



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**MODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS, RECEPTORES
HORMONALES Y HER2/NEU POR EFECTO DEL TRATAMIENTO
NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON ETAPA CLÍNICA III DE CÁNCER DE
MAMA**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. BRENDA BERENICE SANTIAGO MARTÍNEZ

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA
PATOLÓGICA**

ASESOR: DR. VÍCTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES

MÉXICO, DF

FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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




DOCTORA

DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



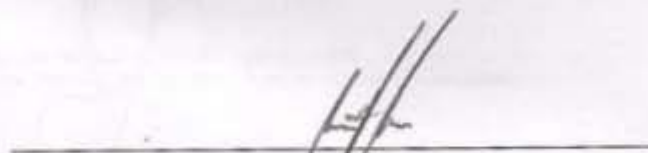
DOCTORA

ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE

ANATOMÍA PATOLÓGICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

VÍCTOR ALBERTO OLGÚN CRUCES

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

UMAE HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 4



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

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

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3606
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA 22/02/2012

DR. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

P R E S E N T E

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

MODIFICACION DE LAS VARIABLES HISTOPATOLOGICAS, RECEPTORES HORMONALES Y HER2/NEU POR EFECTO DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON ETAPA CLINICA III DE CANCER DE MAMA

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

Núm. de Registro
R-2012-3606-4

ATENTAMENTE

DR. OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

Portada.....	i
Índice.....	iv
Agradecimientos.....	v
Resumen.....	vii
1. Introducción.....	1
1.1. Planteamiento de Problema.....	2
1.2. Antecedentes.....	2
1.3. Pregunta de investigación.....	9
1.4. Hipótesis.....	9
1.5. Objetivos.....	10
1.6. Justificación.....	10
2. Pacientes y Métodos.....	11
2.1. Diseño.....	11
2.2. Temporalidad.....	12
2.3. Sujetos de estudio.....	12
2.3.1. Criterios de inclusión.....	12
2.3.2. Criterios de exclusión.....	12
2.3.3. Criterios de eliminación.....	12
2.4. Tamaño de la muestra.....	12
2.4.1. Método de muestreo.....	12
2.5. Variables.....	12
2.6. Procedimiento del estudio.....	12
2.7. Análisis estadístico.....	13
2.8. Consideraciones éticas.....	13
3. Resultados.....	14
4. Discusión.....	26
5. Conclusiones.....	28
6. Referencias bibliográficas.....	38
7. Anexos.....	30

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por todas las grandes bendiciones que ha puesto en todo momento en mi vida.

A mi madre: Por apoyarme incondicionalmente en todas y cada una de mis decisiones y sueños, por ser mi ejemplo de vida y con esto hacerme sentir segura para seguir siempre adelante. Gracias por su amor y confianza en mí.

Al Dr. Olguín: Por la dirección de este trabajo. Por su calidad humana, su apoyo en todo proyecto, y sobre todo por ayudarme a cumplir esta meta. Siempre es un placer trabajar con usted; gracias por compartir sus conocimientos y sus enseñanzas; para mí desarrollo profesional y mi vida.

Al Hospital de Ginecología No. 4 “Luis Castelazo Ayala”: Por abrirme las puertas de un sitio de trabajo en el cual realizar el proyecto.

A Javier y Javycito: Porque su amor me hace desear ser mejor cada día y todo esto es para ti.

IDENTIFICACIÓN

Datos del alumno: Santiago

Martínez

Brenda Berenice

Médico Residente de Tercer Año de Anatomía Patológica

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 55-24-16-14-15

Correo electrónico: brenda_141002@hotmail.com

Datos del asesor: Olguín

Cruces

Victor Alberto

Médico Patólogo

Hospital de Ginecología No. 4 “Luis Castelazo Ayala”

Teléfono: 551-358-5266

Correo electrónico: victoralberto61@msn.com

Datos de la tesis: Modificación de las variables histopatológicas, receptores hormonales y Her 2 /Neu por efecto del tratamiento neoadyuvante en pacientes con etapa clínica III de cáncer de mama.

No. de páginas: 41

Año de registro: 2012

RESUMEN

En México entre los años 2000 y 2006 se registraron 33,671 casos de cáncer de mama. El adenocarcinoma ductal infiltrante representó 74.7%. La terapia neoadyuvante se refiere al tratamiento de pacientes con agentes sistémicos antes del tratamiento quirúrgico definitivo.

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

Pacientes y Métodos.- El presente estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo se realizó en el servicio de Anatomía Patológica del hospital de Gineco-obstetricia No. 4. “Luis Castelazo Se identificaron 51 pacientes a las que se les realizó biopsia con aguja de corte de mama con posterior escisión de la lesión y que hayan tenido terapia neoadyuvante.

Resultados,. Se analizaron los resultados histopatológicos y laminillas de 51 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con estadios avanzados de los años 2010 a 2012 que recibieron neoadyuvancia. La edad media de las pacientes fue de 57.9 (30-87) años. Se identificaron de acuerdo a los criterios del sistema NSBAP B-18 a 10 pacientes con respuesta patológica completa, 36 pacientes con respuesta patológica parcial (pRP) y 5 pacientes sin respuesta patológica (pNP). Del sistema Miller Payne se encontraron 13 pacientes con Grado V (pCR), y 5 pacientes Grado I (pNR). El sistema de Chevallier se observan 7 pacientes con Clase I (pCR), 5 pacientes Clase 4 (pNR) y con respuesta parcial 39 casos. Del método de Sataloff que incluye tumor y ganglios por separado se encontraron 10 casos en tumores en T-A (pCR), y 5 tumores en T-D (pNR). A si también se observaron en el sistema RCB a 6 pacientes con RCB -0 (pCR) y 35 con RCB -III quimiorresistentes (pNR). . El tipo histológico más frecuente de los pacientes con respuesta parcial fue el ductal con 22 casos que corresponde al 43% y el menos frecuente fue el metaplásico con 1 caso. De los 51 casos, únicamente 10 pacientes presentaron respuesta patológica completa, y de estos la mayoría correspondió al subtipo histológico Luminal A y solo un caso al subtipo Her 2, por tanto el resto de pacientes no presentaron respuesta o esta fue parcial. En este estudio comparamos los diferentes sistemas de clasificación de respuesta patológica con el Sistema NSABP, y encontramos una respuesta patológica completa en 19.6% del total de casos revisados, similar a lo encontrado por otros autores.

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

1. INTRODUCCIÓN.-

El cáncer de mama permanece como la segunda neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial con una tasa de 39 por 100 000 habitantes. En mujeres es el tumor más frecuente con 1.38 millones de casos nuevos por año y la primera causa de muerte por cáncer.

En México entre los años 2000 y 2006 se registraron 33,671 casos de cáncer de mama, los grupos de edad más afectados fueron de 25 a 44, 50 a 59 y 65 en adelante. El adenocarcinoma ductal infiltrante representó 74.7%. Los estados del Norte del país presentaron tasas de mortalidad más altas (1, 2).

La terapia neo adyuvante, también llamada terapia preoperatoria primaria se refiere al tratamiento de pacientes con agentes sistémicos antes del tratamiento quirúrgico definitivo.

La respuesta tumoral es el punto final para el tratamiento clínico. La respuesta tumoral provee una importante información clínica, la cual puede permitir la accesibilidad a nuevos tratamientos. Se han identificado varios cambios en los tumores mamarios después de terapia neoadyuvante, cambios en el Tamaño tumoral, celularidad, tipo histológico y grado tumoral, y respuesta en los ganglios linfáticos.

