterios de inclusión.....	31
Criterios de exclusión.....	31
Criterios de eliminación	31
Definición de variables y unidades de medida	32
Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información	33

9.	Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.....	34
10.	Aspectos éticos.....	34
11.	Organización de la investigación	35
12.	Recursos humanos	36
13.	Recursos materiales	36
14.	Resultados.....	37
15.	Discusión	46
16.	Conclusiones.....	48
17.	Recomendaciones.....	49
18.	Referencias bibliográficas	50
19.	Anexos	53
	Recolección de datos.....	53
	Autorización para acceso de expedientes clínicos	53
	55

1. Resumen

El siguiente estudio responde a la pregunta de investigación: ¿Existe asociación entre la densidad del infiltrado linfocitario tumoral y la respuesta clínica de pacientes diagnosticadas con carcinoma de mama operable HER2 positivo en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Civil “Dr Miguel Silva” y tratadas con adyuvancia con terapias blanco (trastuzumab) en el Centro Estatal de Atención Oncológica? **OBJETIVO:** Analizar si la densidad del infiltrado linfocitario tumoral se encuentra asociada a la respuesta clínica de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama operable HER2 positivo y tratadas con adyuvancia con terapia blanco (trastuzumab) en el Centro Estatal de Atención Oncológica en el periodo de 1º de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011. **METODOLOGÍA:** Estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, estadística inferencial con la prueba de correlación de Pearson, se procesó la información en el programa estadístico SSPS versión 22 y se presentó la información en gráficos. **RESULTADOS:** 39 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario HER2/neu positivo con tratamiento adyuvante con trastuzumab y expediente clínico completo. La edad promedio fue 49.6 años (± 1.41), el tamaño promedio del tumor fue de 2.7 cm (± 0.35), el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico (77%), el grado predominante fue el grado 2 (25 casos). El estado ganglionar positivo fue de 18 casos con promedio de 7.2 ganglios (± 21.92). La reacción positiva para receptores de estrógenos fue del 30.7% con un H-Score promedio de 160 puntos (± 60.4). La supervivencia global al momento del estudio fue en promedio de 63.17 meses (± 19.79). 7 casos analizados tuvieron metástasis (SNC y pulmón e hígado) con un promedio de supervivencia libre de metástasis al momento del estudio de 56.7 (± 6.36). La asociación entre el infiltrado linfoplasmocitario peritumoral y la sobrevida global fue estadísticamente significativa mediante la prueba de correlación de Pearson ($p=0.02$). **CONCLUSIONES:** Pudo comprobarse una mejor sobrevida en las pacientes con mayor densidad de infiltrado linfoplasmocitario. Los resultados obtenidos en el

estudio en cuanto a edad, tipo histológico, grado histológico, tamaño promedio del tumor, estado ganglionar, reactividad para receptores de estrógenos, supervivencia libre de metástasis, y sobrevida global son muy parecidos a los que dicta la literatura mundial. La concordancia interobservador en este estudio, lamentablemente no fue valorable por las condiciones en que se realizaron ambos estudios.

2. Introducción

En este estudio se analizó la relación entre la densidad del infiltrado linfocitario tumoral y la respuesta clínica de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama operable HER2 positivo y tratadas con adyuvancia con terapia blanco (trastuzumab) en el Centro Estatal de Atención Oncológica en el periodo de 1º de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011.

En México, a partir de 2006 el cáncer de mama ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años, desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino.

Datos recientes de estudios clínicos aleatorizados en donde se evalúa en infiltrado linfocitario tumoral (TIL) sugieren la importancia de la inmunidad en la enfermedad HER2 positiva^{24,25}.

Teniendo en cuenta que el trastuzumab con quimioterapia es el tratamiento estándar actual, la atención se ha centrado en el TIL como factor pronóstico en la enfermedad HER2 + en pacientes tratados con anti-HER2. Los datos sugieren que los altos niveles de infiltrado linfocitario tumoral se asocian también con excelentes resultados en la enfermedad HER2 tratados con con lapatinib, así como dual trastuzumab y lapatinib con quimioterapia.²²

Ante la importancia de brindar a la paciente mayores indicadores que le hablen del comportamiento clínico positivo, mediante otros factores que fungen como factores predictores de buen comportamiento, es posible establecer un trabajo

multidisciplinario para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer de mama y un panorama más alentador para ellas.

La finalidad de este análisis fue aportar información útil a los médicos clínicos para ofrecer un tratamiento y orientación adecuada a estos pacientes.

Además este trabajo nos permitió conocer la frecuencia por edad de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama operable Her2 positivo, el promedio de la densidad del infiltrado linfocitario tumoral en ellas, cuales son los tamaños, tipos histológicos y grados histológicos más frecuentes en ellas.

3. Marco teórico

La incidencia del cáncer de mama se ha incrementado de forma importante en las últimas décadas, de manera que el riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida es del 12.2% y el riesgo de muerte es del 3.6% (1 de cada 282 mujeres). El riesgo de padecer esta enfermedad es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir por ella es mayor entre las mujeres que habitan países pobres debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control, de modo que es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer a nivel mundial, con aproximadamente 500 mil muertes cada año, de las cuales 70% ocurren en países en vías de desarrollo^{1,2}.

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años, desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de

25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en las últimas 2 décadas.²

En México, el cáncer de mama se diagnostica en promedio a los 53 años de edad, lo que representa casi una década menor en comparación con los Estados Unidos de América, Canadá y algunos países de Europa, en donde el promedio está alrededor de los 60 años.^{3,4} Hasta 11% de las mujeres mexicanas diagnosticadas con cáncer de mama son menores de 40 años, lo cual representa una proporción significativamente mayor que en países desarrollados.²

El cáncer de mama es la principal causa de muerte relacionada con cáncer en mujeres de 45 años o menores y la tasa de supervivencia para este grupo es más baja comparada con su contraparte de mayor edad^{5,6}

Generalidades del cáncer de mama

Dos determinaciones son clave para iniciar el estudio morfológico del carcinoma mamario:

- a) Decidir si el tumor se encuentra confinado a su componente epitelial (in situ) o si ha invadido el estroma (invasor)
- b) Si es de tipo ductal o lobulillar

De estos criterios parten los distintos tipos de carcinoma en los que se pueden clasificar los tumores mamarios, de los cuales solo hablaremos del carcinoma invasor sea ductal o lobulillar⁷.

Definición

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de mama invasor es un grupo de tumores epiteliales malignos caracterizados por la invasión de tejidos

adyacentes y la marcada tendencia a metastatizar. La gran mayoría de estos tumores son adenocarcinomas y se cree que derivan del epitelio del parénquima mamario, en particular células de los conductos lobulillares hasta el conducto terminal. Los carcinomas de mama exhiben una amplia gama de fenotipos morfológicos y tipos histopatológicos que tienen presentaciones clínicas y pronósticos particulares⁸.

Clasificación

La clasificación del carcinoma invasor de mama, según la Organización Mundial de la Salud se observa en la siguiente tabla (Tabla 1). Del cual el carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico corresponde del 40 al 75% del total del cáncer de mama, el carcinoma lobulillar corresponde al 5-15% del total del cáncer de mama⁹

Tabla 1. Clasificación del cáncer de mama según la Organización mundial de la Salud.

Carcinoma invasor de tipo no específico

- **Carcinoma pleomórfico**
- **Carcinoma con células gigantes tipo osteoclasto estromales**
- **Carcinoma con hallazgos coriocarcinomatosos**
- **Carcinoma con hallazgos melanocíticos**

Carcinoma lobulillar invasor

- **Tipo clásico**
- **Tipo sólido**
- **Tipo alveolar**
- **Tipo pleomórfico**
- **Tubulo-lobulillar**
- **Mixto**

Carcinoma tubular

Carcinoma cribiforme

Carcinoma mucinoso

Carcinoma con hallazgos medulares

- **Carcinoma medular**
- **Carcinoma medular atípico**
- **Carcinoma invasor de tipo no específico con hallazgos medulares**
- **Carcinoma con diferenciación apócrina**
- **Carcinoma con diferenciación con células en anillo de sello**
- **Carcinoma invasor micropapilar**
- **Carcinoma metaplásico de tipo no específico**
- **Carcinoma adenoescamoso de bajo grado**

- **Carcinoma metaplásico parecido a fibromatosis**
 - **Carcinoma de células fusiformes**
 - **Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal**
 - **Diferenciación condroide**
 - **Diferenciación ósea**
 - **Otros tipos de diferenciación mesenquimal**
 - **Carcinoma metaplásico mixto**
 - **Carcinoma mioepitelial**
- Tipos raros de tumores**
- **Carcinoma con diferenciación neuroendócrina**
 - **Tumor neuroendocrino bien diferenciado**
 - **Tumor neuroendocrino pobremente diferenciado (carcinoma de células pequeñas)**
 - **Carcinoma con diferenciación neuroendócrina**
 - **Carcinoma secretor**
 - **Carcinoma papilar invasor**
 - **Carcinoma de células acinares**
 - **Carcinoma mucoepidermoide**
 - **Carcinoma polimorfo**
 - **Carcinoma oncocítico**
 - **Carcinoma rico en lípidos**
 - **Carcinoma de células claras ricas en glucógeno**
 - **Carcinoma sebáceo**

Fuente: Hans-Peter Sinn, H. K. A Brief Overview of the WHO classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3er Edition. *Breas Care*, 2013; 8: 149-154

Grado histológico

Se ha demostrado que el grado histológico tiene un valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de glándula mamaria. El método de gradificación histológica que se utiliza actualmente, es el sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado¹⁰ que consta de los parámetros que muestra la siguiente tabla (tabla 2):

Tabla 2. Escala de Scarff-Bloom-Richardson.

Parámetro	Puntuación
Formación de túbulos	1: >75% 2: 10-75% 3: <10%
Pleomorfismo	1: núcleo de células relativamente pequeño, uniforme de tamaño y patrón de cromatina, con escasa variación respecto

	a un núcleo normal. 2: núcleo mayor que uno normal, cromatina en grumos, nucléolo aparente, variaciones importantes en tamaño y patrón de cromatina. 3: núcleo con marcada variación en forma, tamaño y patrón de cromatina con dos o más nucléolos aparentes.
Numero de mitosis	1: 0-9 mitosis 2: 10-19 mitosis 3: >20 mitosis

Simpson JF, P. D. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol*, 1994; 102 (suppl 1): S3-S8.

En base a lo anterior la calificación menor es de tres y la mayor de nueve. Los tumores con calificación de 3 hasta 5 son bien diferenciados (grado 1), aquellos con calificación de 6 y 7 son moderadamente diferenciados (grado 2) y los que obtienen calificación 8 y 9 son poco diferenciados (grado 3). El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global más corta^{11, 12}.

Factores pronósticos

Al ser el cáncer de mama un padecimiento heterogéneo; la identificación continua de marcadores que apoyen en la predicción de la respuesta a la terapia y el pronóstico del padecimiento es una tarea diaria. A la fecha se ha logrado establecer el poder pronóstico de solo unos cuantos marcadores. Los clásicos son el tamaño tumoral, el número de ganglios positivos y a permeación vascular linfática, reactividad para receptores hormonales y HER-2. Otros factores no han demostrado un impacto semejante en el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama³. A continuación se harán mención de algunos factores de riesgo que interesan en el siguiente trabajo.

Tamaño del tumor

Éste tiene una asociación directa con la sobrevida y el estado ganglionar en la paciente. Se ha reportado que el 28% de los carcinomas de menos de 0.5 cm de diámetro tienen metástasis ganglionares, se ha observado que cuando el tamaño del tumor aumentaba de 0.6 ha 1 cm también aumenta su incidencia hasta el 16

%. Rosen y cols. encontraron sobrevida libre de enfermedad de 91% a los 10 años y 87 % a los 20 años para pacientes con carcinoma ductal o lobulillar infiltrante con tamaño del tumor ≤ 1 cm, por otro lado aquellos pacientes con tumores mayores tuvieron un periodo de sobrevida libre de enfermedad de 73% y 68% a los 10 y 20 años respectivamente. Es importante reportar el tamaño del tumor de la forma más exacta posible por lo que se pueden seguir las siguientes recomendaciones:

- a) El tumor se debe medir cuando menos en dos dimensiones y el diámetro mayor es el que se toma como referencia para la estadificación.
- b) El tamaño macroscópico y microscópico deben correlacionarse.
- c) Sólo se tomará como tamaño del componente invasor, el cual se debe medir durante el examen microscópico.
- d) Cuando se encuentran dos o más tumores, estos se deben reportar por separado.

