

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO"  
POSTGRADO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DEL TUMOR PRIMARIO Y DE LA  
METÁSTASIS AXILAR EN PACIENTES CON CARCINOMA INVASOR DE  
MAMA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO".**

Universidad de Carabobo. Área de Estudios de Postgrado. Especialización  
en Cirugía Oncológica

**Tutor:  
DR. ALDO REIGOSA.**

**Realizado por:  
DR. VICTOR J. HERRERA U.**

Valencia, Julio 2013

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO"  
POSTGRADO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DEL TUMOR PRIMARIO Y DE LA  
METÁSTASIS AXILAR EN PACIENTES CON CARCINOMA INVASOR DE  
MAMA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO".**

Valencia, Julio 2013

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO"  
POSTGRADO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**VEREDICTO**

Nosotros, miembros del jurado designados para la evaluación del trabajo de Grado titulado: **PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DEL TUMOR PRIMARIO Y DE LA METÁSTASIS AXILAR EN PACIENTES CON CARCINOMA INVASOR DE MAMA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO"**. Presentado por **VICTOR J. HERRERA U.**, titular de la cédula de identidad **N° V-13451498** para optar al Título **ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**, estimamos que el mismo reúne los requisitos para ser considerado como: \_\_\_\_\_

Nombres y Apellidos

Cédula de Identidad

Firmas

---

---

---

**Bárbula, Febrero 2014.**

**INDICE**

Resumen	5
Introducción	1
Materiales y Métodos	8
Resultados	11
Discusión	22
Conclusión	29
Referencias Bibliográficas	30
Anexos	40

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características clínicopatológicas de los pacientes con carcinoma invasor de mama.	11
<b>Tabla 2.</b> Perfil inmunohistoquímico del tumor primario y de la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama.	12
<b>Tabla 3.</b> Intensidad de captación de los receptores en el tumor primario y en la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama.	14
<b>Tabla 4.</b> Cambios en la expresión de receptores entre el tumor primario y la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama.	14
<b>Tabla 5.</b> Cambios en la expresión del receptor entre el tumor primario y la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama.	16
<b>Tabla 6.</b> Cambios en la clasificación molecular entre el tumor primario y la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama.	17
<b>Tabla 7.</b> Cambios en la expresión del receptor de la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama según presencia o ausencia de tratamiento.	19
<b>Tabla 8.</b> Comparación con investigaciones anteriores.	21

## **PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DEL TUMOR PRIMARIO Y DE LA METÁSTASIS AXILAR EN PACIENTES CON CARCINOMA INVASOR DE MAMA.**

Autor: Dr. Víctor Herrera. Tutor: Aldo Reigosa.

### **RESUMEN**

Los marcadores RE, RP, Her2, p53 y Bcl2, forman parte de la rutina de evaluación de los tumores primarios con fines terapéuticos y pronósticos, sin embargo no sucede así, en la metástasis. Se han descrito cambios en el perfil inmunohistoquímico de la metástasis con respecto al tumor primario. Objetivo: determinar las diferencias entre el perfil inmunohistoquímico del tumor primario y de la metástasis en las pacientes con cáncer de mama invasor tratadas en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Se diseñó un estudio de campo, no experimental, descriptivo y transversal. Se incluyeron 47 pacientes, con muestra de biopsia a quienes se les determinó la expresión de RE, RP, Her2, p53, Bcl2, en el tumor primario y en la metástasis axilar. Resultados: 57% de los pacientes no presentaron cambios en la expresión de los receptores. Se observó 15% de porcentaje de discordancia en RE y RP, con 11% cambiando de positivo a negativo y 4% de negativo a positivo. En Her2 el porcentaje de discordancia fue de 4%, de negativo a positivo. Para p53, el porcentaje de discordancia fue de 17%, cambiando de positivo a negativo en un 13% y de negativo a positivo en 4%. Se observó un 8% de porcentaje de discordancia en Bcl2, con 6% de negativo a positivo y 2% de positivo a negativo. Se sugiere que la determinación del perfil inmunohistoquímico en la metástasis sería útil para fines terapéuticos y pronósticos.

**Palabras Clave:** receptores hormonales, cáncer de mama, perfil inmunohistoquímico.

## **IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE PRIMARY TUMOR AND AXILLARY METASTASES IN PATIENTS WITH INVASIVE CARCINOMA BREAST.**

Author: Dr. Victor Herrera. Tutor: Aldo Reigosa.