La ausencia de estandarización en el reporte de la respuesta histológica a la terapia neoadyuvante impide reconocer los factores pronósticos más útiles que impactan en la sobrevida y el periodo libre de enfermedad de las pacientes.

Por lo antes mencionado consideramos necesario evaluar los diferentes sistemas de clasificación de acuerdo a los cambios en las variables histopatológicas, la relación en cuanto a la clasificación molecular y los receptores hormonales para poder utilizar un sistema de clasificación que aporte el mayor numero de datos a pacientes mexicanas con estadios avanzados de cáncer de mama, como factor pronóstico.

1.1 Planteamiento del problema.-

En nuestro hospital, se ha observado la utilización de diferentes sistemas de clasificación para el reporte de la respuesta histopatológica, sin lograr una estandarización entre los diferentes anatomopatólogos, así como también no existen estudios que permitan identificar los cambios histopatológicos, receptores hormonales y her 2neu útiles para evaluar la respuesta patológica en pacientes con cáncer de mama Estadio III candidatas a terapia neoadyuvante.

El reporte de la respuesta patológica a terapia neoadyuvante permite identificar la resistencia tumoral, la respuesta al tratamiento y el tipo de drogas útiles para cada paciente en particular, así como también es un factor predictivo en la sobrevida y recurrencia de pacientes con cáncer de mama en estadios avanzados.

Por lo anterior consideramos necesario realizar este estudio de investigación para corroborar cual de los sistemas nos aporta mayor información sobre la respuesta patológica e identificar los diferentes cambios histológicos que ocurren y proponer un sistema estandarizado para realizar el reporte de dichos casos en nuestro hospital.

1.2 Antecedentes.-

Precedido por el cáncer de pulmón, el cáncer de mama permanece como la segunda neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial con una tasa de 39 por 100 000 habitantes. En mujeres es el tumor más frecuente con 1.38 millones de casos nuevos por año y la primera causa de muerte por cáncer, seguido del cáncer cervicouterino, colorectal y pulmonar (1a). En la población mexicana los tumores con mayor incidencia y mortalidad son de próstata, mama, cervicouterino, pulmón y estómago. En las mujeres representa el tumor más frecuente con una tasa estimada en el año 2008 de 27.2 casos anuales por 100 000 habitantes y también es la primera causa de muerte por cáncer con 5217 defunciones reportadas por año con una tasa de 10.11. En México entre los años 2000 y 2006 se registraron 33,671 casos de cáncer de mama. En el 2000, la tasa fue 3.72 por 100,000 habitantes y en 2006, de 8.43, en este estudio los grupos de edad más afectados fueron de 25 a 44, 50 a 59 y 65 en adelante. El adenocarcinoma ductal infiltrante representó 74.7%. Los estados del Norte del país presentaron tasas de mortalidad más altas (1a, 2a).

Detección oportuna del cáncer de mama: Incluye tres tipos de intervención específica que incluyen: 1) Autoexploración, 2) Examen clínico y 3) Mastografía.

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

La terapia neoadyuvante, también llamada terapia preoperatoria primaria se refiere al tratamiento de pacientes con agentes sistémicos antes del tratamiento quirúrgico definitivo. Este fue inicialmente utilizado como un tratamiento estándar para cáncer de mama localmente avanzado e inoperable y para cáncer de mama de tipo inflamatorio (1,2). La combinación de biopsia por aguja de corte guiado por ultrasonido, biopsia de ganglio centinela y estudios de imagen como la resonancia magnética a incrementado substancialmente la capacidad para clasificar y estatificar a los carcinomas antes de la escisión quirúrgica (3-5).

Tratamientos clínicos publicados muestran que la terapia sistémica antes y después de la cirugía dan idénticos resultados para control loco regional y sobrevida libre de enfermedad (2,3,6).

Los siguientes son varios avances en la terapia neoadyuvante

1. La eficacia de la terapia sistémica puede ser evaluada in-vivo. La respuesta o no respuesta de los canceres puede ser determinada en pacientes individuales. En varios estudios se ha comparado que los pacientes con buena respuesta clínica han mejorado la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global indicando que la respuesta clínica puede ser utilizada como un sustituto de los resultados. Pacientes quienes registraron respuesta completa patológica (pCR), es decir que no hay evidencia de carcinoma invasor mamario residual en la mama o ganglios linfáticos tienen un excelente pronóstico (2,7-15).

2. La respuesta tumoral es el punto final para el tratamiento clínico. Después de que el carcinoma de mama es removido quirúrgicamente el siguiente paso es esperar la recurrencia o la muerte. Sin embargo estos eventos no se presentan en años e inclusive décadas. En suma, si un paciente está sin evidencia de tumor, esto no se puede determinar si los resultados se debieron a la efectividad del tratamiento sistémico o a causa de que el tumor fue resecado quirúrgicamente completo. La respuesta tumoral provee una importante información clínica, la cual puede permitir la accesibilidad a nuevos tratamientos.
3. En varios estudios se ha disminuido el tamaño de muchos carcinomas y algunas pacientes han conservado su glándula mamaria en lugar de requerir mastectomía (16).
4. En muchos tratamientos se han recolectado muestras de tejido antes, durante y después del tratamiento. Estas muestra proveen información acerca de la respuesta tumoral y es una poderosa herramienta para identificar las técnicas para predecir las respuestas también para entender cómo y porque los tumores responden a la terapia. Tales estudios han identificado perfiles de expresión genómica asociados con la respuesta tumoral.

Se han identificado varios cambios en los tumores mamarios después de terapia neoadyuvante.

1. Tamaño tumoral. La terapia neoadyuvante reduce el tamaño del tumor primario en muchos pacientes. Una disminución en el flujo de sangre frecuentemente detectada en la resonancia magnética debería contribuir en la firmeza de el carcinoma. En algunos casos en los que hay una respuesta completa, no es posible identificar el lecho tumoral por examinación microscópica.
2. Celularidad. Los carcinomas se vuelven menos celulares después de la terapia aún cuando no hay una marcada disminución del tamaño tumoral. Dicha disminución se correlaciona con la respuesta clínica y pronóstico (10,21). Para los tumores que permanecen como una masa continua, la celularidad debe ser estimada sobre el carcinoma completo. Es más difícil estimar la celularidad cuando existe una respuesta marcada.

3. Tipo histológico y grado tumoral. Muchos carcinomas no cambian en apariencia después del tratamiento, excepto por ser menos celulares. Sin embargo algunos tumores pueden parecer tener un grado más alto y en raros casos un grado más bajo a causa de los cambios citomorfológicos vistos en la células tumorales residuales como un efecto del tratamiento (2,22,23). Los cambios en el grado tumoral solo pueden ser observados comparando el tumor posterior al tratamiento con la biopsia antes del tratamiento. Los efectos citológicos resultantes de la terapia en función del grado de cáncer no han sido correlacionados con el seguimiento clínico y no es reconocido como un factor pronóstico. Por alguna razón, en los tumores con carcinoma in-situ y los émbolos tumorales en los espacios vasculares son relativamente más resistentes al tratamiento que el tumor invasor.
4. Marcadores tumorales. En general los marcadores tumorales parecen tener las mismas mediciones antes y después del tratamiento (24). Sin embargo se observan discrepancias por errores de laboratorio e interpretación por ausencia de células tumorales. Se han identificado cambios en la expresión de algunos marcadores posterior a la terapia neoadyuvante. Por ejemplo, los receptores de progesterona muestra menor porcentaje e intensidad posterior al tratamiento con inhibidores de la aromatasa, pero no con Tamoxifen (25). La expresión de HER2/neu raramente cambia posterior a la quimioterapia (26), pero pueden disminuir después del tratamiento con trastuzumab (27). En un estudio 98 de 420, pacientes que recibieron terapia neoadyuvante tuvieron cambios en el estatus de los receptores hormonales (28). En este estudio 61 de 145 pacientes quienes tuvieron inicialmente receptores negativos se volvieron positivos. La presencia de receptores hormonales positivos en estos casos fue correlacionado significativamente con mejor sobrevida comparados con los pacientes con receptores negativos.
5. Respuesta en los ganglios linfáticos. El estado de los ganglios linfáticos es el factor pronóstico más importante en pacientes quienes recibieron terapia neoadyuvante. La evaluación de la respuesta al tratamiento en ganglios linfáticos es más complicada y no puede ser posible en ciertos pacientes en los que se realiza ganglio centinela posterior a la neoadyuvancia. Pacientes a quienes se realiza ganglio centinela después de recibir terapia neoadyuvante comúnmente no se realiza disección axilar, se asume que tiene ganglios negativos.