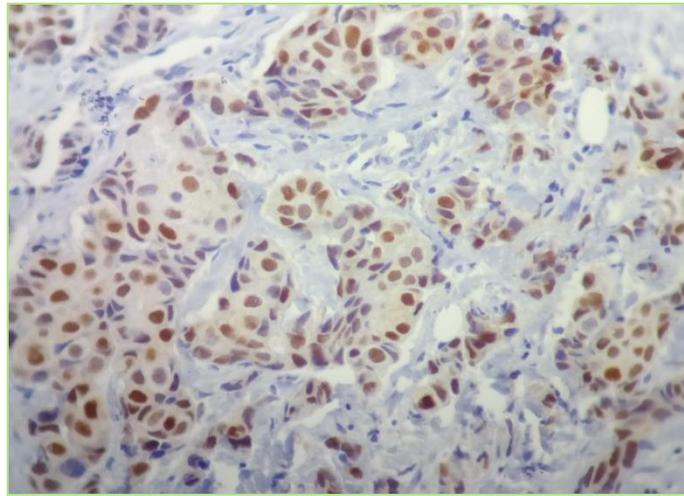
Estado ganglionar

En el presente el mejor indicador pronóstico en pacientes con cáncer temprano de glándula mamaria es la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares. El 20 a 30% de las pacientes con ganglios negativos presentan recurrencia dentro de los primeros 10 años, mientras que recurren el 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos. El número de ganglios afectados también es importante, aquellas pacientes con 4 o más ganglios afectados tienen un peor pronóstico¹⁴. Actualmente se considera que una disección de axila es adecuada cuando incluye 15 a 20 ganglios¹³.

Receptores hormonales

La expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) positivos se correlaciona con tumores de bajo grado histológico que responden a tratamiento hormonal sobretodo en pacientes post-menopausicas. Solamente hay una diferencia absoluta del 8 a 10% en sobrevida libre de enfermedad para mujeres con tumores de mama receptores positivos en comparación con aquellas con receptores negativos. Sin embargo, son factores altamente predictivos de

respuesta a terapia hormonal, aproximadamente 77% de las pacientes con tumores RE y RP positivos responden a terapia hormonal, 27% responden cuando son RE positivos y RP negativos, 46% responden cuando son RE negativos y RP positivos. El 11% de las pacientes no responden cuando ambos receptores son positivos, y aproximadamente el 33% de las pacientes con receptores positivos no responden a terapia hormonal^{15,16}. La reacción positiva a RE y RP se observa en el núcleo de las células¹³ (figura 1)



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Civil "Dr Miguel Silva"

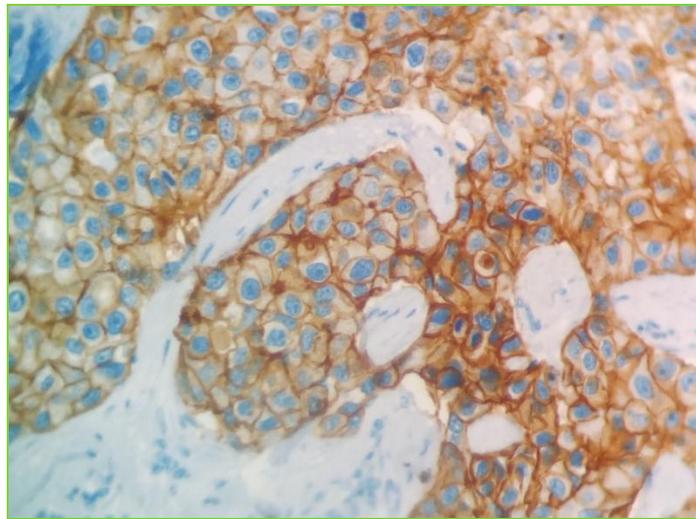
Figura 1. Reacción positiva para receptores de estrógeno (Inmunotinción 40x).

HER2/neu (c-erbB-2)

Las técnicas usadas para detectar anomalías en la amplificación del gen HER-2/neu o en la sobre expresión de su proteína incluyen inmunohistoquímica, "Fluorescence In-Situ Hybridization" (FISH), "Chromogenic In-Situ Hybridization" (CISH), Real time-PCR y el ensayo de ELISA. La inmunohistoquímica (IHC) y el FISH son los métodos más comúnmente empleados para determinar el estatus del HER2/neu.

Aunque en un principio la relación de HER-2 con el pronóstico de pacientes con ganglios positivos no había presentado resultados consistentes. Zhou y cols¹⁷ no encontraron asociación entre la expresión de HER-2 y el pronóstico en pacientes estadio II. Tsuda y cols.¹⁸ reportaron una disminución de la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con ganglios negativos cuyo tumor sobre-expresó HER-2, varios estudios han corroborado que el estatus HER-2 positivo en pacientes con

cáncer de mama predice un mal pronóstico para los pacientes. En un estudio de IHC, se concluye que la expresión positiva a HER-2 se relaciona con pronóstico menos favorable en pacientes con ganglios positivos. La sobre-expresión de HER-2 se observa en carcinomas de mama poco diferenciados con alto grado histológico, algunos de ellos se asocian a carcinomas ductales in situ con necrosis tipo comedo y habitualmente son negativos a receptores hormonales. La sobreexpresión de HER-2 puede ser predictiva de resistencia a terapia hormonal; y es predictiva de resistencia a la quimioterapia con Ciclofosfamida; por otro lado, los pacientes con tumores que sobre expresan HER-2 se benefician mejor con un tratamiento que incluya antraciclinas que aquellos que no sobre expresan HER-2. Las pruebas de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína de superficie HER2-neu trastuzumab aplicado a pacientes con cáncer de mama, aunque de manera temprana, ha dado buenos resultados. Las pacientes que se benefician con el tratamiento, lógicamente son aquellas cuyos tumores sobre-expresan el HER-2, con el fin de elegir a estas pacientes se ha desarrollado un sistema sencillo de cuantificación por IHC de la sobre expresión de HER-2. Más adelante, en la sección Recomendaciones para inmunohistoquímica, se hablará sobre el método para reporte e interpretación del resultado en inmunohistoquímica¹³ (figura 2).



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Civil "Dr. Miguel Silva"

Figura 2. Inmunohistoquímica para HER2/neu positiva 3+ (inmunotinción 40x).

Las pacientes que se benefician con trastuzumab son aquellas que presentan un patrón de tinción que se corresponde con sobre-expresión de positivo 3. El beneficio para las pacientes positivo 2 es discutible, por lo que de manera ideal es prioritario enviarlas a determinación de HER-2 por FISH. Las pacientes en las que se corrobora sobre-expresión de HER-2 por este método se podrían beneficiar con trastuzumab.

Recomendaciones para reporte de inmunohistoquímica

Está indicado determinar receptores hormonales y HER-2 neu en el tumor primario, tumor residual y metástasis. Siempre se deben revisar controles positivos y negativos. No debe haber tinción inespecífica ni en el control ni en el caso problema (por ejemplo, tejido sano positivo para HER-2 neu).

Interpretar cada tinción sólo en muestras que tengan más de 50% de tejido bien conservado. El área mínima de tumor recomendado para la evaluación confiable de marcadores es equivalente a 2 cilindros de biopsia Tru-cut con al menos 60% de tejido neoplásico viable.

A) Los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RPr) son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de las células neoplásicas. Se sugieren los sistemas H-score y Allred, especificando porcentaje de células positivas.

Sistema H-score:

- % de células positivas x 3 (tinción nuclear intensa), más
- % de células positivas x 2 (tinción nuclear moderada), más
- % de células positivas x 1 (tinción nuclear débil).

El resultado es el índice H-score que va de 0 a 300.

Sistema Allred:

Área positiva con más intensidad de la tinción calculada de la siguiente manera:

Área positiva:

- 0: Sin células positivas
- 1: < 1% de células positivas
- 2: 1 a 10% de células positivas
- 3: 11 a 33% de células positivas
- 4: 34 a 66% de células positivas
- 5: 67% o más de células positivas

Intensidad de la tinción:

1 – débil, 2 – moderada, 3 - intensa.

El resultado es el índice Allred que va de 0 a 8.

B) Sobreexpresión de HER-2:

- Positivo (3+): Tinción de membrana intensa y uniforme en > 10% de células neoplásicas.
- Indeterminado (2+): Tinción de membrana completa y débil en > 10% de células neoplásicas.
- Negativo (0-1+): No se identifica tinción o ésta es débil e incompleta en al menos 10% de las células neoplásicas.

En HER-2 la clasificación sólo aplica en carcinoma invasor, no para carcinoma in situ. Los casos que presenten positividad de HER-2 en conductos y lobulillos normales no son valorables y deben repetirse.

Nota: Se considera que para tener adecuado control de calidad en IHQ, es necesario que el laboratorio procese como mínimo las muestras de 200 casos por año.^{2 y 19}

Clasificación TNM

La última modificación a la clasificación TNM se efectuó en el año 2010 (tabla 3)².

TABLA 3. Clasificación TNM²

T	Tumor primario
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ

Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ
Tis (paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio
N	Ganglios linfáticos regionales (clínicos)
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente)
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables
N1	Metástasis palpables a 1 o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles
N2	Metástasis a ganglio (s) axilares homolaterales fijos entre si o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin

	evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio (s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglios axilares palpables o metástasis a ganglios de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.
N	Ganglios linfáticos regionales (patológico)
pNX	No se estudiaron ganglios regionales
pN0	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas definidas como células aisladas o pequeños nidos no mayores a 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de IHQ o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
pN0(i-)	Sin metástasis histopatológicas y con IHQ negativa.
pN0(i+)	Sin metástasis histopatológicas pero con IHQ positiva. Sin nidos de células tumorales mayores a 0.2 mm.
pN0(mol-)	Sin metástasis por histopatología ni estudios de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR)
pN0(mol+)	Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn).
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de GC pero que no son clínicamente aparentes.
pN1mi	Micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayor a 2 mm).
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.

pN1c	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de GC pero que no son clínicamente aparentes.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares con al menos 1 con diámetro mayor a 0.2 mm.
pN2b	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor a 2 mm, o bien metástasis a ganglios infraclaviculares. Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de GC pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen).
pN3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.
Metástasis a distancia	
MX	No evaluable
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Cárdenas J, B. E. *Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión.* Ed. Elsevier, Colima. 2015

Estadificación

Tabla 4. Estadios clínicos del cáncer de mama.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Cárdenas J, B. E. *Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión*. Ed. Elsevier, Colima. 2015

El papel del infiltrado linfocitario en el cáncer de mama

El sistema inmune tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos llevando a cabo una vigilancia inmune continua y el inicio de reacciones inflamatorias que implican la activación coordinada de células del sistema inmune innato y adaptativo. Cuando hay una transformación

neoplásica que altera la estructura ordenada de tejidos se induce una respuesta inmune que puede eliminar estas alteraciones neoplásicas. En situaciones en donde la eliminación es incompleta, la transformación neoplásica es capaz de escapar a la defensa inmunológica. Este proceso se ha conceptualizado por la teoría de la inmuoedición del cáncer, la cual define la progresión maligna sobre la base de la interacción entre células tumorales y células inmunes en tres fases: 1) la eliminación, 2) el equilibrio (homeostasis) y 3) el escape. Aun en etapas avanzadas de la enfermedad, los parámetros inmunológicos siguen influyendo directa o indirectamente en la supervivencia del paciente. Así, la interacción entre las células del sistema inmune y las células cancerígenas juega un papel crítico en el crecimiento, progresión del tumor y el desarrollo de metástasis. El efecto del sistema inmune en el cáncer es el resultado de una compleja interacción entre células de tipo antitumoral y sus mediadores y tipos de células protumorales y sus mediadores^{20,21,22}.