### **ABSTRACT**

The markers ER, PR, Her2, p53 and Bcl2, are part of the routine assessment of primary tumors for therapeutic and forecasts, however does not, in metastasis. Changes have been described in the immunohistochemical profile of metastasis compared to the primary tumor. Objective: To determine the differences between the immunohistochemical profile of the primary tumor and metastasis in patients with invasive breast cancer treated at the Institute of Oncology Dr. Miguel Perez Carreno. We designed a field study, non-experimental, descriptive and transversal. We included 47 patients with biopsy sample who have investigated the expression of ER, PR, Her2, p53, Bcl2, in the primary tumor and axillary metastasis. Results: 57% of patients showed no changes in receptor expression. 15% was observed percentage of mismatch in ER and PR, with 11% by changing from positive to negative and 4% from negative to positive. In Her2 the percentage of discordance was 4%, from negative to positive. P53, the percentage was 17% mismatch, changing from positive to negative at 13% and from negative to positive at 4%. 8% was observed percentage of mismatch in Bcl2, with 6% negative and 2% positive positive to negative. It is suggested that the immunohistochemical profile determination in metastasis would be useful for therapeutic and prognostic purposes.

**Keywords:** hormone receptors, breast cancer, immunohistochemical profile.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama, es el cáncer más frecuente entre las mujeres. Según datos aportados por Globocan, para el año 2008, se diagnosticaron 1,38 millones de casos nuevos, lo que representó un 23% de todos los cánceres, ubicándose en el segundo lugar entre los demás. Esta situación es común, tanto para los países desarrollados como para los que se encuentran en vías de desarrollo con alrededor de 690.000 nuevos casos estimados en cada región (afectando en proporción 1:4)<sup>1</sup>.

Las tasas de incidencia varían desde 19,3 por 100.000 mujeres en África Oriental hasta 89,7 por 100.000 mujeres en Europa Occidental, siendo altas (mayor a 80 por 100.000) en países desarrollados del mundo (excepto en Japón) y bajas (menos de 40 por 100.000) en la mayoría de los países en desarrollo<sup>1,2</sup>.

De esta situación no escapa nuestro país, ya que en Venezuela, las cifras ponen al cáncer de mama como el cáncer más frecuente en la población femenina con una incidencia del 42,5% y como la primera causa de muerte por cáncer en dicha población seguido del cáncer cervical, con un tasa de 13,3%<sup>1,3</sup>. Esto supone que el colectivo social afectado directa o indirectamente por esta enfermedad es muy amplio, constituyéndose un problema sanitario prioritario.

Desde hace años, la determinación de la expresión nuclear de receptores hormonales se ha convertido en pieza fundamental para decidir el tratamiento neoadyuvante a seguir (ya sea hormonoterapia o quimioterapia)

más idóneo para una determinada paciente con cáncer de mama e incluso conocer el pronóstico del mismo<sup>2,3</sup>.

Los receptores más estudiados, son los hormonales (Estrógeno y Progesterona), sin embargo, existen otros biomarcadores que completan este perfil, aportando datos valiosos con relación al comportamiento del tumor. Se debe recordar que no todos los tumores se comportan de la misma manera, sino que el cáncer es una enfermedad compleja, con gran heterogenicidad tanto en el tumor como a nivel molecular, por lo que ya es parte de la rutina conocer la expresión de receptores en el tumor primario, no sucediendo lo mismo con la metástasis<sup>4</sup>.

Se cree que, la respuesta del paciente al tratamiento dependerá del perfil de la expresión o ausencia de estos receptores<sup>5</sup>.

Sin embargo, desafortunadamente, a pesar de los avances en el tratamiento de cáncer de mama, según Carlson (2006), 60% de los pacientes no son beneficiados por las terapias endocrinas, debido a que en la mayoría de los casos se producen fracasos, desconociéndose las causas del mismo<sup>6</sup>.

Una de las teorías propuestas de que suceda este fenómeno, se refiere a la resistencia al tratamiento. Algunos autores proponen que dicha resistencia al tratamiento se produciría si hubiese cambio de la expresión de los receptores hormonales, que alteraría la respuesta de los mismos al tratamiento, por lo que se hace necesario realizar un análisis de las diferencias entre la expresión de receptores entre el tumor primario y la metástasis<sup>4,6</sup>.

Los autores que creen en este enfoque, afirman que la metástasis adquiere nuevas características biológicas con respecto al tumor primario, con el propósito de tener acceso a vasos sanguíneos y/o vías linfáticas, para colonizar de esta manera, sitios distantes<sup>7</sup>.

En el mismo orden de ideas, en varios trabajos se hace referencia a los cambios morfológicos que se producen en las células tumorales, y que producen modificación en la valoración del grado tumoral y en otras variables con implicación pronóstica. Las células tumorales experimentarían cambios genotípicos, lo cual determina modificaciones en la regulación, expresión y función de las proteínas que expresa el tumor, es por eso que es posible esperar cambios en el fenotipo inmunohistoquímico durante el desarrollo y la diseminación del tumor<sup>7,8</sup>.