6. La respuesta tumoral en la mama y en los ganglios linfáticos es generalmente similar. Los pacientes con respuesta completa en mama y axila tienen significativamente mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global (9). No todas las metástasis de los ganglios linfáticos de los pacientes responden igual a la quimioterapia. La significancia del tamaño de un depósito metastásico depende si el paciente fue tratado o no. En el Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18, a 9 años de seguimiento, pacientes con ganglios negativos o micrometastasis quienes no fueron tratados con quimioterapia después de la cirugía, se identificó supervivencia idéntica; mientras que pacientes con macrometastasis presentan una peor supervivencia (2). Sin embargo, después de la terapia neoadyuvante, la supervivencia de los pacientes con micrometastasis (menos de 1 mm) y macrometastasis (menos de 2 mm), en ganglios linfáticos fue similar a los pacientes con macrometastasis y significativamente peor que los pacientes con ganglios negativos (2). Las micrometastasis en los pacientes quienes recibieron terapia neoadyuvante probablemente representen macrometastasis que han respondido parcialmente a la quimioterapia.

En un estudio hecho en el hospital de gineco-obstetricia No. 4 del Instituto mexicano del seguro social (35) se identificó que el cáncer de mama localmente avanzado tiene una incidencia del 30-50% de todos los casos en países en vías de desarrollo.

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

En otro estudio realizado en el Hospital de Oncología, centro Medico Nacional S. XXI. Se analizaron 205 pacientes y se comparó las características histológicas y biomarcadores en las biopsias antes del tratamiento y posterior a tratamiento. La respuesta patológica completa se definió como la ausencia de tumor microscópico en la mastectomía y en la disección axilar. 16 de los 205 pacientes tuvieron pCR, 88 pPR y 101 pacientes no tuvieron respuesta. Todos los pacientes fueron tratados con quimioterapia basada en antraciclinas. La reducción clínica del tumor ocurrió en el 40 % de los pacientes, 65% de los pacientes presentaron un grado histológico alto. De los 16 pacientes del grupo de pCR el 87.5% presentaron receptores hormonales negativos. De los 189 pacientes del grupo de respuesta parcial y sin respuesta 58% presentaron receptores hormonales positivos. En los casos que se analizó los ganglios linfáticos se observó regresión en 5 (31%) pacientes con pCR. En comparación con los 72 pacientes con respuesta incompleta, solo 11 (15%) presentaron datos de regresión tumoral. El grado de metástasis ganglionares es un factor predictivo en la respuesta patológica del tumor primario (36).

Sistemas para Evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Los mismos factores pronósticos evaluados para carcinomas no tratados son importantes para cánceres posteriores al tratamiento pero pueden ser modificados por cambios causados por el tratamiento. Se han hecho varios intentos para definir los criterios patológicos de respuesta posterior al tratamiento. Aunque los criterios para clasificar la respuesta patológica no se han estandarizado en estos estudios el grado de respuesta parece correlacionarse con la supervivencia (2,7,8,10,12,15). En general todos los sistemas reconocen una categoría de Respuesta patológica completa (pCR), respuesta patológica parcial (pPR) y no respuesta patológica (pNR). El número de categorías para la respuesta parcial en los diferentes sistemas varía del 1 a 4, o la respuesta puede ser expresada por una variable continua (13). En la mayoría de los sistemas la respuesta completa (pCR), requiere de la ausencia de carcinoma invasor de la mama. Los carcinomas ductales residuales in-situ pueden estar presentes como un hallazgo que no debería alterar la supervivencia (31). En los sistemas que incluyen a los ganglios linfáticos deben estar negativos para carcinoma en la respuesta completa.

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

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

Esta categoría nos da información pronostica acerca del tumor y los ganglios linfáticos el cual puede ser difícil evaluar posterior al tratamiento neoadyuvante (12). Carey y cols. definió la categoría T para el sistema de estadio de la AJCC de la siguiente manera: Cuando el tumor se reduce como resultado de la quimioterapia y se convierte en nidos de tumor residual, estos tumores son categorizados en base a la distancia que los nidos tumorales se extienden a menos que se encuentre un foco tumoral claramente definido como multicentrico el cual debería ser distinguido. Sin embargo este sistema iguala a los carcinomas continuos de los focos microscópicos de carcinoma en el lecho tumoral. Este sistema no incluye los cambios en la celularidad ni invasión linfovascular. Este sistema por si solo no indica si hubo respuesta al tratamiento.

Sistema NSABP B-18

Este sistema fue utilizado para comparar la terapia neoadyuvante con la terapia adyuvante (2). Se han mencionado tres tipos de respuesta con una categoría de respuesta parcial la cual es definida como la presencia de tumor invasor diseminado y las metástasis a ganglios linfáticos, que fueron analizadas separadamente. Este estudio se correlaciono con la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad.

Sistema de Miller-Payne

El sistema de respuesta fue dividida en 5 grados basados sobre la comparación de la celularidad tumoral antes y después del tratamiento y fue correlacionado con la sobrevida global y periodo libre de enfermedad (10). Este estudio muestra que una respuesta grado 4 (casi pCR) tuvo un peor pronóstico que un pCR (grado 5). Dando evidencia de que este tipo de respuesta debería mantenerse como un grupo separado. Sin embargo este tipo de respuesta no incluye el estado de los ganglios linfáticos ni la invasión linfovascular. Lo cual indicaría que pudiera ser que los tumores categorizados en el grupo 4, pudieran haber presentado un peor pronóstico debido a la presencia de metástasis ganglionares o invasión linfovascular.

Sistema Chevallier

Este sistema clasificó la respuesta al tratamiento de pacientes con carcinoma inflamatorio dentro de cuatro grupos, con una categoría de respuesta parcial (7). Los autores separaron los grupos de carcinoma ductal in-situ residual de los casos sin tumor residual. En muchos sistemas estos se agrupan juntos como pCR. En este sistema, la categoría de respuesta parcial se combinó con la categoría de no respuesta para el seguimiento de los resultados.

Sistema Sataloff

Este sistema clasifica la respuesta al tratamiento de 36 pacientes en carcinomas primarios y ganglios linfáticos (8). La categoría pCR (llamada T-A) incluye un efecto terapéutico cercano al normal, esto implica que pequeños focos de carcinoma invasor pueden estar presentes. Hay dos categorías de respuesta parcial. El sistema no incluye la invasión linfovascular. El estudio indica que los pacientes con categoría T-A tuvieron una mejor supervivencia a 5 años que las otras tres categorías de pacientes, pero no mostraron diferencias en las categorías de respuesta parcial.

1.3 Pregunta de investigación.-

¿Existen cambios histopatológicos, en receptores hormonales y Her2/neu para evaluar la respuesta tumoral a la terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama estadio III comparando la biopsia antes y después del tratamiento de acuerdo a los diferentes sistemas de clasificación?