Así el infiltrado de células inmunes que se observa frecuentemente está compuesto por células de inmunidad innata y adaptativa que varía entre tipos de tumores y sitios de órganos. Los estudios en humanos han demostrado una asociación significativa entre la presencia de células inmunes específica y la respuesta clínica en pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos. Por otra parte, la evidencia sugiere que la inmunidad adaptativa mediada por linfocitos T y B proporciona la base fundamental para la respuesta antitumoral eficaz y sostenida. En el cáncer de mama, la extensa infiltración tumoral por células T CD8 positivas está fuertemente asociada a la supervivencia de los pacientes y la respuesta al tratamiento. La presencia de células T reguladoras CD4 positivas se ha asociado con respuesta mala y buena al tratamiento. Los linfocitos CD4 positivos y las células Th1 (principal fuente de interferón gama) se han asociado a resultados clínicos favorables, mientras que las células Th2 se han observado que amortiguan la respuesta antitumoral. No se ha demostrado el papel que juegan los linfocitos B en la inmuoedición²².

El infiltrado linfocitario tumoral en el estroma o entremezclado con las células tumorales refleja la respuesta inmune del huésped en contra del tumor, durante esta fase las células no son capaces de eliminar el crecimiento tumoral pero su presencia denota la inmunocompetencia que espera ser reactivada por el tratamiento.

Se han estudiado nuevas terapias que reactivan la respuesta inmune contra el cáncer por ejemplo en melanomas y cáncer de pulmón y se ha demostrado que mejoran los resultados del tratamiento médico. Estudios recientes han demostrado que la presencia de este infiltrado linfocitario y la densidad del mismo son factores pronósticos favorables en el cáncer de mama de diferentes tipos histológicos, triple negativos, tumores de alto grado histológico, subtipo basal y que hayan sido tratados con terapia neoadyuvante. Además la presencia de este infiltrado linfocitario puede predecir beneficios del uso de trastuzumab en pacientes con HER2 positivo, de fármacos citotóxicos como docetaxel y carboplatino y de antraciclinas. Esta hipótesis deriva de datos que demuestran que la eficacia de algunas terapias contra el cáncer se relacionan con la creación de un microambiente inmune favorable^{20,23,24}.

El subtipo triple negativo se asocia con niveles más altos de infiltrado linfocitario, posiblemente como resultado de la carga de mutaciones somáticas, dando lugar a la aparición de neo-antígenos que provocan una respuesta inmunomediada²⁰. Este papel pronóstico en tumores triple negativos surgió de un estudio realizado por Loi et al. quien informó que cada 10% de incremento de infiltrado linfocitario se asoció con una reducción del 18% del riesgo de muerte para los pacientes tratados con antraciclina o docetaxel²⁵.

A pesar de todos los datos que existen sobre el valor pronóstico del infiltrado linfocitario, la mayoría de los panelistas de la conferencia de consenso de St. Gallen 2015 no recomendaron el uso del infiltrado linfocitario como un nuevo factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama, en vista de la ausencia de normas estandarizadas de su evaluación, los datos de reproducibilidad y validación clínica²⁰, esto debido en parte a los resultados inconsistentes que podrían

explicarse por la diversidad sustancial de la población de pacientes, la descripción del infiltrado linfocitario, la respuesta inmunológica involucrada y los métodos y criterios usados para calificar y cuantificar la respuesta inmune²¹. Para efecto de estandarización de la evaluación del infiltrado linfocitario tumoral se crearon una serie de recomendaciones por el International TILs Working Group en 2014, dichas recomendaciones se centran en 1) las zonas a examinar en el tumor, 2) como cuantificar el infiltrado linfocitario tumoral, 3) por qué este infiltrado linfocitario tumoral es clínicamente importante²².

Infiltrado linfocitario tumoral en pacientes con HEr2/neu positivo

Datos recientes de estudios clínicos aleatorizados en donde se evalúa el infiltrado linfocitario tumoral sugieren la importancia de la inmunidad en la enfermedad HER2 positiva^{24,25}. El estudio FINHER, donde los pacientes fueron escogidos aleatorizadamente para recibir trastuzumab o no, informó que el aumento del infiltrado linfocitario tumoral dio lugar a respuestas más altas al tratamiento. Datos recientes en el estudio N9831²⁶ sufrieron que los tumores que eran de tipo “inmunológicamente enriquecidos”, tal como se define mediante la expresión de genes, tuvieron mejores resultados si recibieron trastuzumab. Si bien estos resultados no afectarán en el uso de trastuzumab en cáncer de mama Her2 positivo, sugieren un posible mecanismo de acción para la terapia basada en trastuzumab. Sobre la base de los conocimientos actuales, sin embargo, el infiltrado linfocitario tumoral no debe ser utilizado para filtrar el uso o no de trastuzumab. Teniendo en cuenta que el trastuzumab con quimioterapia es el tratamiento estándar actual, la atención se ha centrado en el TIL como factor pronóstico en la enfermedad HER2 + en pacientes tratados con anti-HER2. Los datos sugieren que los altos niveles de infiltrado linfocitario tumoral se asocian también con excelentes resultados en la enfermedad HER2 tratados con con lapatinib, así como dual trastuzumab y lapatinib con quimioterapia.²²

Recomendaciones metodológicas para evaluar el infiltrado linfocitario tumoral en el cáncer de mama.

En la reunión del International TILs Working Group 2014, se pidió a los participantes con experiencia en la evaluación de herramientas para la fase III de

los estudios, completar un cuestionario sobre temas pertinentes a la evaluación en el cáncer de mama. El objetivo fue derivar un consenso basado en la experiencia actual dentro del grupo y utilizarlo como base de esta directriz. Sobre la base de estas discusiones, los participantes de los grupos de trabajo hicieron recomendaciones para armonizar la evaluación del infiltrado linfocitario tumoral, los cuales se resumen en la tabla 5²².

Cabe señalar que la evaluación del infiltrado linfocitario intratumoral debe realizarse antes del tratamiento médico, mediante una evaluación visual en cortes estándar teñidos con hematoxilina-eosina. Las recomendaciones metodológicas para la evaluación de este infiltrado tienen como objetivo facilitar el uso del infiltrado linfocitario tumoral como un biomarcador en entornos de investigación y ensayos clínicos, es decir, como una estratificación o un factor de ajuste.

Tabla 5. Recomendaciones para la evaluación del infiltrado linfocitario tumoral (TIL) en el cáncer de mama.

- 1) TIL debe ser reportado para el compartimento estromal (= % estromal de TIL). El denominador usado para determinar el porcentaje es el área de tejido estromal (p.e. área ocupada por células inflamatorias mononucleares del área estromal intratumoral total), no el número de células estromales (p.e. fracción del total de núcleos de células estromales que representan núcleos de células inflamatorias mononucleares).
- 2) TIL debe ser evaluado dentro de los bordes del tumor invasor.
- 3) Excluir el TIL fuera de los bordes del tumor y alrededor del CDIS y lobulillos normales.
- 4) Excluir el TIL en zonas del tumor con artefactos por aplastamiento, necrosis, hialinización regresiva, así como en el sitio de una biopsia con aguja de corte previa.
- 5) todas las células mononucleares (incluyendo linfocitos y células plasmáticas) deben ser tomadas en cuenta y los leucocitos polimorfonucleares deben ser excluidos.
- 6) Se considera suficiente una sección (4-5 μm , con aumento x 200–400) por paciente.
- 7) Secciones completas deben preferirse sobre las biopsias siempre que sea posible. Los núcleos pueden ser utilizados en el tratamiento adyuvante terapéutico previo; actualmente no ha sido desarrollada una metodología para reportar TIL posterior al tratamiento neoadyuvante.
- 8) Debe ser utilizada una evaluación completa de los TIL promedio del área del tumor.
- 9) The working group's consensus es el que puede proporcionar más información biológica relevante cuando se le califica como una variable continua, que se esto permitirá que los análisis estadísticos sean más precisos y que más tarde se puedan clasificar en torno a diferentes umbrales. Sin embargo, en la práctica diaria, la mayoría de los patólogos rara vez informan por ejemplo 13.5% y se completa hasta el <10%, más cercano al 5%, por lo tanto, en este ejemplo sería el 15%. Se debe dar el aproximado tan cerca como el patólogo se sienta cómodo.
- 10) TIL debe evaluarse como un parámetro continuo. El porcentaje de TIL estromal es un parámetro semicuantitativo para esta evaluación, por ejemplo, 80% de TIL estromal significa que 80% de la superficie del estroma muestra un infiltrado mononuclear. Para la evaluación de los valores de porcentaje, el patrón de crecimiento de los linfocitos

disociada necesita ser tomada en cuenta. Los linfocitos normalmente son forman agregados celulares sólidos; por lo tanto, la denominación 100% de TIL estromal todavía permitiría un poco de espacio vacío entre el tejido de los linfocitos individuales.

11) No hay recomendaciones formales para un umbral TIL clínicamente relevante. El consenso fue creado para dar una metodología válida actual, que es más importante que un umbral clínico, las cuales serán determinadas una vez que la metodología sea sólida. El término cáncer de mama con predominancia de linfocitos puede ser utilizado como un término descriptivo para los tumores que contienen más linfocitos que células tumorales. Sin embargo, los umbrales varían entre 50 y 60% de linfocitos del estroma.

Salgado R, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015; 26:259-271.

4. Problema

El cáncer de mama en México, a partir de 2006 ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años, desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en las últimas 2 décadas.

En el departamento de Anatomía Patológica y en el Centro Estatal de Atención Oncológica de Morelia se concentran la mayoría de los casos de cáncer de mama a nivel estatal por tratarse de centros de referencia certificados para su diagnóstico y tratamiento.

El Centro estatal de Atención Oncológica es el responsable de la toma de biopsia y el tratamiento posterior al diagnóstico emitido por el departamento de Anatomía Patológica del Hospital civil "Dr. Miguel Silva".

A pesar de que el departamento de Anatomía Patológica cuenta con los recursos tecnológicos y humanos para agregar al diagnóstico histopatológico la valoración de la densidad de infiltrado linfocitario, siendo un factor predictivo de la respuesta clínica en el cáncer de mama operable en pacientes tratadas con terapia adyuvante con terapias blanco (trastuzumab), y tratándose de un método sencillo, rápido y sin costo adicional cuando se siguen los estándares internacionales planteados por el International TILs Working Group en 2014, esta valoración no se realiza de rutina por no encontrarse marcada dentro de las recomendaciones de emisión del reporte del diagnóstico histopatológico, y por ende, no se ha realizado

un análisis para evaluar el valor como factor predictivo del comportamiento de cáncer de mama en tumores operables tratados con adyuvancia con terapias blanco (trastuzumab), siendo este análisis importante para ofrecer un panorama más alentador en los casos que sea pertinente.

En base a lo mencionado previamente se realizó la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre la densidad del infiltrado linfocitario tumoral y la respuesta clínica de pacientes diagnosticadas con carcinoma de mama operable HER2 positivo en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Civil “Dr Miguel Silva” y tratadas con adyuvancia con terapias blanco (trastuzumab) en el Centro Estatal de Atención Oncológica?

5. Justificación

El departamento de Anatomía Patológica del Hospital Civil “Dr. Miguel Silva” es el encargado de recibir, procesar, analizar y diagnosticar todas las biopsias mamarias que se realizan en el Centro Estatal de Atención Oncológica, ya que cuenta con un elaborado equipo de trabajo que combina el equipo técnico para procesar muestras con el equipo humano representado por químicos, histotecnólogos y médicos Anatomopatólogos con gran experiencia y capacitación para emitir un diagnóstico histopatológico confiable y que se complementa con inmunotinciones y estudios de biología molecular en aquellas muestras que lo requieran, técnicas de gran importancia en el estudio del cáncer mamario.

Antes del año 2009 el promedio de realización de inmunohistoquímica en biopsias de lesiones mamarias malignas fue de 13 casos por año. Posteriormente del año 2009 al año 2011 se tiene registrados 546 casos de cáncer de mama diagnosticados en el Departamento de Anatomía Patológica a los cuales se les realizó estudio de inmunohistoquímica para HER2/neu (31 casos en 2009, 254 casos en 2010, y 261 casos en 2011), de dichos pacientes 102 son positivos para HER2/neu ya sea por estudio de inmunohistoquímica o por estudio molecular (CISH), de ellos 7 casos son en 2009, 51 casos en 2010 y 44 casos en 2011.

A partir de 2007 por protocolo todas las pacientes a las que se les ha demostrado la amplificación para HER2/neu por tinción de inmunohistoquímica o por estudio molecular se les envió a tratamiento para trastuzumab.

Si bien el resultado inmunohistoquímico por sí mismo nos da una idea del comportamiento clínico de la paciente analizada, el hecho de no realizar el análisis en la densidad del infiltrado linfocitario tumoral en la misma paciente nos predice parcialmente un buen comportamiento clínico cuando se trata de pacientes a las que se les puede ofrecer un tratamiento con terapia blanco, repercutiendo esto también en la actitud de la paciente respecto al tratamiento.