Estas alteraciones moleculares, se han asociado con cambios en el estado de los receptores, lo que se traduciría, como ya se mencionó anteriormente, en fracaso de los tratamientos aplicados a la enfermedad metastásica.

Por lo general, se asume que la expresión de los receptores serán iguales en el tumor primario que en los ganglios metastásicos y en la mayoría de los casos, no se realiza la determinación de los marcadores tumorales en la metástasis porque no hay disponibilidad de material.

Se conoce que, la expresión de los marcadores moleculares es heterogénea entre diferentes pacientes con cáncer de mama<sup>9</sup>. Sin embargo, existe poca información acerca de cómo difiere este hecho dentro de un mismo paciente entre el tumor primario y la metástasis.

En cuanto al pronóstico, la presencia o ausencia de receptores hormonales se han asociado a un mejor o peor pronóstico. Por ejemplo, en ausencia de los mismos, la tasa de recurrencias es mayor, mayor el riesgo de diseminación a distancia y metástasis cerebrales en estas pacientes y menor supervivencia global<sup>9,10</sup>.

Estos biomarcadores se pueden determinar a través de diversas técnicas o métodos: método inmunohistoquímico (IHQ), técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH), o su equivalente CISH (chromogenic in situ hybridation), existiendo un margen de sensibilidad y especificidad diferentes para cada receptor hormonal<sup>11,12</sup>.

Si bien los esquemas terapéuticos son diseñados en virtud del perfil inmunohistoquímico del tumor primario, y no por el patrón de las metástasis, conociendo que existe un porcentaje de fracasos en el tratamiento del cáncer de mama y habiéndose descrito diferencias entre el tumor primario y la metástasis en otros estudios, surge la interrogante de si habrán cambios en el perfil inmunohistoquímico entre el tumor primario y la metástasis en pacientes con cáncer de mama invasor tratadas en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño.

En esta investigación, se plantearon los siguientes objetivos:

### **Objetivo General**

Determinar las diferencias entre el perfil inmunohistoquímico del tumor primario y el de la metástasis en las pacientes con cáncer de mama invasor tratadas en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño.

### **Objetivos Específicos**

1.- Describir el perfil inmunohistoquímico del tumor primario en pacientes con carcinoma de mama invasor del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño.

2.- Determinar el perfil inmunohistoquímico de la metástasis axilar en pacientes con carcinoma de mama invasor con y sin tratamiento neoadyuvante de esta misma institución.

3.- Comparar el perfil inmunohistoquímico del tumor primario con el de la metástasis axilar en las pacientes con carcinoma invasor de mama.

4.- Comparar las diferencias entre los perfiles inmunohistoquímicos del tumor primario y de la metástasis axilar en las pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con el grupo que no recibió dicho tratamiento.

Como ya se ha mencionado anteriormente, según otros estudios, puede existir discordancia entre la expresión de receptores en el tumor primario y la metástasis. Estas discordancias, cuando no son “falsas”, pueden tener implicaciones clínicas importantes con respecto a las decisiones terapéuticas, ya que la existencia de una real discordancia supondría un argumento a favor de extraer tejido metastásico en pacientes donde existen evidencias clínicas o radiológicas de diseminación del cáncer.

Además, en los consensos actuales en el manejo del cáncer de mama, no está pautada la realización del perfil inmunohistoquímico de la metástasis axilar. De existir diferencias entre ambos perfiles, esto implicaría la búsqueda de la reestructuración de las pautas existentes, con la finalidad de que la terapéutica sea más efectiva, dirigida no sólo hacia el perfil inicial, sino entendiendo que este perfil pudiera cambiar, por lo que tendría que reevaluarse al paciente, y con un nuevo perfil inmunohistoquímico, tomar

decisiones, en base a la evaluación posterior, lo que traería beneficios para el paciente.

Entre las investigaciones que sustentan este estudio, se encuentran las siguientes:

Aitken y cols (2009) cuantifican las diferencias en la expresión de los receptores entre el tumor primario y la enfermedad en los ganglios, estudiando un total de 385 pacientes con carcinoma invasor de mama comparados con los ganglios linfáticos (n=211), midiéndose RE, RP y Her2 por inmunohistoquímica. 46,9% de los casos, tuvieron discordancia en al menos un receptor. Los autores concluyen que existió un porcentaje importante de pacientes donde se evidenció diferencias entre las expresiones de los receptores entre el tumor primario y los ganglios metastásicos<sup>12</sup>.