1.4 Hipótesis.-

Se presentan diferentes cambios histopatológicos como resultado de la respuesta patológica tumoral a la terapia neoadyuvante, los cuales nos permiten predecir supervivencia y periodo libre de enfermedad sin embargo no se presentan cambios en los receptores hormonales y Her2/neu en pacientes con cáncer de mama estadio III,

1.5 Objetivos

General.-

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

Específicos.-

- Determinar los cambios histopatológicos como grado de diferenciación, tipo histológico, celularidad, invasión linfovascular, presencia de carcinoma in.situ, metástasis ganglionares, receptores de estrógenos y progesterona, Her2/neu. En pacientes con cáncer de mama en etapa III con tratamiento neoadyuvante.
- Comparar antes y después del tratamiento neoadyuvante, el tipo histológico (ductal, lobular, etc.), grado de diferenciación morfológica (grado 1, grado 2, grado 3) porcentaje de celularidad. Invasión linfovascular, presencia de carcinoma in-situ, metástasis ganglionares y análisis de los receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER-2 antes y después del tratamiento neoadyuvante, utilizando y categorizando los sistemas de clasificación de respuesta patológica a terapia neoadyuvante.

1.6 Justificación.-

La valoración de la respuesta a la quimioterapia es un tema de suma importancia en el tratamiento oncológico, ya que permite identificar la resistencia tumoral, modificar el esquema y utilizar otras drogas. Se ha propuesto como la respuesta patológica completa como el factor predictivo más importante en sobrevida y recurrencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado..La disminución del volumen tumoral, la celularidad, grado y tipo histológico, invasión vascular, estado de los receptores hormonales y Her2/neu son criterios para valorar la respuesta para la terapia neoadyuvante. Uno de los criterios actuales para valorar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama es la respuesta histopatológica a la quimioterapia neoadyuvante, que se basa en la presencia o ausencia de tumor residual. La respuesta

patológica completa es definida según Chevalier como la ausencia de tumor invasor residual. Una respuesta patológica completa del tumor primario y de los ganglios linfáticos axilares después de la quimioterapia, es un importante factor predictivo para la supervivencia. La respuesta histopatológica ha sido correlacionada con el tamaño tumoral y la ausencia de receptores estrogénicos. El grado nuclear alto ha sido también relacionado como factor predictor de la buena respuesta a quimioterapia.

2. Material y métodos.-

El presente estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo se realizó en el servicio de Anatomía Patológica del hospital de Gineco-obstetricia No. 4. "Luis Castelazo

Se identificarán pacientes a las que se les haya realizado biopsia con aguja de corte de mama con posterior escisión de la lesión y que hayan tenido terapia neoadyuvante, se obtuvieron los expedientes clínicos del archivo de dicho hospital que contaron con todos los elementos requeridos para la obtención de los datos que a continuación se señalan: nombre, edad, diagnóstico de biopsia con aguja de corte, diagnóstico del espécimen quirúrgico, tipo histológico, el grado de diferenciación y el porcentaje de expresión y grado de intensidad de los receptores inmunohistoquímicos

Se analizaron las muestras mencionadas por la misma persona con el mismo equipo de acuerdo a los diferentes sistemas de clasificación para terapia neoadyuvante, se recabó los resultados de inmunohistoquímica de receptores hormonales y en los casos dudosos se realizó hibridación in situ por fluorescencia y se agruparon de acuerdo a la clasificación molecular propuesta por Perou y col.

Se realizó la comparación de los resultados obtenidos con los diferentes tipos de clasificaciones. Se aplicó estadística descriptiva (frecuencias, porcentajes, promedios) de los casos registrados, se realizaron tablas comparativas con los diferentes tipos de clasificaciones.

2.1 Tipo de estudio.-

- Observacional, retrospectivo, transversal, y comparativo.

2.2 Temporalidad.-

- Periodo comprendido de enero de 2011 a enero de 2012.

2.3 Sujetos de estudio.-

- Todos los pacientes con etapa clínica III de cáncer de mama que recibieron terapia neoadyuvante y cirugía que cumplieron los criterios de inclusión.

2.3.1 Criterios de inclusión.-

- Pacientes a quienes se les haya administrado terapia neoadyuvante en pacientes con etapa clínica III con cáncer de mama y posteriormente se sometieron a cirugía de mama.
- Estudios con muestras histológicas completas.
- Muestras histológicas con estudio completo de biomarcadores.
- Expediente completo.

2.3.2 Criterios de exclusión.-

- Pacientes con etapas clínicas tempranas.
- Biopsias que no correspondan al mismo sitio de la escisión.
- Tumores no primarios de mama.

2.3.3 Criterios de eliminación.-

- Información incompleta.

2.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA.-

- Se incluyeron al presente estudio todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión, obteniendo una muestra de 51 pacientes.

2. 4.1 MÉTODO DE MUESTREO.-

- No probabilístico, incluyéndose todos los pacientes que cumplieron con criterios de inclusión que fueron sometidos a tratamiento neoadyuvante y cirugía de mama en el periodo comprendido de enero de 2011 a enero 2012.

2.5 Variables.- Se muestran detalladamente en el anexo 2

2.6 Procedimiento del estudio.-

Se identificarán pacientes a las que se les haya realizado biopsia con aguja de corte de mama con posterior escisión de la lesión y que hayan tenido terapia neoadyuvante en los

archivos del departamento de patología del Hospital de Ginecología No. 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social del año 2011 a 2012.

Se contabilizaron las biopsias y se obtuvieron los expedientes clínicos para obtener los datos demográficos que se concentrarán en la hoja de recopilación de datos.

Se obtuvieron las preparaciones histológicas de cada caso y se revaloraron para determinar tipo histológico, grado de diferenciación y estado de biomarcadores y los resultados se capturarán en la hoja de recopilación de datos. Se analizaron mediante los sistemas NSBAP B-18, Miller-Payne, Método de Chevallier, Método de Sataloff y Sistema RCB, se recabo los resultados de inmunohistoquímica de receptores de estrógenos, de progesterona y Her 2 Neu y en los casos dudosos – (+) y +(++) , se realizó hibridación in situ por fluorescencia (FISH) y se agruparon de acuerdo a la clasificación molecular propuesta por perou y col. para cáncer de mama, clasificándolos en 4 subtipos Luminal “A” RE +, RP+, HER2 NEU -; Luminal “B” RE+. RP+, HER 2 NEU+; Basal like RE-, RP- HER 2 NEU-; subtipo HER 2 NEU RE-, RP-, HER 2 NEU.

Posteriormente se realizó la comparación de los resultados obtenidos entre los métodos y se compararon los resultados obtenidos con lo mencionado en la literatura médica.

2.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-

Se utilizó estadística descriptiva y comparativa con tipo histológico, grado de diferenciación, invasión linfovascular, presencia de carcinoma in-situ, metastasis ganglionares y marcadores inmunohistoquímicos. Además en promedios (para las variables como la edad) y porcentajes.

2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS.-

No aplica, ya que se manejará material de biopsia por lo que no existe contacto con pacientes.

3. RESULTADOS

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

La edad media de las pacientes fue de 57.9 (30-87) años.

SUBTIPO HISTOLÓGICO PRE-TRATAMIENTO	CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS POS-TRATAMIENTO			
	SUBTIPO HISTOLÓGICO	pPR	pCR	pNr
34 CARCINOMAS DUCTALES	33 CARCINOMAS DUCTALES	25	5	3
11 CARCINOMAS LOBULARES	11 CARCINOMAS LOBULARES	7	2	2
2 METAPLÁSICOS	3 METAPLÁSICOS	2	1	0
3 CARCINOMAS MIXTOS	3 CARCINOMAS MIXTOS	2	1	0
1 CARCINOMA MUCINOSO	1 CARCINOMA MUCINOSO	0	1	0

Tabla 1.- Comparación de los tipos histológicos antes y después del tratamiento.