Ante la importancia de brindar a la paciente mayores indicadores que le hablen del comportamiento clínico positivo, mediante otros factores que fungan como factores predictores de buen comportamiento, es posible establecer un trabajo multidisciplinario para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer de mama y un panorama más alentador para ellas.

La finalidad de este análisis fue aportar información útil a los médicos clínicos para ofrecer un tratamiento y orientación adecuada a estos pacientes.

Además este trabajo nos permitió conocer la frecuencia por edad de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama operable Her2 positivo, el promedio de la densidad del infiltrado linfocitario tumoral en ellas, cuales son los tamaños, tipos histológicos y grados histológicos más frecuentes en ellas.

En el departamento de Anatomía Patológica contamos con los elementos para la realización de la valoración de la densidad del infiltrado linfocitario y los datos de las pacientes para conocer su respuesta clínica posterior al tratamiento adyuvante con terapias blanco (trastuzumab), lo cual nos permitió realizar este trabajo retrospectivo para en un futuro adquirir el compromiso de realizarla de rutina para predecir la respuesta al tratamiento de estos pacientes.

Además se tuvo vinculación estrecha con el Centro Estatal de Atención Oncológica, lo que facilitó el acceso a la información clínica y manejo de los

pacientes. Éticamente este estudio fué clasificado como de mínimo riesgo ya que sólo se realizó la revisión de material y del expediente clínico manteniendo siempre la confidencialidad de datos personales.

6. Objetivo general

Analizar si la densidad del infiltrado linfocitario tumoral se encuentra asociada a la respuesta clínica de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama operable HER2 positivo y tratadas con adyuvancia con terapia blanco (trastuzumab) en el Centro Estatal de Atención Oncológica en el periodo de 1º de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011.

Objetivos específicos:

1. Conocer la edad, el tamaño del tumor en su mayor dimensión, el tipo histológico según la Organización Mundial de la Salud, el grado histológico según la escala de Scarff-Bloom-Richardson, el estado ganglionar y la reactividad para receptores hormonales de las pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivos que hayan recibido tratamiento adyuvante con terapia blanco (trastuzumab).
2. Cuantificar la densidad del infiltrado linfocitario tumoral en pacientes Her2 positivos que hayan recibido tratamiento adyuvante con terapia blanco (trastuzumab).
3. Determinar la supervivencia global y la sobrevida libre de metástasis en las pacientes Her2 positivos que hayan recibido tratamiento adyuvante con terapia blanco (trastuzumab).
4. Determinar la concordancia entre el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico inicial y los del interobservador.

7. Hipótesis

Hipótesis metodológica. La densidad del infiltrado linfocitario tumoral mayor a 50% en pacientes con cáncer de mama operable Her2 positivo tratadas con

trastuzumab tiene mayor supervivencia global y mayor sobrevida libre de metástasis.

8. Material y métodos

Se trató de un estudio descriptivo, observacional, analítico, retrospectivo y transversal.

Universo o población.

Todos los resultados histopatológicos con laminillas y bloques de pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama operable Her2 positivo que hayan recibido tratamiento adyuvante con terapia blanco (trastuzumab) por 1 año en el Centro Estatal de Atención oncológica de Michoacán y que contaron con expediente clínico en el Centro Estatal de Atención Oncológica

Muestra.

Muestra no probabilística a conveniencia por intervalo de 2009 a 2011

Definición de las unidades de observación.

Reportes con Diagnóstico histopatológico

Reportes con Diagnóstico inmunohistoquímico para Her2/neu

Expedientes clínicos con historia clínica completa y seguimiento clínico.

Criterios de inclusión

Contar con expediente clínico, reportes histopatológicos e inmunohistoquímicos y material de revisión completos.

Criterios de exclusión

Expediente clínico, los reportes histopatológicos e inmunohistoquímicos y el material de revisión se encuentren incompletos.

Criterios de eliminación

Que el expediente clínico, los reportes histopatológicos e inmunohistoquímicos y/o el material de revisión no se encuentren localizados.

Definición de variables y unidades de medida

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
1. Conocer la edad, el tamaño del tumor en su mayor dimensión, el tipo histológico según la organización mundial de la salud, el grado histológico según la escala de Scarff-Bloom-Richardson, el estado ganglionar y la reactividad para receptores de estrógenos.	Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
	Tamaño del tumor en su mayor dimensión	Cuantitativa continua	Centímetros
	Tipo histológico según clasificación de la Organización mundial de la salud <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico • Carcinoma lobulillar infiltrante • Otras variantes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Carcinoma medular ○ Carcinoma metaplásico ○ Carcinoma papilar ○ Carcinoma tubular ○ Carcinoma mucinoso 	Cualitativa nominal	Marcar con una cruz
	Grado histológico. Escala de Scarff-Bloom-Richardson. <ul style="list-style-type: none"> ○ Grado 1: suma 3,4 o 5 ○ Grado 2: suma 6 o 7 ○ Grado 3: suma 8 o 9 	Cualitativa nominal	Marca con una cruz
	Estado ganglionar	Cuantitativa discreta	Número de gánglios
Reactividad para receptores de estrógenos Escala de H-SCORE	Cuantitativa continua	0-300	

2. Cuantificar la densidad del infiltrado linfocitario tumoral en pacientes Her2 positivos que hayan recibido tratamiento adyuvante con terapia blanco (trastuzumab)	Densidad del infiltrado linfocitario tumoral Positivo: 51 Negativo: 49	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
3. Determinar la supervivencia global y la sobrevida libre de metástasis en pacientes Her2 positivos que hayan recibido tratamiento adyuvante con terapia blanco (trastuzumab).	Supervivencia global	Cuantitativa discreta	Meses
	Sobrevida libre de metástasis	Cuantitativa discreta	Meses
4. Determinar la concordancia del diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del interobservador con el diagnóstico inicial.	Concordancia entre el primer y el segundo diagnóstico histopatológico.	Cualitativa dicotómica	Si No
	Concordancia entre el primer y el segundo diagnóstico inmunohistoquímico.	Cualitativa dicotómica	Si No

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

Se revisó el archivo del departamento de Anatomía Patológica en busca de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, posteriormente se revisaron aquellas que se les haya realizado estudio de inmunohistoquímica para receptores hormonales y para HER2/neu teniendo resultado positivo en el último; e buscaron además el tamaño tumoral en su mayor diámetro, el tipo histológico según la Organización Mundial de la Salud, el grado histológico según la escala de Scarf-Bloom-Richardson y el estado ganglionar. Se revaloró el material de acuerdo a las

recomendaciones del Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario en su Edición de 2015 y se seleccionaron las pacientes Her2 positivo a las cuales se les realizó la valoración de la densidad del infiltrado linfocitario tumoral según los lineamientos del 2014. Se consultó el expediente clínico de dichas pacientes y se clasificaron en pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab por 1 año o más y las que no, de las pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab se buscaron intencionadamente la edad, el estado ganglionar, sobrevida libre de metástasis, sobrevida global. Todos los datos se vaciarón en un formato de recolección de datos.

Posteriormente se conformó una base de datos electrónica en Microsoft office Excell 2010 y se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para la caracterización de las pacientes; se realizó la prueba de correlación de Pearson y se procesó la información en el programa estadístico SSPS versión 22 y se presentó la información en cuadros y gráficos.

9. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.

Se conformó una base de datos electrónica en Microsoft office Excell 2010 y se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para la caracterización de las pacientes; y se realizó la prueba de asociación de Pearson para observar la asociación entre la densidad del infiltrado linfocitario tumoral y la sobrevida libre de tumor y sobrevida libre de metástasis, se procesó la información en el programa estadístico SPSS 22 con las variables de estudio y se presentó la información en cuadros y gráficos.

10. Aspectos éticos

De acuerdo a la declaración 23 de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, la investigación médica que se va a realizar respetará el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las pacientes incluidas en la investigación. De igual forma se tomarán toda clase de precauciones para resguardar la confidencialidad de su información personal

para reducir al máximo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

De acuerdo al código de Núremberg y por la naturaleza del estudio, no se requiere la firma de un consentimiento informado voluntario ya que no se llevará a cabo ninguna actividad que interfiera con la evolución natural de la enfermedad en estudio y tampoco se causará sufrimiento ni físico ni mental al individuo en cuestión, además el estudio está justificado por la finalidad de obtenerse resultados provechosos para el beneficio de la sociedad basándose en resultados previos de literatura internacional, el sujeto será protegido manteniendo en anonimato y discreción todos los datos que se obtendrán de su expediente clínico y de laboratorio.

Además este estudio está basado en las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos las cuales se basan en los principios éticos generales que incluyen el respeto por las personas, el principio de beneficencia y no maleficencia, la justicia explicada como la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que se considera moralmente correcto y apropiado haciendo especial referencia a la protección de los derechos y bienestar de las personas vulnerables.

Es importante mencionar que por la naturaleza del estudio, el riesgo para el paciente es mínimo.

De igual manera éste estudio no conlleva cualquier propósito de lucro de ninguna de las partes involucradas.

11. Organización de la investigación

Programa de trabajo

Actividad	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Revisión bibliográfica	X	X	X	X	X		
Redacción del marco teórico			X	X	X		
Aprobación por el						X	

comité de ética							
Selección de casos y sus laminillas y bloques de parafina						X	
Análisis interobservador						X	
Revisión con asesores						X	
Recolección de datos clínicos						X	
Tabulación, análisis e interpretación de los resultados						X	
Revisión con asesores						X	X
Escritura de la tesis							X
Impresión y entrega							X
Presentación de tesis							X

12. Recursos humanos

Dra. Anallely Luna Hernández, residente de tercer año de la especialidad en Anatomía Patológica.

Un médico adscrito con especialidad en patología oncológica del departamento de Anatomía Patológica del Hospital civil “Dr. Miguel Silva”

Médico especialista en investigación

Histotecnólogos y quimicofarmacobiólogos

Personal de archivo clínico del Centro Estatal de Oncología

13. Recursos materiales

Computadora con Excel y Word

Programa estadístico SSPS versión 22 y STADISTICS versión 7.0

Microscopio óptico

Expedientes clínicos

Impresora láser

14. Resultados

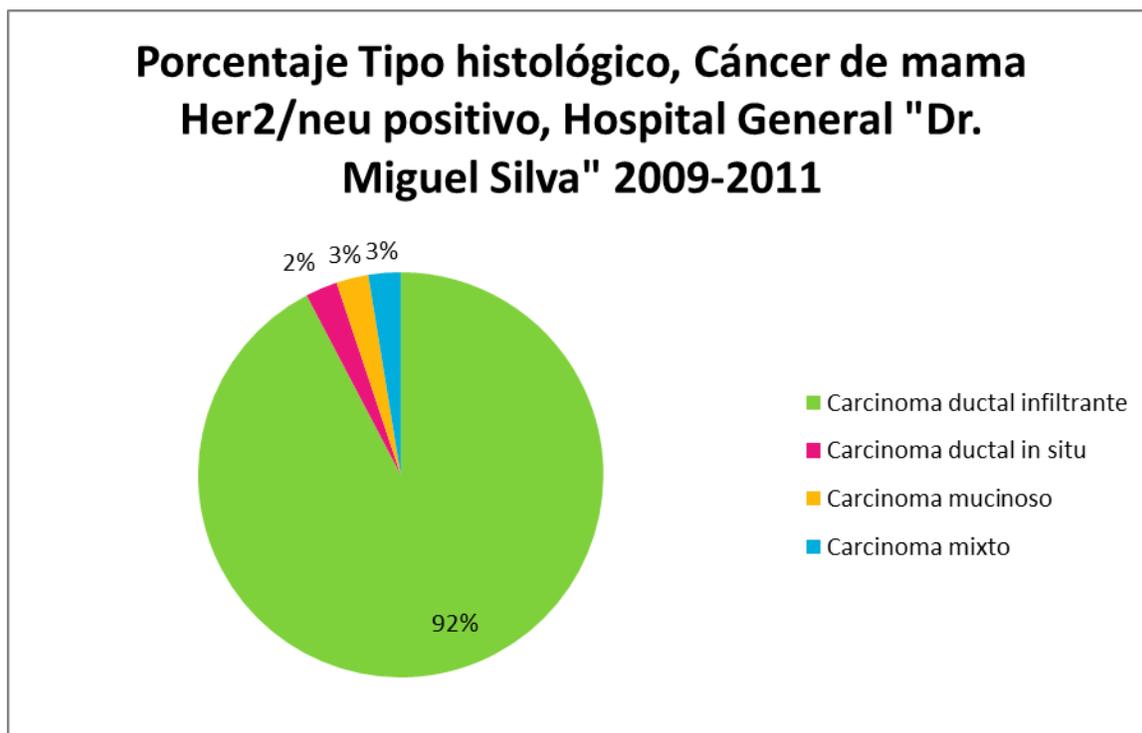
Se seleccionaron 39 pacientes para el estudio de las cuales se recolectaron los siguientes resultados de la base de datos del Departamento de Anatomía Patológica y los expedientes clínicos del Centro Estatal de Atención Oncológica:

La edad promedio de las pacientes fue 49.6 años (± 1.41).