En el mismo año, Broom y cols (2009), analizan en su investigación el grado de la discordancia de los receptores hormonales en muestras pareadas. Se recolectaron datos de 100 pacientes, que tuvieron información disponible sobre el tejido del tumor primario y de metástasis distantes. Se comparó la expresión de RE, RP y Her2 en el tumor primario y la metástasis. Se observó una tasa de discordancia para RE de 17.7% ( $p < 0,05$ ), con 9,7% de los tumores cambiando de positivo a negativo y 8% cambiando de negativo a positivo. La tasa de discordancia para RP fue de 37,3% ( $p < 0,05$ ), con todos los tumores cambiando de positivo a negativo. No se encontró discordancia para Her2<sup>13</sup>.

Por su parte, Pushpalatha y cols (2010), sostienen que no siempre los receptores hormonales (Estrógeno y Progesterona) y el Her2, son analizados en las metástasis distantes o en las recurrencias locales en el cáncer de

mama, por lo que en su estudio, comparan el perfil inmunohistoquímico de tumores primarios con sus metástasis (n=72) y recurrencias locales (n=45). Las tasas de discordancia entre el tumor primario y la metástasis y entre este y las recurrencias locales, fueron 18% y 13% para ER, respectivamente. Para RP, fueron de 42% y 33% ( $p < 0,05$ ) y para Her2, de 7% y 2%. Los autores observaron una menor supervivencia para las pacientes que presentaron metástasis RE negativas y pérdida del RE en el tumor primario<sup>14</sup>.

Bogina y cols (2011) se proponen en su estudio, evaluar el cambio en la expresión de receptores hormonales y estado de Her2 entre el tumor primario y la recurrencia local o la metástasis distante correspondiente. Se analizaron 140 tumores primarios junto con las recurrencias o muestras de metástasis. Los receptores hormonales fueron evaluados por inmunohistoquímica, mientras que el Her2 fue evaluado por inmunohistoquímica e hibridación in situ. El cambio en Her2 se observó en 3,7% de los casos por IHQ y sólo en 0,7% en los análisis de hibridación in situ. El cambio en los receptores de Estrógeno y Progesterona se observó en 6,4% y en 21,4% de los casos, respectivamente. El cambio observado en RE, no fue afectado por el tratamiento adyuvante, mientras que el cambio en RP, fue influenciado por la quimioterapia asociada a la terapia hormonal ( $p < 0,05$ ). El cambio observado en RP fue más frecuente en las metástasis distantes que en las recurrencias locales ( $p < 0,05$ ). Se observó menor supervivencia en los pacientes que tuvieron mayor pérdida de PR y que fueron inicialmente RE positivos. El cambio fue más frecuente en RP en comparación con RE y significativamente menor en Her2<sup>15</sup>.

Chan y cols (2012) basados en la premisa de que las tasas de discordancia de la expresión del receptor Her2, varían considerablemente entre los estudios realizados, se proponen estudiar este receptor tanto en el

tumor primario como en la metástasis en un grupo de pacientes durante 10 años, a través de un estudio prospectivo. La técnica para determinar Her2 en el tumor primario fue la inmunohistoquímica, mientras que en la segunda muestra fue por hibridación in situ. Se estudiaron un total de 157 pacientes, con recurrencias (87,3%) y metástasis (12,7%), de las cuales, se incluyeron sólo 116. La concordancia del receptor Her2 fue de 78%. Los autores concluyen que encontraron un bajo porcentaje de discordancia para este marcador entre el tumor primario y la recurrencia del cáncer<sup>16</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El tipo de estudio fue de campo, no experimental, de tipo descriptivo y de corte transversal. La población estuvo constituida, por todas aquellas pacientes con cáncer de mama, tratadas en el servicio de patología mamaria del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. De esta población, se seleccionó una muestra de pacientes con carcinoma invasor de mama, que cumplieron con los criterios de inclusión, que se exponen a continuación: a) Que hubiesen sido intervenidas quirúrgicamente en la institución mencionada anteriormente y que tuvieran estudio inmunohistoquímico del tumor primario, b) que presentaron enfermedad metastásica en la disección axilar, diagnosticada por el servicio de anatomía patológica.

Se excluyeron por lo tanto, aquellas pacientes: a) cuyos resultados anatomopatológicos no pudieron ser confirmados por el servicio de anatomía patológica, b) cuyo material de biopsia no fue óptimo para el estudio inmunohistoquímico, c) que no tuviesen el material de biopsia disponible, d) pacientes con diagnóstico de carcinoma in situ.

Una vez seleccionada la muestra, se recolectaron los datos disponibles que se encontraron en las historias clínicas, registros médicos e informes de anatomía patológica. Estos datos fueron: Sexo, Edad, Diagnóstico, Grado Histológico, Estadio Clínico y Tratamiento Neoadyuvante. En el caso de esta última variable, el tratamiento neoadyuvante estuvo dado por quimioterapia que habían recibido las pacientes previo a la intervención quirúrgica.