RECEPTORES HORMONALES PRE-TRATAMIENTO		RECEPTORES HORMONALES POST-TRATAMIENTO
Luminal A	26	26
Luminal B	8	8
Triple Negativo	10	10
Her 2	7	7

Tabla 2.- Comparación de los receptores hormonales antes y después de la terapia neoadyuvante

Se identificaron de acuerdo a los criterios del sistema NSBAP B-18 a 10 pacientes con respuesta patológica completa, 36 pacientes con respuesta patológica parcial (pRP) y 5 pacientes sin respuesta patológica (pNP). Del sistema Miller Payne se encontraron 13 pacientes con Grado V (pCR), y 5 pacientes Grado I (pNR). El sistema de Chevallier se

observan 7 pacientes con Clase I (pCR), 5 pacientes Clase 4 (pNR) y con respuesta parcial 39 casos. Del método de Sataloff que incluye tumor y ganglios por separado se encontraron 10 casos en tumores en T-A (pCR), y 5 tumores n T-D (pNR). A si también se observaron en el sistema RCB a 6 pacientes con RCB -0 (pCR) y 35 con RCB -III quimiorresistentes (pNR).

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

Tabla 3: Criterios utilizados en los diferentes sistemas para categorizar la respuesta al tratamiento. NSABP (Indicates National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) pCR Respuesta patologica complete, pPR Respuesta patologica parcial, pNR No respuesta patológica. RCB Residual Cancer Burden.

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

El tipo histológico más frecuente de los pacientes con respuesta patológica parcial fue el ductal con 22 casos que corresponde al 43% y el menos frecuente fue el metaplásico con 1 caso. Ningún paciente presento respuesta patológica completa, y únicamente 5 pacientes no tuvieron respuesta patológica a la terapia neoadyuvante, siendo el tipo histológico ductal el que predominó. Tabla 4.

TIPO HISTOLÓGICO			
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO
DUCTAL	34	66.7	66.7
LOBULAR	11	21.6	21.6
METAPLÁSICO	2	3.9	3.9
MIXTO	3	5.9	5.9
MUCINOSO	1	2.0	2.0

Tabla 4. Frecuencia de los carcinomas de mama de acuerdo a su tipo histológico.

En cuanto al grado histológico, encontramos 23 pacientes con grado III, del sistema de Bloom- Richardson modificado de Nottingham, y 14 casos con Grado histológico II; y en los casos de carcinoma ductal que no se observó respuesta correspondieron al grado Histológico III. Ver tabla 5.

GRADO HISTOLÓGICO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	10	19.6
1	4	7.8
2	14	27.5
3	23	45.1
TOTAL	51	100

Tabla 5. Frecuencia de carcinomas de mama de acuerdo a su grado histológico.

Se agruparon los cánceres de mama de acuerdo a la clasificación molecular subdividiéndolos en Luminal A (Receptor de estrógenos o Receptor de progesterona +, Her 2 -); Luminal B (Receptor de estrógenos o Receptor de progesterona +, HER 2 +); HER 2 (Receptor de estrógenos o Receptor de progesterona -, HER 2 +) y Triple Negativo (Receptores de estrógenos y progesterona -, HER 2 -); se encontraron 26 pacientes

en la categoría Luminal A, 8 pacientes Luminal B, 7 pacientes en el grupo de HER-2 y 10 pacientes como triple negativo.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR				
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
HER 2	7	13.7	13.7	13.7
Luminal A	26	51.0	51.0	64.7
Luminal B	8	15.7	15.7	80.4
Triple Negativo	10	19.6	19.6	100
TOTAL	51	100	100	

Tabla 6. Distribución de los carcinomas de acuerdo a la clasificación molecular.

De los 51 casos, únicamente 10 pacientes presentaron respuesta patológica completa, y de estos la mayoría correspondió al subtipo histológico Luminal A y solo un caso al subtipo Her 2, por tanto el resto de pacientes no presentaron respuesta o esta fue parcial.

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

Tabla 7. Correlación entre la clasificación molecular y la respuesta patológica.

En este estudio comparamos los diferentes sistemas de clasificación de respuesta patológica con el Sistema NSABP, y encontramos una respuesta patológica completa en 19.6% del total de casos revisados, similar a lo encontrado por otros autores

**COMPARACIÓN DE LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN PARA LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO
NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE MAMA**

Fuente	Nombre del Sistema	Número de pacientes	Tipo de tratamiento	pCR
Fisher y col. 2002	NSABP-18	1234	AC	20%
Ogston y col. 2003	M-P grado	176	CA, vincristina	14%
Chevallier	Chevallier	45	FEC- HD	26%
Sataloff	Sataloff	36	CAF	28%
Symmans y col. 2007	RCB	432	FAC	16%
Olguin y col. 2013	ACCJ	51	CA	19.6%

Tabla 8.- Comparación de los diferentes sistemas de clasificación de respuesta patológica. (AC Doxorrubicina, Ciclofosfamida; CA Ciclofosfamida, Adriamicina; FAC 5 fluoracilo, Ciclofosfamida, Doxorrubicina; FEC-HD 5 fluoracilo, Epirubicina, Ciclofosfamida; CAF Ciclofosfamida, Adriamicina, 5- fluoracilo.)

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

TNM			
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
T2 N0 M0	2	3.9	3.9
T2 N1 M0	1	2	5.9
T2 N2 M0	13	25.5	31.4
T2 N3 M0	1	2	33.3
T3 N0 M0	1	2	35.3
T3 N1 M0	3	5.9	41.2
T3 N2 M0	12	23.5	64.7
T3 N3 M0	1	2	33.3
T 3 N2 M1	1	2	35.3
T 4B N0 M0	2	3.9	64.7
T 4B N1 M0	4	7.8	66.7
T 4B N2 M0	2	3.9	70.6
T 4b N3 M0	1	2	82.4

Tabla 9. Estadío clínico y TNM del cáncer de mama.

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

Se analizaron los diferentes sistemas para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante con la clasificación molecular en donde se realizaron tablas de

contingencia y análisis con chi-cuadrado. En la tabla 10 se observa que de acuerdo al sistema de clasificación de NSABP-13 y la clasificación molecular observamos que el 70% de los pacientes con respuesta patológica completa correspondieron a Luminal A, el 60% de los pacientes sin respuesta patológica correspondieron también a Luminal A. Obteniendo una p de .669 no observando significancia estadística.

CLASIFICACIÓN NSABP				
CLASIFICACIÓN MOLECULAR				
	pCR	pNR	pPR	TOTAL
Her 2	1 10%	0	6 16.7%	7 13.7%
Luminal A	7 70%	3 60%	16 44.4%	26 51 %
Luminal B	0	1 20%	7 19.4%	8 15.7%
Triple Negativo	2 20%	1 20%	7 19.4%	10 19.6%
TOTAL	10 100%	5 100%	36 100%	51 100%

Tabla 10.- Sistema de clasificación para evaluar respuesta patológica NSABP-13 con clasificación molecular.

P 0.669

En la tabla 11 se evalúa el sistema de Miller-Payne con la clasificación molecular, encontrando 3 casos (60%) de los que no presentaron respuesta patológica fueron Luminal A, y 3 casos con respuesta patológica completa eran triple negativos.