El tamaño promedio del tumor fue de 2.7 cm (± 0.35).

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante con 36 casos, el carcinoma ductal in situ puro en 1 caso, carcinoma mucinoso en 1 caso (gráfica 1, figura 3). El grado más frecuente fue el grado 2 con 26 casos, seguido del grado 1 con 6 casos y grado 3 con 2 casos. El caso de carcinoma ductal in situ se gradificó de acuerdo con las características citológicas en alto grado; 4 casos no fueron gradificados (Gráfico 2).

Gráfico 1.



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

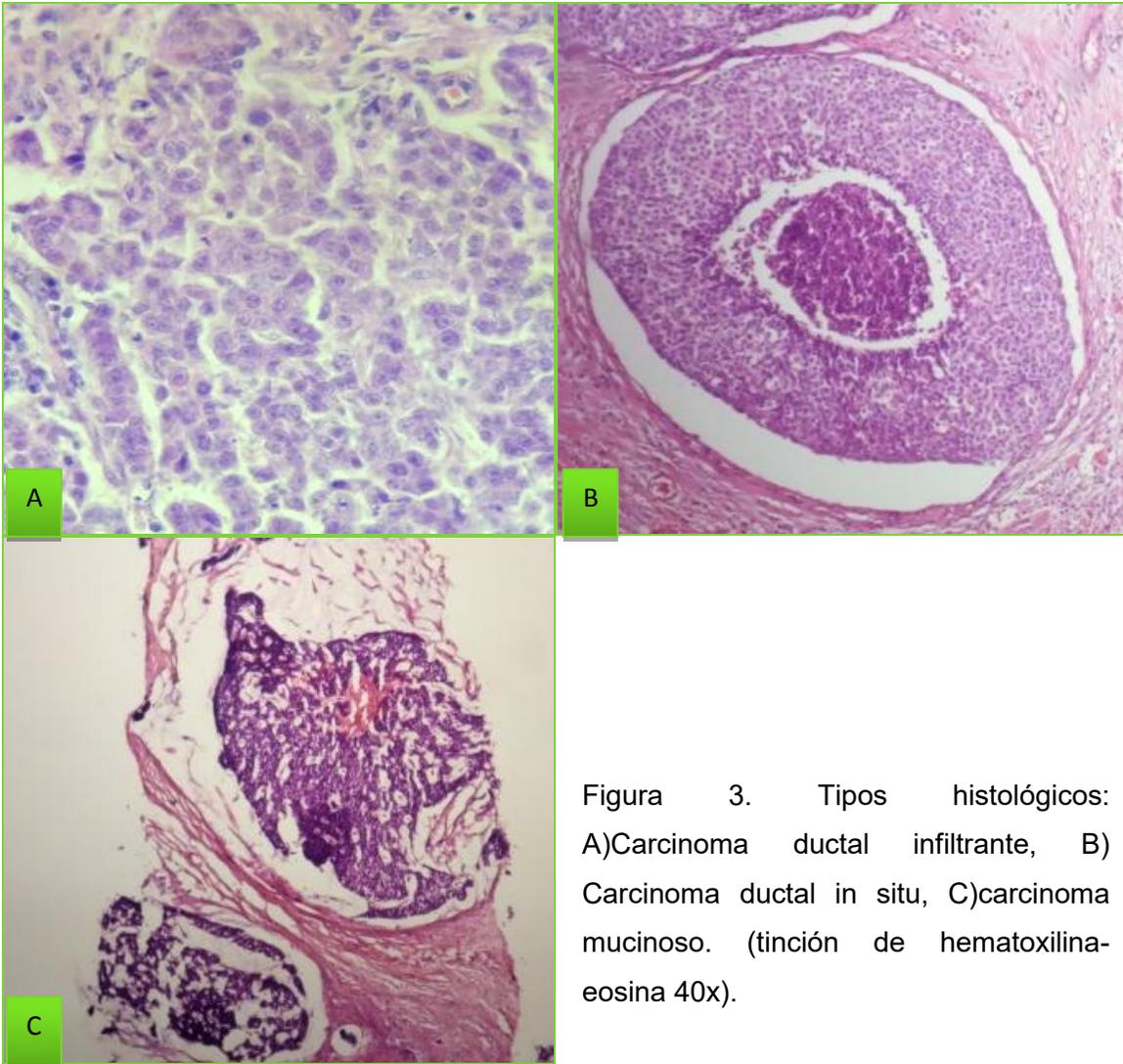
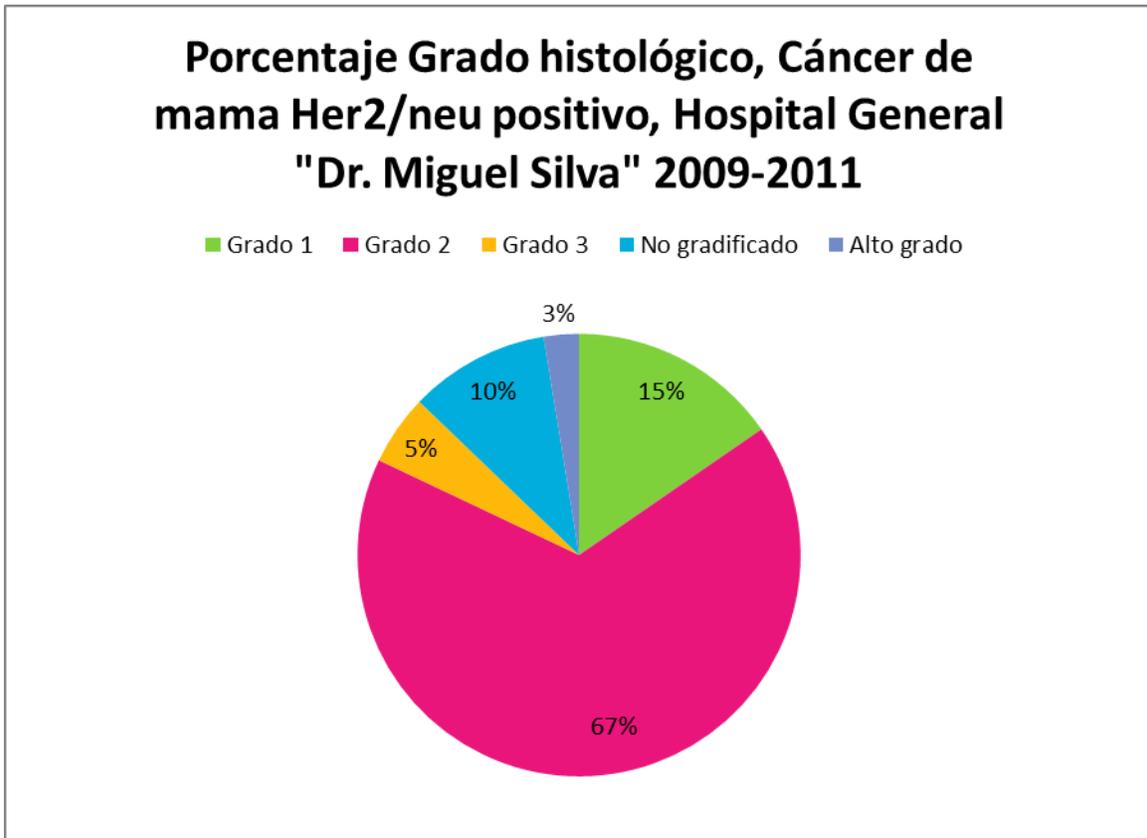


Figura 3. Tipos histológicos:
A)Carcinoma ductal infiltrante, B)
Carcinoma ductal in situ, C)carcinoma
mucinoso. (tinción de hematoxilina-
eosina 40x).

Fuente: Archivo del departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

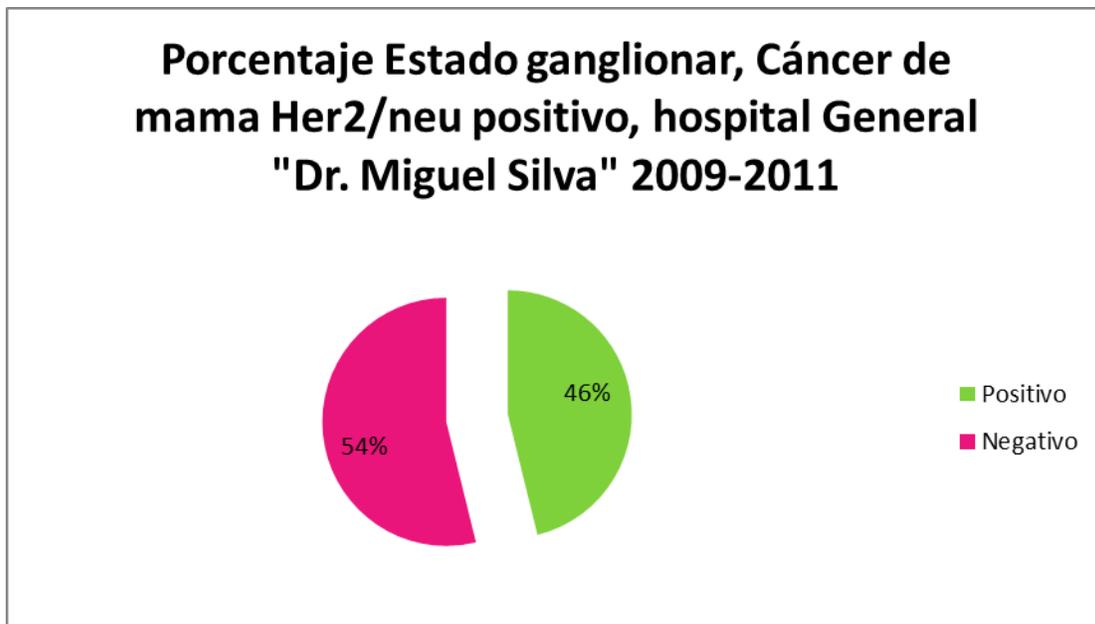
Grafica 2.



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

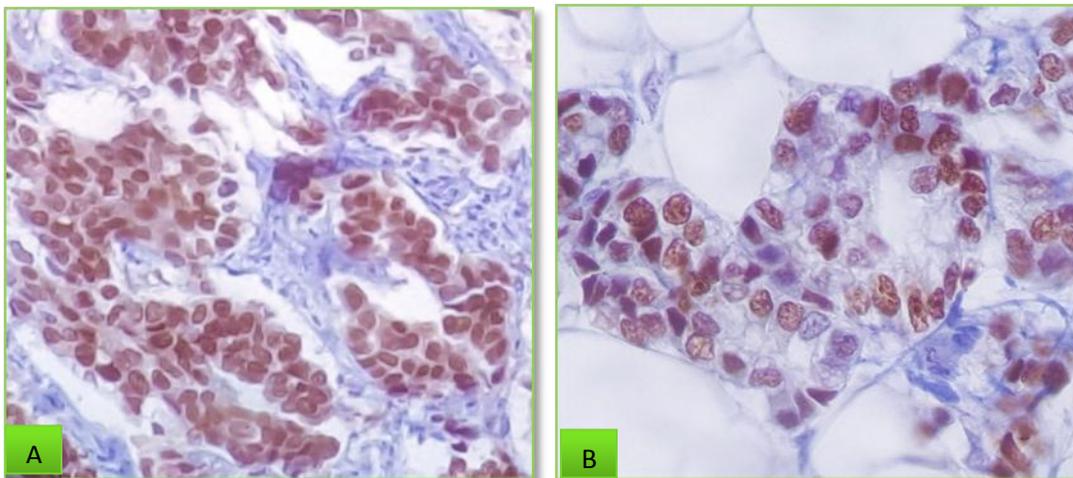
El estado ganglionar fue de 18 casos positivos con un promedio de 7.2 ganglios (± 21.92) (gráfico 3).