El material de biopsia disponible, correspondiente a la metástasis axilar, se envió a laboratorio para la determinación del perfil inmunohistoquímico de la metástasis axilar utilizando la técnica de

microarray de tejidos, siendo los marcadores inmunohistoquímicos detectados: RE, RP, Herb2, p53 y Bcl2.

El estudio por inmunohistoquímica fue realizado empleando la técnica de avidina-estreptavidina-peroxidasa y como cromógeno, la diaminobencidina. Se realizaron cortes de 3 micras de todos los tejidos, que fueron colocados en portaobjetos de vidrio pretratados con poly-L-lisina. Se desparafinaron, luego se colocó peróxido de hidrogeno para inhibir la peroxidasa endógena. Previa aplicación de bloqueador de proteínas inespecíficas, se determinó la expresión del HER2/neu utilizando el Kit-5206-con anticuerpo de conejo contra la proteína HER2 humana, diluido a 0,05 mol/L. Siguiendo el protocolo de procedimiento recomendado en el Manual de Interpretación DAKO Herceptest. se asignó una puntuación de 0 a 3+: 0 como negativo (no se observa tinción o se observa en menos del 10% de las células tumorales); 1+ negativo (tinción leve, apenas perceptible de la membrana en más del 10% de las células tumorales); 2+ débilmente positivo (tinción completa, débil a moderada, de la membrana en más del 10% de las células tumorales) y 3+ intensamente positivo (tinción completa, intensa, de la membrana en más del 10% de las células tumorales)<sup>17</sup>.

Con los datos obtenidos, se realizó una base de datos, la cual, se importó posteriormente a un paquete estadístico (Statistica v.4.0). Se calcularon los valores absolutos y porcentuales para cada una de las variables estudiadas y se realizó test de proporciones para comparar ( $p < 0,05$ ). Se analizó la expresión de cada receptor y se compararon los perfiles inmunohistoquímicos obtenidos en el tumor y en la metástasis. Se analizaron los cambios observados (de positivo a negativo y de negativo a positivo) que se produjeron del tumor primario a la metástasis.

## RESULTADOS

**Tabla 1. Características clínicopatológicas de los pacientes con carcinoma invasor de mama.**

	F	(%)	P
<i>Sexo</i>			
Femenino	45	(96%)	<0,05
Masculino	2	(4%)	
<i>Edad (años)</i>			
≤ 40	4	(9%)	<0,05
41 a 50	11	(23%)	
51 a 65	19	(40%)	
≥ 66	13	(28%)	
<i>Diagnóstico</i>			
Adenocarcinoma Ductal Infiltrante	43	(96%)	<0,05
Mixto	3	(6%)	
Adenocarcinoma Lobulillar Infiltrante	1	(2%)	
<i>Grado Histológico</i>			
Uno	11	(23%)	<0,05
Dos	24	(51%)	
Tres	12	(26%)	
<i>Estadio Clínico</i>			
IIA	2	(4%)	<0,05
IIB	12	(25,5%)	
IIIA	12	(25,5%)	
IIIB	13	(28%)	
IIIC	5	(11%)	
IV	3	(6%)	
<i>Clase Molecular</i>			
Luminal A	15	(32%)	<0,05
Luminal B	12	(26%)	
Her2	2	(4%)	
Triple Negativo	18	(38%)	
<i>Tratamiento Neoadyuvante</i>			
SI	36	(77%)	<0,05
NO	11	(23%)	
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>(100%)</b>	

Fuente: Herrera (2013).

Se identificaron 47 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. En la Tabla 1, se muestran las características clínicopatológicas de las pacientes con carcinoma invasor de mama, donde se observa que en su mayoría, la muestra estuvo constituida por mujeres (96%), cuya edad estuvo comprendida entre los 51 a 65 años (40%), con diagnóstico de adenocarcinoma ductal infiltrante (96%), grado dos (51%). En cuanto al estadio clínico, un 28% fue estadio IIIB, mientras que un 25,5% fue IIB y otro 25,5% fue IIIA. En cuanto a la Clase Molecular, 70% fueron luminal (38% de tipo A y 32% de tipo B), Triple negativo (26%) y her2 (4%). En cuanto a tratamiento neoadyuvante, un 77% recibió algún tipo de tratamiento, mientras que un 23% no lo recibió.