CLASIFICACIÓN MILLER-PAYNE				
CLASIFICACIÓN MOLECULAR				
	pCR	pNR	pPR	TOTAL
Her 2	0	0	6 18.18%	7 13.7%
Luminal A	2 66.7%	3 60%	13 39.39%	26 51 %
Luminal B	0	1 20%	7 21.21%	8 15.7%
Triple Negativo	1 33.3%	1 20%	6 18.18%	10 19.6%

TOTAL	3 100%	5 100%	33 100%	51 100%
-------	-----------	-----------	------------	------------

Tabla 11. Tabla de contingencia del sistema de clasificación del sistema Miller- Payne con clasificación molecular.

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

CLASIFICACIÓN CHEVALIER				
CLASIFICACIÓN MOLECULAR				
	Pcr	pNR	pPR	TOTAL
Her 2	1 14.3%	0	6 15.4%	7 13.7%
Luminal A	4 57.1%	3 60%	19 48.7%	26 51 %
Luminal B	0	1 20%	7 17.9%	8 15.7%
Triple Negativo	2 28.6%	1 20%	7 17.9%	10 19.6%
TOTAL	7 100%	5 100%	39 100%	51 100%

Tabla 12. Tabla de contingencia del sistema Chevalier con la clasificación moléculas. p.861.

El método de Sataloff, subdivide la respuesta patológica en: T-A Efecto terapéutico completo o cercano al completo (pCR), T-B Mas del 50% de efecto terapéutico pero menos que el total y cercano al total (pPR), T-C Menos del 50% de efecto terapéutico, pero con efecto evidente (pPR), T-D Ausencia de efecto terapéutico (pNR) y clasifica también el estado de los ganglios en: N-A Evidencia de efecto terapéutico sin enfermedad metastasica, N-B Ausencia de efecto terapéutico sin metástasis ganglionares, N-C Evidencia de efecto terapéutico con metástasis ganglionares presentes, N-D Enfermedad metastasica viable sin efecto terapéutico. Con esta clasificación se encontraron 7 casos con respuesta completa y 3 casos sin respuesta al tratamiento neoadyuvante del tipo Luminal A. Ver tabla 13.

CLASIFICACIÓN SATALLOFF				
CLASIFICACIÓN MOLECULAR				
	pCR	Pnr	pPR	TOTAL
Her 2	1 10%	0	6 16.66%	7 13.7%
Luminal A	7 70%	3 60%	16 44.4%	26 51 %
Luminal B	0	1 20%	7 19.44%	8 15.7%
Triple Negativo	2 20%	1 20%	7 19.44%	10 19.6%
TOTAL	10 100%	5 100%	36 100%	51 100%

Tabla 13. Tabla de contingencia del sistema Satalloff con clasificación molecular

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

CLASIFICACIÓN RCB				
CLASIFICACIÓN MOLECULAR				
	pCR	pNR	pPR	TOTAL
Her 2	1 16.7%	4	2 20%	7 13.7%
Luminal A	3 50%	16 60%	7 60%	26 51 %
Luminal B	0	7 20%	1 10%	8 15.7%
Triple Negativo	2 33.3%	8 20%	1 10%	10 19.6%
TOTAL	6 100%	35 100%	10 100%	51 100%

Tabla 14. Tabla de contingencia del Sistema RCB y clasificación molecular.

Comparando el Sistema NSAB-P con el sistema Miller payne, se observó que en este último se encontraron 13 casos con respuesta completa y en el Sistema NSAB-P únicamente fueron 10 casos con una congruencia del 76% para los casos de respuesta patológica completa. Mientras que los casos sin respuesta en ambas clasificaciones correspondieron a 5 casos, observando el 100 % de congruencia en las 2 clasificaciones como se muestra en las tablas 15 y 16.

NSABP		MILLER-PAYNE			TOTAL
		pNR	pPR	pCR	
	pCR	0	0	10	10
	pNR	5	0	0	5
		100%			9.8%
	Ppr	0	33	3	36
			100%		70.6%
	TOTAL	5	33	13	51
		100%	100%	100%	100%

Tabla 15. Tabla de contingencia del sistema NSAB-P y el sistema Miller Payne.

NSABP		CHEVALIER			TOTAL
		pNR	pPR	pCR	
	pCR	0	0	10	10
	pNR	5	0	0	5
		100%			9.8%
	Ppr	0	33	3	36
			100%		70.6%
	TOTAL	5	33	13	51
		100%	100%	100%	100%

Tabla 16. Tabla de contingencia de la Clasificación NSAB-P y la clasificación de Chevalier.

En la tabla de contingencia 17, se observó una congruencia del 100% en la respuesta patológica, ya que no se observó ninguna diferencia en el número de casos con respuesta patológica completa y sin respuesta. Ver tabla 17.

NSABP		SATALLOFF			TOTAL
		pNR	Ppr	pCR	
	pCR	0	0	10 100%	10 19.6%
	pNR	5 100%	0	0	5 9.8%
	pPR	0	36 100%	0	36 70.6%
	TOTAL	5 100%	36 100%	10 100%	51 100%

Tabla 17. Tabla de contingencia del sistema NSAB-P y el sistema Sataloff.

En la tabla de contingencia 18 se observaron 6 casos con respuesta completa y 35 casos sin respuesta en el sistema RCB a diferencia de los 10 casos con respuesta completa y 5 casos sin respuesta presentes en el sistema NSAB-P, sin embargo se observó una diferencia más marcada en los casos con respuesta parcial de 10 casos en el sistema RCB mientras que en el sistema NSAB-P se encontraron 36 casos. Por lo que la mayoría de los casos de respuesta parcial según la NSAB-P se fueron al grupo de sin respuesta en el sistema RCB; esto debido a que en el sistema RCB se valoran ganglios linfáticos, situación que no sucede en las demás clasificaciones por lo que consideramos que el el Sistema RCB es el mejor para valorar el tipo de respuesta patológica para pacientes con cáncer de mama con neoadyuvancia. Ver tabla 18.

NSABP		RCB			TOTAL
		pNR	pPR	pCR	
	pCR	0	4 40%	6 100%	10 19.6%
	pNR	4 100%	1 10%	0	5 9.8%
	Ppr	31	5 50%	0	36 70.6%
	TOTAL	35 100%	10 100%	6 100%	51 100%

Tabla 18. Tabla de contingencia del sistema NSABP- con el sistema RCB.

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

En cuanto a el numero de gagglios positivos en relación con el sistema NSABP la mayoría de los pacientes con respuesta completa tuvieron ganglios negativos y solo 4 tuvieron ganglios positivos, y de los pacientes sin respuesta 4 pacientes de 5 tuvieron ganglios positivos, lo que apoya su valor predictivo en cuanto a la sobrevida.

GANGLIOS POSITIVOS		CLASIFICACION NSABP			TOTAL
		pNR	pPR	pCR	
	0	1 20%	4 11.1%	6 60%	11 21.6%
	1	3 10%	6 60%	1 16.7%	10 19.6%
	2	0	4 20%	2 11.1%	6 11.8%
	3	0	1 2.8%	1 10%	2 3.9%
	4	0	3 8.3%	0	3 5.9%
	5	0	1 2.8%	0	1 2%
	6	0	3 8.3%	0	3 5.9%
	7	0	4 11.1%	0	4 7.8%
	8	0	2 5.6%	0	2 3.9%
	12	1 20%	1 2.8%	0	2 3.9%
	13	0	3 8.3%	0	3 5.9%
	15	0	1 2.8%	0	1 2%
	27	0	1 2.8%	0	1 2%
	TOTAL	5 100%	36 100%	10 100%	51 100%

Tabla 19. Tabla de contingencia del Sistema NSABP con respecto al número de ganglios positivos

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

4. DISCUSIÓN.-

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

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

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

Los subtipos luminales con receptores hormonales positivos, correspondieron a 26 casos que corresponde al 51% de nuestros casos correlacionando con el 67% que reporta la literatura Carey (15).