Gráfica 3.



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

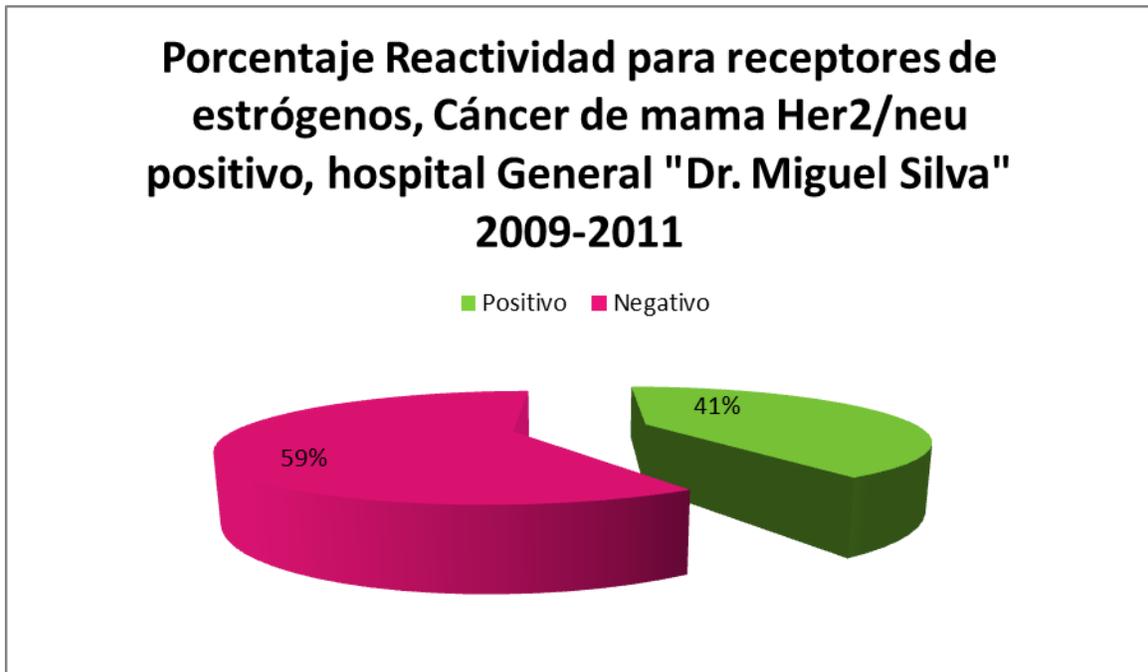
El reporte de inmunohistoquímica para receptores de estrógenos fue de 23 casos negativos y 16 casos positivos con un H-SCORE promedio de 103 puntos (± 80.28); (figura 4, gráfico 4).



Fuente: Departamento de Patología del Hospital General "Dr. Miguel Silva."

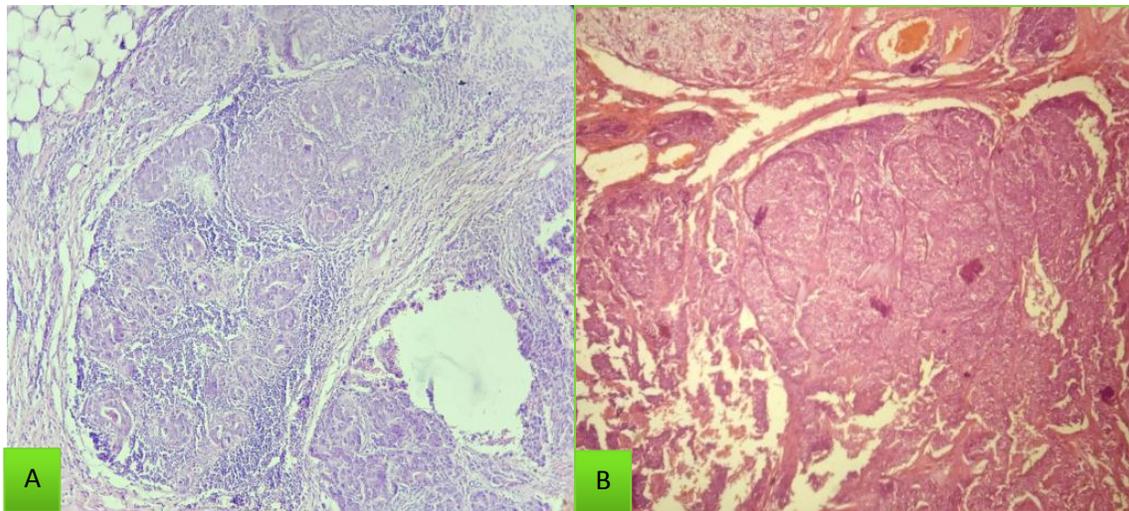
Figura 4. A) Receptores de estrógenos positivos B) Receptores de progesterona positivo. (Inmunotinción, 100x)

Gráfica 4.



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

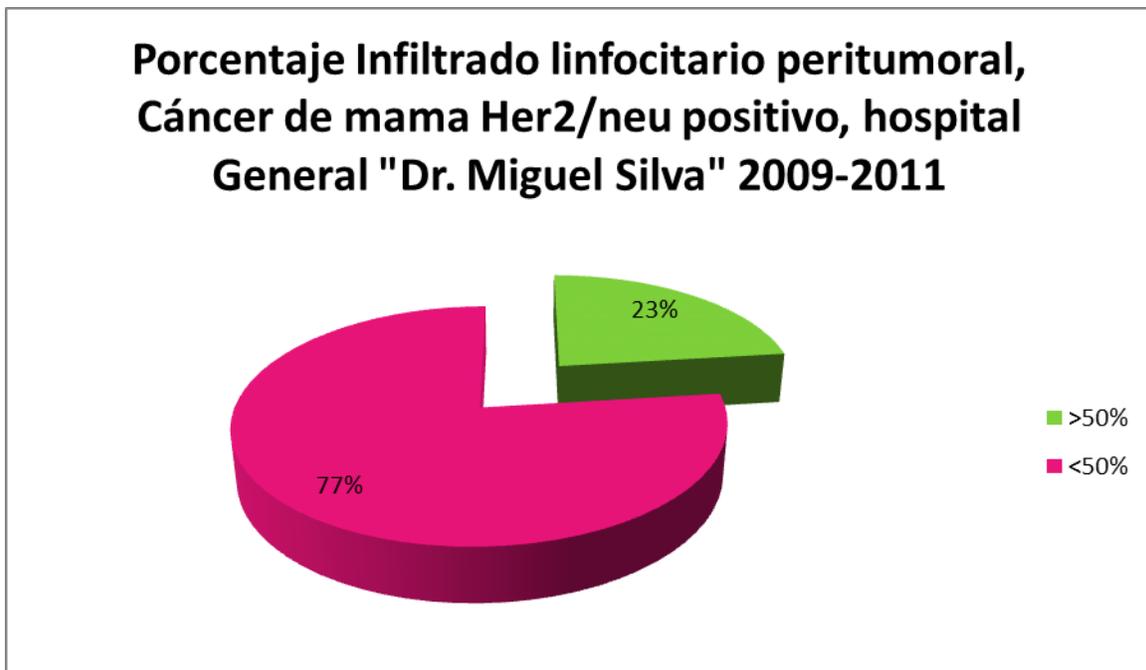
Se valoró el infiltrado linfocitario peritumoral resultando 9 casos con infiltrado linfocitario mayor al 50% y 30 casos menor a 50% (figura 5, gráfica 5).



Archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Figura 5. Densidad del infiltrado linfocitario peritumoral A) Mayor al 50%, B) menor al 50%.
(Tinción de Hematoxilina-Eosina, 10%)

Gráfica 5.



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

La supervivencia global al momento del estudio fue en promedio de 63.17 meses (± 19.79).

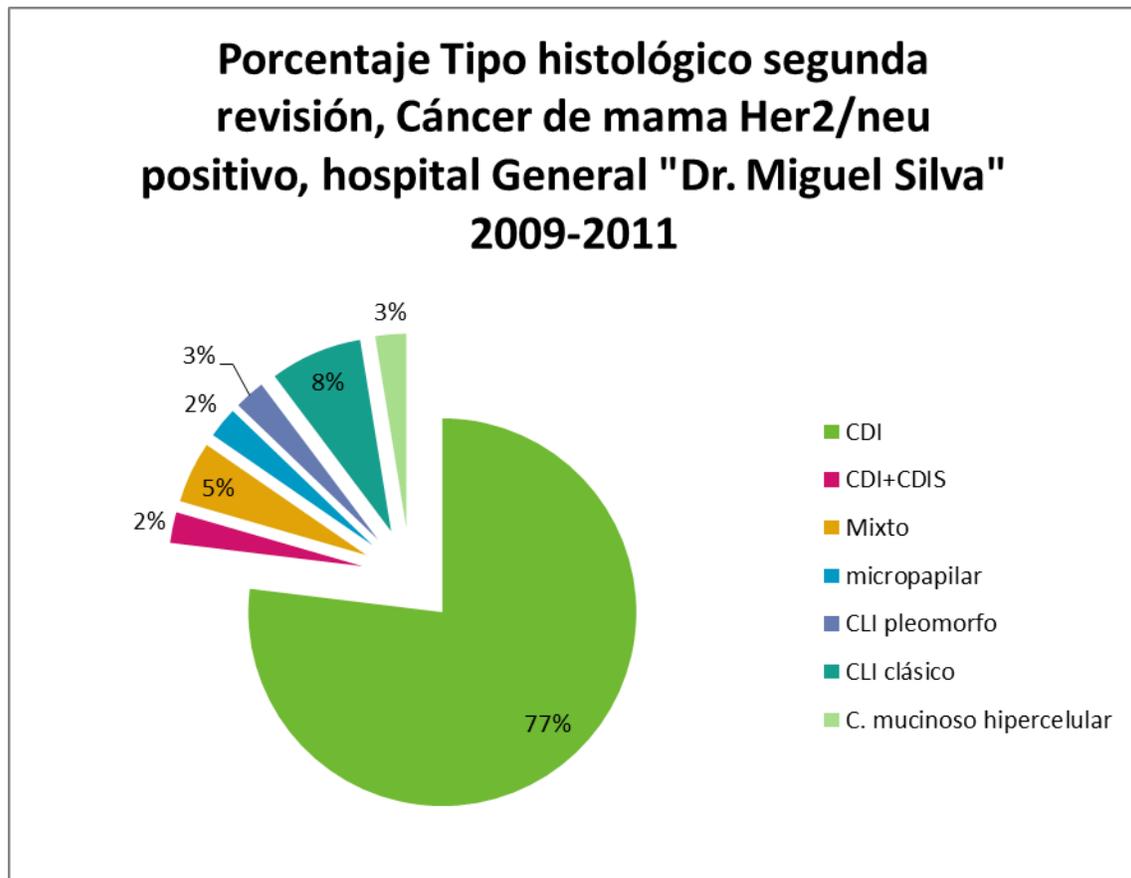
De los 39 casos, 7 pacientes tuvieron metástasis, con un promedio de supervivencia libre de metástasis al momento del estudio de 56.7 (± 6.36); los sitios de metástasis fueron SNC (3 casos) pulmón (3 casos) y hubo 1 caso con metástasis a hígado y SNC.

Durante la nueva revisión de los casos se obtuvieron los siguientes resultados:

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico (30 casos), seguido del carcinoma lobulillar clásico con 3 casos, uno de ellos con células en anillo de sello, 2 casos de carcinoma mixto (carcinoma ductal infiltrante y lobulillar infiltrante), 1 caso de carcinoma ductal infiltrante asociado a carcinoma ductal in situ, 1 caso de carcinoma micropapilar, un carcinoma mucinoso hiper celular y otro de carcinoma lobulillar pleomorfo. El grado histológico

más frecuente fue el grado 2 con 25 casos, el grado 3 con 11 casos, el grado 2 con 2 casos (gráfico 6 y 7, figura 6).

Gráfica 6.