**Tabla 2. Perfil inmunohistoquímico del tumor primario y de la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama.**

	Tumor Primario (n=47)		Metástasis (n=47)			Metástasis sin tratamiento (n=11)		Metástasis con tratamiento (n=36)	
	F	(%)	f	(%)	p	f	(%)	f	(%)
RE +	24	(51%)	27	(57%)		5	(45%)	22	(61%)
RE -	23	(49%)	20	(43%)	n.s	6	(55%)	14	(39%)
RP +	18	(38%)	21	(55%)		5	(45%)	16	(44%)
RP -	29	(62%)	26	(45%)	SIG	6	(55%)	20	(56%)
Herb2 +	2	(4%)	4	(9%)		2	(18%)	2	(6%)
Herb2 -	45	(96%)	43	(91%)	n.s.	9	(82%)	34	(94%)
p53 +	20	(43%)	16	(34%)		2	(18%)	14	(39%)
p53 -	27	(57%)	31	(66%)	n.s.	9	(82%)	22	(61%)
Bcl2 +	22	(47%)	24	(51%)		6	(55%)	18	(50%)
Bcl2 -	25	(53%)	23	(49%)	n.s.	5	(45%)	18	(50%)

Fuente: Herrera (2013).

En la Tabla 2, se observan los siguientes hallazgos: En cuanto al perfil inmunohistoquímico de los tumores primarios, estos se comportaron de la siguiente manera: con relación a los receptores hormonales, un 51% fueron RE positivos y un 62% RP negativos. Un 96% Herb2 negativos, un 57% p53 negativos y un 53% BCl2 negativos. La metástasis axilar, presentó el siguiente perfil inmunohistoquímico: un 57% fueron RE positivos y un 55% RP positivos. Un 91% fueron Herb2 negativos, un 66% p53 negativos y un 51% BCl2 positivos. Como se observa, existieron diferencias para los porcentajes obtenidos entre el perfil inmunohistoquímico del tumor con relación a la metástasis axilar, aunque sólo en RP fueron estadísticamente significativas.

Con relación al perfil de la metástasis axilar con y sin tratamiento neoadyuvante, aquellas pacientes sin ningún tipo de tratamiento, tuvieron el siguiente perfil: un 55% fueron RE negativas con RP negativo, un 82% con Her2 negativo y p53 negativo y un 55% BCl2 positivos. Las que obtuvieron algún tipo de tratamiento, se observó que en su mayoría fueron RE positivas con RP negativo en un 56%, un 94% fueron Herb2 negativas, un 61% p53 negativas y para BCl2 un 50% fueron positivas y el otro 50% negativas.

**Tabla 3. Intensidad de captación de los receptores en el tumor primario y en la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama.**

	<b>Tumor primario</b>	<b>Metástasis</b>	
	<b>Media ± ds</b>	<b>Media ± ds</b>	<b>p</b>
RE %	22,34 ± 30,85	34,19 ± 37,44	<0,05
RP %	16,17 ± 28,30	24,89 ± 35,13	<0,05
P53 %	22,34 ± 30,87	19,68 ± 33,17	n.s.
BCI2 %	39,04 ± 44,37	44,89 ± 47,31	n.s.

Fuente: Herrera (2013).

En la Tabla 3, se observa la intensidad de captación de los receptores tanto en el tumor primario como en la metástasis axilar, donde se observan los valores de las medias y desviación estándar. Para los receptores hormonales RE y RP, se evidencian diferencias estadísticamente significativas en la captación entre ambos, mientras que para p53, y BCI2, no existen diferencias estadísticamente significativas entre uno y otro.

**Tabla 4. Cambios en la expresión de receptores entre el tumor primario y la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama.**

<b>Cambios en Receptores</b>	<b>f</b>	<b>(%)</b>
No hubo cambios	27	(57%)
Un cambio	14	(30%)
Dos cambios	4	(9%)
Tres cambios	2	(4%)
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>(100%)</b>

Fuente: Herrera (2013).

Siguiendo con el análisis acerca de la expresión de los receptores, se pudo evidenciar que en cuanto a cambios en los receptores del tumor primario a la metástasis, se evidenciaron cambios en 43% de los pacientes

estudiados, mientras que en un 57% no hubo cambios. Existió al menos cambio en un receptor en 30% de los pacientes, dos cambios en 9% y hasta tres cambios en 4% de la muestra estudiada (Tabla 4).

**Tabla 5. Cambios en la expresión del receptor entre el tumor primario y la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama.**

	<b>Tumor</b>	<b>Metástasis</b>	<b>f</b>	<b>(%)</b>
RE	Negativo	Negativo	18	(38%)
	Negativo	Positivo	5	(11%)
	Positivo	Negativo	2	(4%)
	Positivo	Positivo	22	(47%)
RP	Negativo	Negativo	24	(51%)
	Negativo	Positivo	5	(11%)
	Positivo	Negativo	2	(4%)
	Positivo	Positivo	16	(34%)
Herb2	Negativo	Negativo	43	(92%)
	Negativo	Positivo	2	(4%)
	Positivo	Negativo	-	-
	Positivo	Positivo	2	(4%)
p53	Negativo	Negativo	25	(53%)
	Negativo	Positivo	2	(4%)
	Positivo	Negativo	6	(13%)
	Positivo	Positivo	14	(30%)
Bcl2	Negativo	Negativo	22	(47%)
	Negativo	Positivo	3	(6%)
	Positivo	Negativo	1	(2%)
	Positivo	Positivo	21	(45%)

Fuente: Herrera (2013).