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

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

En la revisión de acuerdo a la clasificación molecular A. Rodi y cols,(42) observaron 20% de pacientes con triple negativos, 22% Her 2 + y 44% luminales. El 44.5% de los tumores clasificados como Her 2 mostraron respuesta completa, el 10%l Basal like y 9.1% en el subgrupo luminal. En este artículo sugieren que los subtipos moleculares pueden utilizarse como factores predictivos para el tipo de Respuesta patológica. En nuestros casos no se observó la significancia estadística.

De acuerdo a Sunatti y cols. (41) los factores predictivos para pCR incluyen el grado histológico, el tipo histológico, la negatividad de los receptores hormonales, necrosis y sobreexpresión de Her 2, en nuestro estudio no se observó tal significancia estadística.

Cristofanilli y cols. (43) se menciona que el tipo histológico lobular tiene menor grado de respuesta patológica comparado con el Ductal y se encontró que hubo significancia estadística entre los dos tipos de tumores, los cuales tienden a tener receptores hormonales positivos en el carcinoma lobular 92%, contra el 62% del subtipo ductal.

En la serie de la Dra. Alvarado y cols. (40) 16 de los pacientes con pCR 87.5% tuvieron receptores hormonales negativos. De los 189 con respuesta parcial y ausencia de respuesta 58% tuvieron RE y RP positivos, observando en este estudio significancia estadística.

En el artículo de Colleoni y cols. (44) se observó un rango de pCR mayor en aquellos pacientes que tenían RE Y RP negativos y peor sobrevida libre de enfermedad. De 485 pacientes el 19.4% (175 pacientes) tuvieron RE Y RP negativos. En este y varios artículos no se observa que la expresión de Her 2 puede tener un papel pronóstico en pacientes con cáncer de mama en estadio avanzado.

5. CONCLUSIÓN.-

- No se observó diferencia estadística entre los diferentes sistemas de evaluación de respuesta patológica, las diferencias encontradas se deben a los diferentes parámetros que toman en cuenta cada una de éstos sistemas.
- El Subtipo Histológico predice la respuesta patológica a la terapia neoadyuvante en la mayoría de los casos
- De acuerdo a la clasificación molecular del cáncer de mama, la mayoría de los tumores con RE Y RP positivos, tienen una respuesta patológica completa a la terapia neoadyuvante, sin embargo, estas pacientes tienen una sobrevida peor.
- En nuestra serie, algunas pacientes con respuesta patológica completa presentaron recurrencia ganglionar y en otros órganos.
- En el cáncer de mama la presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares es el factor más importante para predecir una mayor sobrevida libre de enfermedad.
- La evaluación de la respuesta patológica a la terapia neoadyuvante es un importante factor pronóstico individual, por lo que debe estandarizarse la utilización de los sistemas de evaluación.
- **Recomendaciones para el reporte histopatológico de carcinoma de mama posterior a la terapia neoadyuvante (37)**

Espécimen mamario.

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

Ganglios linfáticos.

1. Número de ganglios linfáticos.

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

Clasificación de la respuesta:

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

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

NSABP B-18 (2)

Categoría

pCR No se reconocen células tumorales invasoras.

pPR La presencia de células individuales dispersas o pequeños grupos de células tumorales en un estroma desmoplásico o hialino.

pNR Los tumores no exhiben los cambios listados anteriormente.

Miller-Payne System (10)

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

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

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

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

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

Método de Chevallier (7)

Clase 1 Ausencia de tumor (pCR)

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

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

Clase 4 Pocas modificaciones en la apariencia tumoral (pNR)

Método de Sataloff (8)

Tumor

T-A Efecto terapéutico completo o cercano al completo (pCR)

T-B Mas del 50% de efecto terapéutico pero menos que el total y cercano al total (pPR)

T-C Menos del 50% de efecto terapéutico, pero con efecto evidente (pPR)

T-D Ausencia de efecto terapéutico (pNR)

Ganglios

N-A Evidencia de efecto terapéutico sin enfermedad metastásica.

N-B Ausencia de efecto terapéutico sin metástasis ganglionares.

N-C Evidencia de efecto terapéutico con metástasis ganglionares presentes.

N-D Enfermedad metastásica viable sin efecto terapéutico.

Sistema RCB (15)

RCB-0 Ausencia de cáncer en la mama o ganglios linfáticos (pCR)

RCB-I Respuesta parcial

RCB-II Respuesta parcial

RCB-III Quimioresistente

AJCC “y” Clasificación (12)

Categoría

T Utiliza el mismo criterio como antes del tratamiento.

N Utiliza el mismo criterio como antes del tratamiento.

* NSABP indica National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project;

pCR, pathologic complete response; pPR, pathologic partial response;

pNR, pathologic no response; DCIS, ductal carcinoma in situ;

RCB, residual cancer burden; and AJCC, American Joint Committee on
Cancer.

Variables

- VARIABLE INDEPENDIENTE:

Tratamiento neoadyuvante.

- VARIABLE DEPENDIENTE:

Grado de diferenciación, tipo histológico, invasión linfovascular. Presencia de carcinoma in-situ, receptores hormonales y Her2/neu, metástasis ganglionares.

Definición conceptual y operativa de las variables.

Biopsia con aguja de corte:

Definición conceptual: Elemento auxiliar diagnóstico efectuado mediante un dispositivo que consta de una pistola automática y una aguja que al ser accionada, se proyecta la parte interior de corte para tomar una muestra de tejido.

Definición operativa: Muestra de tejido mamario obtenido con aguja de corte.

Escala de medición: numérica

Carcinoma invasor de mama:

Definición conceptual: grupo de tumores epiteliales malignos caracterizados por invasión al tejido adyacente y marcada tendencia a metástasis a distancia.

Definición operativa: Presencia de tumor epitelial maligno de mama con invasión al estroma en las preparaciones estudiadas.

Escala de medición: Nominal

Categorías: positivo y negativo

Tipo histológico

Definición conceptual: Clasificación histológica propuesta por la Organización Mundial de la Salud de acuerdo al patrón morfológico.

Definición operativa: Variantes de carcinoma de mama presentes en las preparaciones histológicas.

Escala de medición: Nominal

Categorías de la variable:

Carcinoma ductal, carcinoma lobulillar, carcinoma tubular, carcinoma cribiforme, carcinoma medular, carcinoma mucinoso, tumor neuroendócrino, carcinoma papilar, carcinoma micropapilar, carcinoma apócrino, carcinoma metaplásico, carcinoma rico en lípidos, carcinoma secretor, carcinoma oncocítico, carcinoma adenoideo quístico, carcinoma de células acinares, carcinoma de células claras, carcinoma sebáceo y carcinoma inflamatorio.

Grado de diferenciación:

Definición conceptual: Sistema de clasificación que evalúa el grado de anormalidad de las células neoplásicas comparadas con las células no neoplásicas del tejido comprometido.

Definición operativa: Se tomará como grado de diferenciación el otorgado con la evaluación con la escala de Nottingham (Anexo 1).

Escala de medición: Nominal

Categorías:

Bien diferenciado

Moderadamente diferenciado

Poco diferenciado.

Análisis morfométrico:

Definición conceptual: método que se utiliza en varias disciplinas para clasificar o identificar objetos, animales o diversos elementos en base a su forma.