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

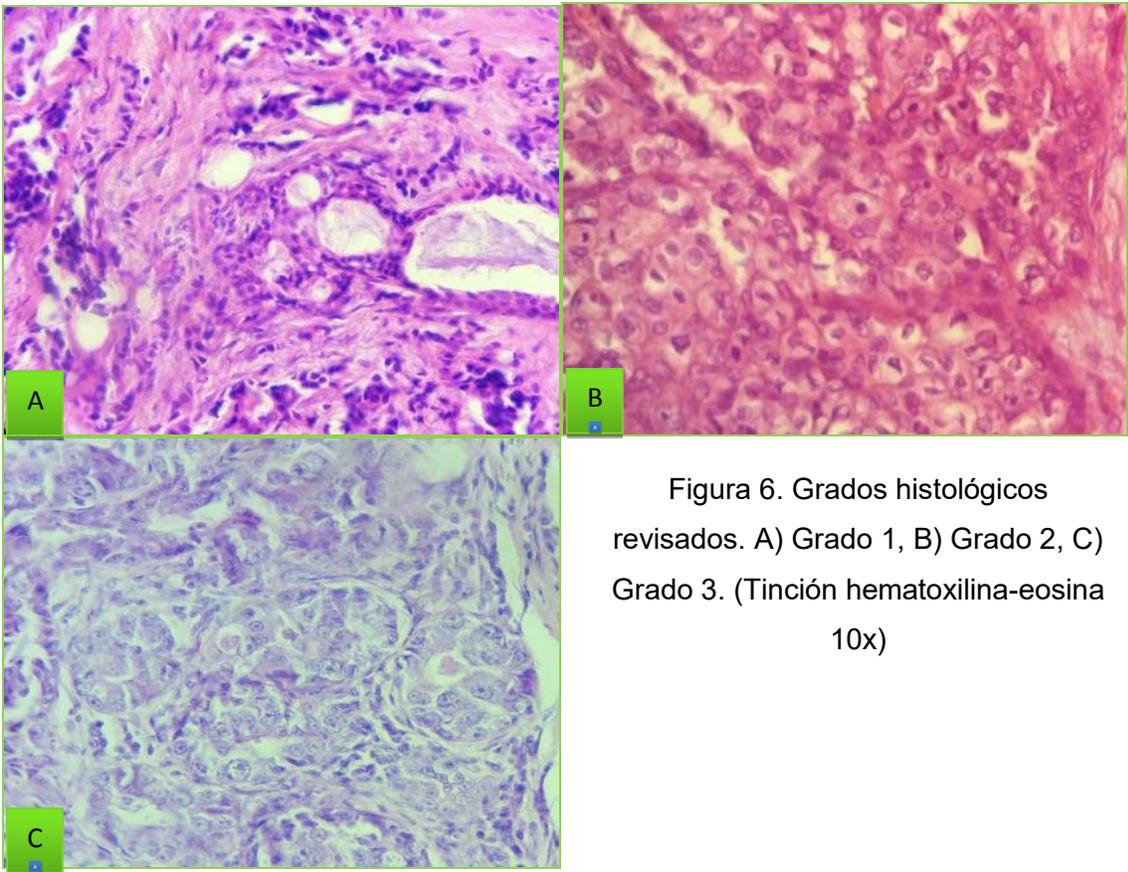
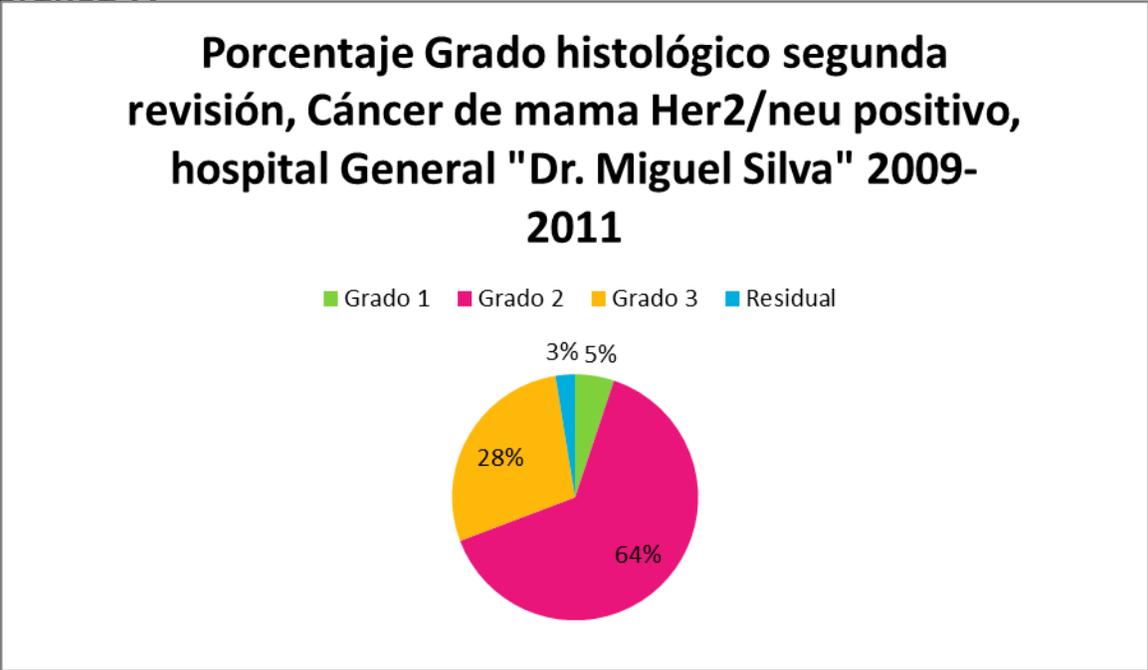


Figura 6. Grados histológicos revisados. A) Grado 1, B) Grado 2, C) Grado 3. (Tinción hematoxilina-eosina 10x)

Fuente. Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

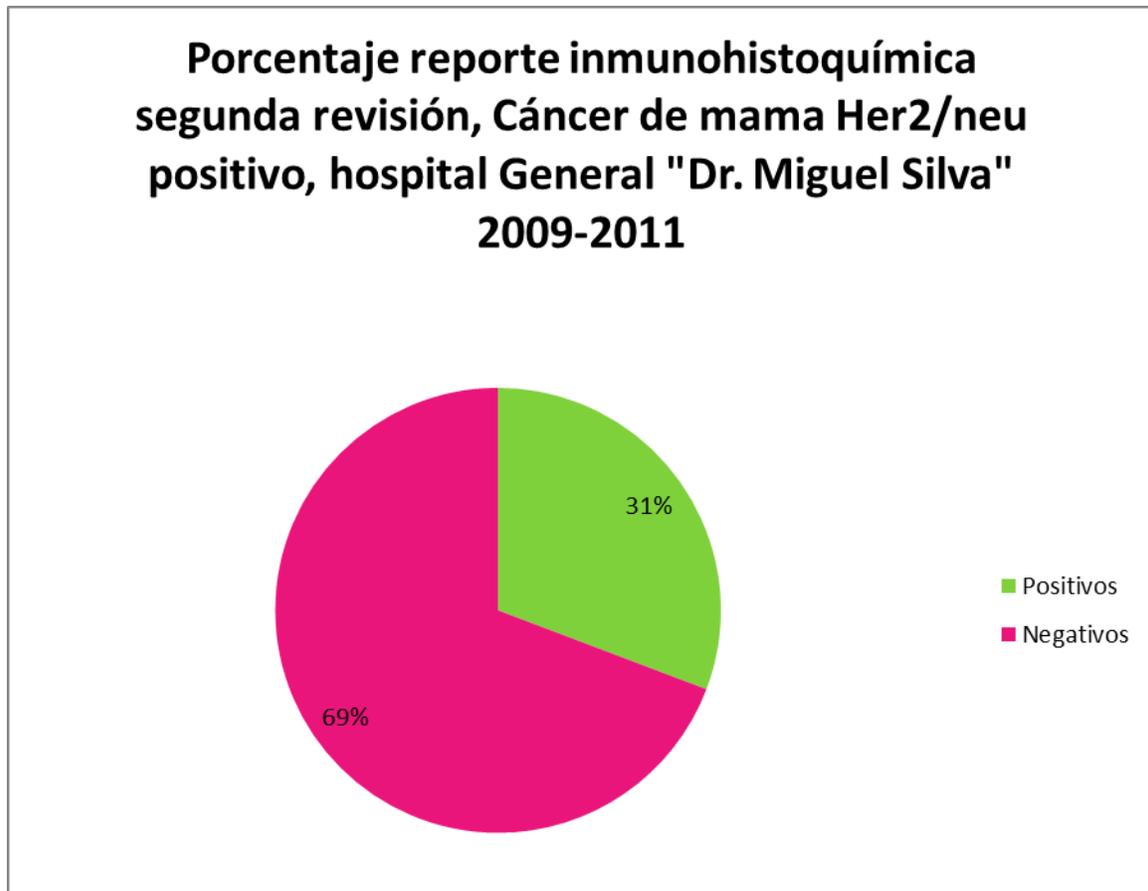
Gráfica 7.



Fuente. Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

En cuanto a la revisión de la inmunohistoquímica para receptores de estrógenos se encontraron 27 casos negativos y 12 casos positivos con un H-SCORE promedio de 160 puntos (± 60.4), en cuanto a los receptores de progesterona 30 casos fueron negativos y 9 casos positivos con H-SCORE promedio de 120 puntos (54.08) (Gráfico 8).

Gráfica 8.

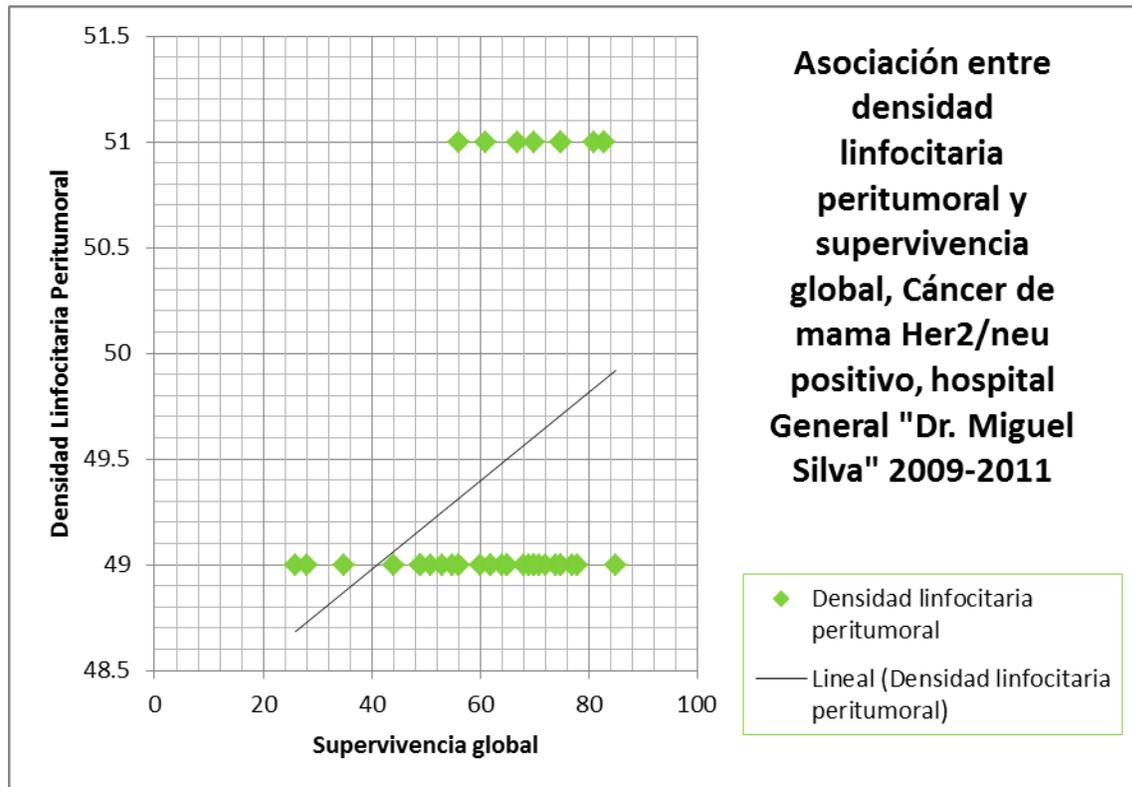


Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

La concordancia entre el primer diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico y el diagnóstico revisado no puede concluirse ya que la revisión encontrada en el archivo y la segunda revisión fueron hechas en condiciones diferentes, la primera por un patólogo y la segunda por un oncopatólogo.