Estos cambios, se muestran en la Tabla 5. Se observó 15% de porcentaje de discordancia en RE, entre el tumor primario y la metástasis axilar, con 11% cambiando de positivo a negativo y 4% de negativo a positivo. En RP, el porcentaje de discordancia es de 15%, con 11% cambiando de positivo a negativo y 4% de negativo a positivo. En Herb 2 el porcentaje de discordancia es de 4%, de negativo a positivo. Para p53, el porcentaje de discordancia fue de 17%, cambiando de positivo a negativo en un 13% y de negativo a positivo en 4%. Se observó un 8% de porcentaje de discordancia en Bcl2, con 6% de negativo a positivo y 2% de positivo a negativo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en los cambios observados.

**Tabla 6. Cambios en la clasificación molecular entre el tumor primario y la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama.**

<b>Tumor</b>	<b>Metástasis</b>	<b>f (%)</b>	
Luminal A	Luminal A	14 (93,33%)	n= 15
	Luminal B	1 (6,66%)	
	Her2	---	
	Triple negativo	----	
Luminal B	Luminal B	7 (58,33%)	n= 12
	Luminal A	2 (16,66%)	
	Her2	1 (8,3%)	
	Triple negativo	2 (16,66%)	
Her2	Her2	2 (100%)	n= 2
	Luminal A	---	
	Luminal B	---	
	Triple negativo	---	
Triple Negativo	Triple negativo	12 (63,15%)	n= 19
	Luminal A	2 (10,52%)	
	Luminal B	3 (15,78%)	
	Her2	1 (5,26%)	

Fuente: Herrera (2013).

En la Tabla 6, se observan los cambios con relación a la clasificación molecular de los tumores primarios y la metástasis. En cuanto al grupo Luminal A, este se mantuvo en un 93,33%, mientras que el Luminal B, se mantuvo en un 58,33%. El her2, se mantuvo en un 100% y el triple negativo en 63,15%. Los cambios mayormente observados fueron de Luminal B a Luminal A (16,66%) y de Luminal B a triple negativo (16,66%) y de triple negativo a Luminal B (15,78%).

**Tabla 7. Cambios en la expresión del receptor de la metástasis axilar en pacientes con carcinoma invasor de mama según presencia o ausencia de tratamiento.**

	<b>Metástasis</b>				
	<b>Tumor</b>	<b>Con</b>	<b>Sin</b>		
	<b>Primario</b>	<b>tratamiento</b>	<b>f (%)</b>	<b>tratamiento</b>	<b>f (%)</b>
RE	Negativo	Negativo	12 (25,5)	Negativo	6 (12,6)
	Negativo	Positivo	4 (8,5)	Positivo	1 (2,2)
	Positivo	Negativo	2 (4,2)	Negativo	0
	Positivo	Positivo	18 (38,4)	Positivo	4 (8,5)
RP	Negativo	Negativo	19 (40,6)	Negativo	5 (10,6)
	Negativo	Positivo	3 (6,3)	Positivo	2 (4,2)
	Positivo	Negativo	1 (2,2)	Negativo	1 (2,2)
	Positivo	Positivo	13 (27,6)	Positivo	3 (6,3)
Herb2	Negativo	Negativo	34 (72,1)	Negativo	9 (19,1)
	Negativo	Positivo	1 (2,2)	Positivo	1 (2,2)
	Positivo	Negativo	0	Negativo	0
	Positivo	Positivo	1 (2,2)	Positivo	1 (2,2)
p53	Negativo	Negativo	19 (40,6)	Negativo	6 (12,6)
	Negativo	Positivo	1 (2,2)	Positivo	1 (2,2)
	Positivo	Negativo	3 (6,3)	Negativo	3 (6,3)
	Positivo	Positivo	13 (27,6)	Positivo	1 (2,2)
Bcl2	Negativo	Negativo	17 (36,1)	Negativo	5 (10,6)
	Negativo	Positivo	1 (2,2)	Positivo	2 (4,4)
	Positivo	Negativo	1 (2,2)	Negativo	0
	Positivo	Positivo	17 (36,1)	Positivo	4 (8,5)

Fuente: Herrera (2013).