Definición operativa: Valoración de los biomarcadores de acuerdo a su patrón de tinción (nuclear para receptores de estrógeno y progesterona: membrana citoplásmica para Her-2) e intensidad (Leve, moderada o marcada).

Escala de medición: cuantitativa

Categorías: Leve, moderada, marcada

Porcentajes

Receptores de estrógenos:

Definición conceptual: Proteínas localizadas en el citoplasma y núcleo celular que son activados por la [hormona](#) denominada [17β-estradiol](#) o estrógeno.

Definición operativa: Tinción positiva o negativa expresada en el núcleo celular para receptores de estrógeno con reacciones de inmunohistoquímica.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Categorías: Positivo/ negativo (Anexo 2).

Receptores de progesterona:

Definición conceptual: Receptor esteroideo que se une específicamente a la progesterona.

Definición operativa: Tinción positiva o negativa expresada en el núcleo celular para receptores de progesterona con reacciones de inmunohistoquímica.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Categorías: Positivo/ negativo (Anexo 2).

Her2/neu

Definición conceptual: un oncogén localizado en el cromosoma 17, pertenece a la familia de receptores celulares de membrana ErbB con actividad tirosincinasa en su dominio intracitoplasmático. Es una glicoproteína de 185kDa, y se localiza en la región cromosómica 17q12-212.

Definición operativa: Tinción expresada en la membrana celular de las células neoplásicas para valorar la sobreexpresión de Her2/neu con reacciones de inmunohistoquímica.

Escala de medición: Nominal

Categorías: Positivo, indeterminado, negativo.

Edad:

Definición conceptual: Periodo de vida transcurrido

Definición operativa: Periodo de vida del paciente al momento de la valoración clínica.

Escala de medición: Numérica

Categorías: edad en años.

Reporte histopatológico:

Definición conceptual: informe escrito del diagnóstico macro y microscópico de las piezas quirúrgicas.

Definición operativa: Resultado histopatológico de la pieza quirúrgica expresado como la presencia o ausencia de cáncer de mama.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Categorías: Positivo/ negativo para cáncer de mama.

ANEXO 3

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Estudios con diagnóstico de carcinoma

Folio	Nombre	Edad	grado	tipo	Inv.vasc.	Ganglios	In-situ	Inmunomarcación					
								ER	PR	Her2H	CIS		

Tipo de procedimiento	Escisión									
	Tip	Grad	E	P	Her	CISH				
	o	o	R	R	2	0	1	2	3	

Bibliografía

1. Globocan 2008 (IARC) Section of cancer information.
2. GAMO Vol. 7 Núm. 5, septiembre – octubre 2008.
3. Norma oficial mexicana nom-041-ssa2-2002, para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
4. Screening for breast cancer in England: Past and future. Advisory committee on breast cancer screening. NHSBSP publication no 61. Feb 2006.
5. Hortobagyi GN. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer*. 1990;66(suppl 6):1387–1391.
6. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681–695.
7. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224–4237.
8. Davidson NE, Morrow M. Sometimes a great notion—an assessment of neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:159–161.
9. Waljee JF, Newman LA. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. *Surg Clin N Am*. 2007;87:399–415.
- 642 *Arch Pathol Lab Med*—Vol 133, April 2009 Breast Carcinoma After Neoadjuvant Therapy—Sahoo & Lester
10. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:188–194.
11. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer: pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol*. 1993;16:223–228.
12. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995;180:297–306.
13. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary and axillary lymph node response to doxorubicin based neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 1999;17:460–467.

14. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast carcinomas to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12:320–327.
15. Abrial SC, Penault-Llorca F, Delva R, et al. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;94:255–263.
16. Carey LA, Metzger R, Dees EC, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1137–1142.
17. Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8331–8339.
18. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:9304–9311.
19. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:4414–4422.
20. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol*. 1998;9:1179–1184.
21. Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffinembedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7265–7277.
22. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678–5685.
23. Dressman HK, Hans C, Bild A, et al. Gene expression profiles of multiple breast cancer phenotypes and response to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2006;12:819–826.
24. Hess KR, Anderson K, Symmans WF, et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4236–4244.
25. Rajan R, Poniecka A, Smith TL, et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. *Cancer*. 2004;100:1365–1373.

26. Sharkey FE, Addington SL, Fowler LJ, Page CP, Cruz AB. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. *Mod Pathol*. 1996;9(9):893–900.
27. Rosen PP. Pathologic effects of therapy. In: Rosen PP, ed. *Rosen's Breast Pathology*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:887– 897.
28. Arens N, Bleyl U, Hildenbrand R. HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Virchows Arch*. 2005;446:489–496.
29. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer—a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol*. 2005;23:2477–2492.
30. Vincent-Salomon A, Jouve M, Genin P, et al. HER2 status in patients with breast carcinoma is not modified selectively by preoperative chemotherapy and is stable during the metastatic process. *Cancer*. 2002;94:2169–2173.
31. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol*. 2003;21:46–53.
32. Tacca O, Penault-Llorca F, Abrial C, et al. Changes in and prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist*. 2007;12:636–643.
33. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1304–1310.
34. Klauber-DeMore N, Ollila DW, Moore DT, et al. Size of residual lymph node metastasis after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients is prognostic. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:685–691.
35. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol*. 2007;25:2650–2655.
36. Pu RT, Schott AF, Sturtz DE, Griffith KA, Kleer CG. Pathologic features of breast cancer associated with complete response to neoadjuvant chemotherapy: importance of tumor necrosis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:354–358.
37. Donnelly J, Parham DM, Hickish T, Chan HY, Skene AI. Axillary lymph node scarring and the association with tumour response following neoadjuvant chemoendocrine therapy for breast cancer. *Breast*. 2001;10:61–66.

38. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, et al. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:734–739.
39. Burguete Vera JJ, Mainero Ratchleous F, Vargas Solano JM, Burgos Portillo I, Bernechea, Miranda A, Uriban Aguilar I. Respuesta clínica y patológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama etapa clínica III en el Hospital de Gineco-obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”. *Gamo* Vol. 7 Núm. 2, Mar-Abr 2008 52.
40. Isabel Alvarado-Cabrero, Georgia Alderete-Vázquez, Marissa Quintal-Ramírez, Marcia Patiño, Erika Ruíz, Incidence of pathologic complete response in women treated with preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation of histology, hormone receptor status, Her2/Neu, and gross pathologic findings. *Annals of diagnostic Pathology* 2009.
41. Sunati Sahoo, MD; Susan C. Lester, MD, PhD. Pathology of Breast Carcinomas After Neoadjuvant Chemotherapy. An Overview With Recommendations on Specimen Processing and Reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:633–642
- 42.- Rody A, Kam , Solbach C. The erbB2+ cluster of the intrinsic gene set predicts tumor response of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. *Breast* 2007.16.235-240
- 43.-Massimo Cristofanilli, Ana Gonzalez-Angulo, Nour Sneige, Shu-Wan Kau, Kristine Broglio, Richard L. Theriault, Vicente Valero, Aman U. Buzdar, Henry Kuerer, Thomas A. Bucholz, and Gabriel N. Hortobagyi .Invasive Lobular Carcinoma Classic Type: Response to Primary Chemotherapy and Survival Outcomes. *Journal of clinical oncology* 2005, 23 (1) 532-536.
- 44.- M. Colleoni , G. Viale, D. Zahrieh, L. Bottiglieri, R. D. Gelber, P. Veronesi, A. Balduzzi R. Torrisi, A. Luini, M. Intra, S. Dellapasqua, A. Cardillo, R. Ghisini1, G. Peruzzotti6 & A. Goldhirsch. Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. *Annals of Oncology* 2008 (9) 465–472.