La asociación existente entre infiltrado linfocitario peritumoral y la sobrevida global es estadísticamente significativa ($p=0.02$) y se presenta distribuida como se muestra en la siguiente gráfica (gráfica 9)

Gráfica 9.



Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva."

15. Discusión

La literatura nos marca que en México el promedio de edad para el diagnóstico de estas pacientes es de 53 años a diferencia de los países europeos, Estados Unidos de América y Canadá donde el promedio se encuentra alrededor de los 60 años^{3,4}. En nuestro estudio se observó una media de edad de 49.6 años (± 1.41), tal vez por tratarse de un hospital de referencia.

En las pacientes del estudio se encontró que el tamaño promedio fue de 2.7 cm (± 0.35), además se demostró, lo que se menciona en la literatura, que a menor tamaño mejor supervivencia global y sobrevida libre de metástasis¹⁰.

De los casos analizados 30 correspondieron a carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico (77%), 8% a lobulillar clásico y otras variantes histológicas menos del 5%. El carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico mostró un porcentaje ligeramente mayor al que se marca en la literatura y en cuanto al carcinoma lobulillar clásico un porcentaje dentro del marcado en la literatura (40 al 75% para el primero y 5 al 15% para el segundo)⁹.

De acuerdo al grado histológico, el 64% se situó en el grado 2 (moderadamente diferenciado), siendo el resultado esperado por la asociación entre la positividad para HER2/neu u los resultados de los receptores de estrógenos.

Las pacientes con ganglios positivos representaron el 49% de la muestra con un promedio de 7.2 ganglios positivos (± 21.92). La asociación entre el número de ganglios positivos y la sobrevida libre de metástasis y supervivencia global hace una fuerte referencia a lo que nos marca la literatura, pacientes con 4 o más ganglios afectados tienen un peor pronóstico. Cabe señalar que las diferencias que pueden observarse en la tabla pueden deberse a la cantidad de ganglios disecados de la región axilar, lo recomendado es lograr la cantidad de 15 a 20 ganglios por espécimen y que en algunos casos se disecaron una cantidad menor a la recomendada¹³.

En cuanto a los receptores hormonales, se encontraron 12 casos positivos de receptores de estrógenos con un H-SCORE promedio de 160 puntos (± 60.4), confirmándonos que la mayoría de los tumores estudiados son moderadamente diferenciados.

Se obtuvieron 9 casos con infiltrado linfocitario mayor al 50% y 30 casos menor a 50%, cantidad suficiente para poder realizar la asociación entre éste y la supervivencia global que es el motivo de nuestro estudio.

La tasa promedio de supervivencia global al momento del estudio fue de 63.17 meses (± 19.79), en 21 expedientes no se localizaron tratándose en su mayoría de defunciones (17 expedientes), lo cual puede no ser una tasa real de supervivencia de enfermedad; la literatura marca que en el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de más de 25 años², teniendo concordancia extrapolándolo a nuestras cifras.

Se observó un promedio de supervivencia libre de metástasis al momento del estudio de 56.7 (± 6.36); los sitios de metástasis fueron SNC (3 casos) pulmón (3 casos) y hubo 1 caso con metástasis a hígado y SNC.

En cuanto a los resultados sobre concordancia entre el primer diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico y el diagnóstico revisado no puede concluirse si existe o no concordancia interobservador ya que la revisión encontrada en el archivo y la segunda revisión fueron hechas en condiciones diferentes.

Finalmente el propósito de nuestro estudio fue encontrar la asociación entre la densidad del infiltrado linfoplasmocitario peritumoral y la supervivencia global y la supervivencia libre de metástasis, se encontró que a mayor infiltrado linfocitario peritumoral, expresado con valores mayores a 50% la supervivencia global es mayor ($p=0.2$).

16. Conclusiones

- Se cumplieron los objetivos planteados en el presente proyecto de investigación, ya que la asociación existente entre infiltrado linfoplasmocitario peritumoral y la supervivencia global es estadísticamente significativa ($p=0.02$).
- Se pudo comprobar la hipótesis planteada en este trabajo, efectivamente a mayor densidad linfocitaria es mejor la supervivencia global del paciente.
- La edad promedio de las pacientes fue de 49.6 años (± 1.41).
- El tamaño promedio del tumor fue de 2.7 cm (± 0.35).

- El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico (77%).
- El grado histológico predominante fue el 2 (25 casos).
- El estado ganglionar fue de 18 casos positivos con un promedio de 7.2 ganglios (± 21.92).
- Se cuantificaron 12 casos con receptores de estrógenos positivos (30.7%).
- Se valoró el infiltrado linfocitario peritumoral resultando 9 casos con infiltrado linfocitario mayor al 50% y 30 casos menor a 50%.
- La sobrevida global al momento del estudio fue en promedio de 63.17 meses (± 19.79).
- La supervivencia libre de metástasis al momento del estudio fue de 56.7 (± 6.36); los sitios de metástasis fueron SNC (3 casos) pulmón (3 casos) y hubo 1 caso con metástasis a hígado y SNC.
- Lamentablemente la concordancia interobservador no fue posible calcularla por haberse presentado en condiciones diferentes.

17. Recomendaciones

- Debido al alto porcentaje de expedientes no localizados me permito hacer la recomendación de mejorar el sistema de archivo clínico en el Centro Estatal de Atención Oncológica que nos permita localizar de una manera más eficiente los expedientes clínicos y también nos permita tener la información mejor organizada y más entendible.
- Así mismo el reporte histopatológico e inmunohistoquímico debe apegarse mejor a las normas ya estandarizadas en cuanto al reporte de HER2/neu y también incluir la densidad del infiltrado linfoplasmocitario con fines de pronóstico y de nuevos estudios que nos permitan ampliar el rango de información sobre el tema.
- Durante la revisión de estudios se observó que muchas de las pacientes que abandonaron el tratamiento parecían no estar bien informadas sobre las posibilidades de una sobrevida global amplia cuando el tratamiento es oportuno y se sigue al pie de la letra, por ello me permito recomendar una

mejor orientación e intervención por el servicio de psicología y trabajo social.

18. Referencias bibliográficas

1. Rodríguez JR, Rodríguez Hernández JR, et al. «Supervivencia del cáncer de mama invasivo en estadio I según el método diagnóstico.» *Prog Obstet Ginecol*, 2004;47(9):407-13.
2. Cárdenas J, B. E. *Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión*. Ed. Elsevier, Colima. 2015
3. Villareal-Garza C, A. C.-H. Breast cancer in young women in Latin America: An unmet, growing burden. *Oncologist*, 2013; 18:1298-1306.
4. Lara-Medina F, P.-S. V.-P. Triple- negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* , 2011; 117:3658-3669.
5. Gnerlich JL, D. A. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg*, 2009;208:341-347.
6. Partridge AH, R. K. Model program to improve care for a unique cancer population: young women with breast cancer. *J Oncol Pract*, 2012;8(5):e105-110.
7. Rosai J., *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed.*: Ed. Mosby Elsevier, USA, 2011.
8. Tavassoli F.A., Devilee P. (eds.). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the breast*.Ed. IARC. Lyon, 2003
9. Hans-Peter Sinn, H. K. A Brief Overview of the WHO classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3er Edition. *Breas Care*, 2013; 8: 149-154.
10. Simpson JF, P. D. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol*, 1994; 102 (suppl 1): S3-S8.

11. Hopton DS, T. J. Histological grading of breast cancer: significance of grade on recurrence and mortality. *Eur J Surg Oncol*, 1989; 15: 25–31.
12. Thoressen, S. Histological grading and clinical stage at presentation in breast carcinoma. *Br J Cancer*, 1982; 46: 457-458.
13. Pérez Et al. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronósticos en Cancer Infiltrante de glándula mamaria. *Cancerología*, 2008; 3: 7-17.
14. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D y cols. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists. Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 124: 966-78
15. Mohammed RH, Lakatua AJ, Haus E y cols. Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer: correlation with histologic subtype and degree of differentiation. *Cancer* 1986; 58: 1076-1081
16. Butler JA; Bretsky S, Mendex BC y cols. Estrogen receptor protein of breast cancer and predictor of recurrence. *Cancer* 1985; 55: 1178-1181
17. Zhou DJ, Ahujd H, Cline MJ. Proto-oncogene abnormalities in human breast cancer: c-erbB2 amplification does not correlate with recurrence of disease. *Oncogene* 1989; 4: 105- 08.
18. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y. Correlations between long-term survival in breast cancer patients and amplification of two putative oncogene-coamplification units:hst-1/int-2 and c-erbB-2/ear1. *Cancer Res* 1989; 49: 3104-3108.
19. Wolff AC et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: american Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.*,2013; 31(31):3997-4013.
20. G. Pruneri, A. Vingiani, V. Bagnardi, N. Rotmensz, A. De Rose, A. Palazzo, A. M. Colleoni, A. Goldhirsch, and G. Viale Clinical validity of tumor-infiltrating lymphocytes analysis in patients with triple-negative breast cancer *Ann. Onc.* 2016 27: 249-256.
21. Ezzeldin M. Ibrahim, Meteb E. Al-Foheidi, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis.

Breast Cancer Research and Treatment, 2014, Volume 148, Number 3, Page 467

22. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, Wienert S, Van den Eynden G, Baehner FL, Penault-Llorca F, Perez EA, Thompson EA, Symmans WF, Richardson AL, Brock J, Criscitiello C, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015; 26:259-271.
23. Kotoula, V., Chatzopoulos, K., Lakis, S., Alexopoulou, Z., Timotheadou, E., Zagouri, F., Pentheroudakis, G., Gogas, H., Galani, E., Efstratiou, I., Zaramboukas, T., Koutras, A., Aravantinos, G., Samantas, E., Psyrris, A., Kourea, H., Bobos, M., Papakostas, P., Kosmidis, P., Pectasides, D., & Fountzilas, G. (2015). Tumors with high-density tumor infiltrating lymphocytes constitute a favorable entity in breast cancer: a pooled analysis of four prospective adjuvant trials. *Oncotarget*, 7(4), 5074-5087. Retrieved from <http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path%5B%5D=6231>
24. S. Loi, S. Michiels, R. Salgado, N. Sirtaine, V. Jose, D. Fumagalli, P.-L. Kellokumpu-Lehtinen, P. Bono, V. Kataja, C. Desmedt, M. J. Piccart, S. Loibl, C. Denkert, M. J. Smyth, H. Joensuu, and C. Sotiriou. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann. Onc.* 2014 25: 1544-1550.
25. Loi S, Sirtaine N, Piette F et al. Prognostic and Predictive Value of Tumor Infiltrating Lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node- Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin. BIG 02-98. *J Clin Oncol*. 2003; 31: 860-867.
26. Perez EA, Aubrey E, Keith Andersen SK et al. Association of genomic analysis of immune function genes and clinical outcome in the NCCTG (Alliance) N9831 adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (suppl 5s): abstr 509.

19. Anexos

Expediente	Tamaño	Tipo histológico	Grado	Estado ganglionar	Cantidad de ganglios	E	P	HER2/neu	FISH

Recolección de datos

HER2/neu	Tipo histológico revisado	Grado histológico revisado	E	p	ILT	Edad	S. libre met	S. global	Trastuzumab	METS	METS2

Autorización para acceso de expedientes clínicos



SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

ASUNTO: autorización para acceso de expedientes clínicos.

Dr. Jorge E. Barajas Echartea.

Director del Centro Estatal de Atención Oncológica

Por este conducto me dirijo a usted de la manera más atenta para pedir su autorización para el acceso a los expedientes clínicos de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo, con el objetivo de realizar un protocolo de investigación con el cual pretendo alcanzar el diploma de la Especialidad de Anatomía Patológica. Dicho trabajo es titulado "RESPUESTA CLÍNICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO Y ALTA DENSIDAD LINFOCITARIA PERITUMORAL".

Sin más por el momento me despido de usted de la manera más atenta, no sin antes enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Anallely Luna Hernández

Dra. María Leilanie Arias González

Residente de 3er grado de Anatomía Patológica

Jefe del Departamento de Anatomía Patológica

Director del centro estatal de Atención Oncológica

Vs. B
Dra. Agu



DEPARTAMENTO
DE
ENSEÑANZA

FIRMA DE AUTORIZACIÓN.