En esta Tabla se puede observar la comparación entre los cambios de perfil inmunohistoquímico para cada uno de los receptores de los marcadores entre el tumor primario y la metástasis, que ocurrió en el grupo que recibió tratamiento neoadyuvante con relación al grupo que no lo recibió. En cuanto al comportamiento de RE en el grupo con tratamiento, se observó un porcentaje de cambio de 12,7% y en el grupo sin tratamiento fue sólo de 2,2%, siendo el cambio más frecuente de negativo a positivo (8,5% vs 2,2%). En RP, el porcentaje de cambio fue de (8,5%) en el grupo con tratamiento con relación al grupo sin tratamiento (6,4%), yendo de negativo a positivo (6,3% vs 4,2%). En Her2, el porcentaje de cambio fue igual en ambos grupos (2,2%), yendo de negativo a positivo. Por su parte, p53, presentó igual porcentaje de cambio (8,5%), yendo de positivo a negativo (6,3%). Finalmente, Bcl2, presentó un porcentaje de cambio de 4,4% en ambos grupos, pero difirió en el tipo de cambio observado, yendo en un 4,4% de negativo a positivo.

**Tabla 8. Comparación con investigaciones anteriores.**

Autor	N	Tejido M	Discordancia observada entre perfil de Tumor y Metástasis				
			RE	RP	Her2	p53	Bcl2
Dikicioglu (2005)	22	ganglios	18%	18%	10%	14%	
Lower (2005)	200		30%	39%			
Zidan (2005)	58				14%		
Aitken (2009)	211	g. axilar	28%	23%	17%		
Reuben (2009)	100	Varios	18%	37%	6%		
Simmons (2009)	26		40%	40%	8%		
Pushpalatha (2010)	72	Varios	18%	42%	7%		
Herrera (2013)	47	g.axilar	15%	15%	4%	17%	8%

Fuente: Herrera (2013).

Finalmente, en la Tabla 8, se presentan los porcentajes de discordancia observados entre el tumor primario y la metástasis en investigaciones anteriores.

## DISCUSIÓN

En base a las características clinicopatológicas observadas en la muestra estudiada, se puede decir que fueron mujeres, con edades comprendidas entre los 51 a 65 años, con adenocarcinoma ductal infiltrante (que ha demostrado ser la forma más frecuente de cáncer de mama invasivo) y presencia de metástasis axilar.

Aitken y cols, encontraron como hallazgo importante en su investigación que la mayoría de los tumores primarios mantuvieron su estatus original en los ganglios metastásicos para los tres marcadores (71% para RE, 77% para RP y 91% para Her2), sin embargo se observaron cambios binarios (de positivo a negativo y viceversa) en el resto de los pacientes sin ser estadísticamente significativos<sup>12</sup>. En este estudio, se observó porcentajes más altos de los marcadores que mantuvieron su estatus entre el tumor primario y la metástasis (85% para RE, 85% para RP y 96% para Her2).

Sin embargo, efectivamente, como ya han descrito otros autores, existió una discordancia entre el tumor primario y la metástasis axilar. De hecho, es relevante el hecho de que en cuanto al perfil general, se observó en 43% al menos variación de un marcador. En cuanto al RE el porcentaje de discordancia fue de 15%, sin embargo, Dikicioglu (2005) y Aitken y cols (2009) obtienen porcentajes mayores, ubicándose en 28% y 18%<sup>7,12</sup>. Los porcentajes más altos de discordancia hasta ahora obtenidos, son los reportados por Simmons, quién obtuvo un 40% en una población de 26 pacientes y Lower, quién estudió 200 pacientes y obtuvo una discordancia de 30%, analizando diversos tejidos metastásicos<sup>9,18</sup>. Por su parte, Broom y Pushpalatha coinciden con Dikicioglu en 18%, estas últimas cifras son similares a las obtenidas en la presente investigación<sup>7,13,14</sup>.

En cuanto al RP, en comparación con los otros estudios, las cifras más bajas de discordancia, se obtuvieron en el presente estudio (15%), mientras que en las demás investigaciones, los porcentajes son similares, obteniendo Pushpalatha y Simmons las más altas (42% y 40%), seguidas en porcentaje por Lower y Broom (39% y 37%)<sup>9,13,14,18</sup>. Aitken menciona una diferencia de 23% mientras que Dikicioglu es el que más se asemeja a esta investigación<sup>7,12</sup>.

En el Her2, los porcentajes de discordancia son significativamente más bajos que los observados para RE y RP. Según Broom y cols, los cambios que se encuentran mayormente documentados son los de los receptores hormonales, mientras que en Her2, los resultados de las investigaciones son menores e inconsistentes<sup>13</sup>. En este estudio, sólo se observó discordancia en 4%, siendo la más baja de todos los demás autores. Broom reporta un 6%, Pushpalatha un 7%, Simmons, un 8%, Dikicioglu, un 10% y por último, Zidan menciona un 14% y Aitken, un 17%<sup>7,12-14,18,19</sup>. Otros estudios, mencionan porcentajes menores e incluso, como en el caso de Massood, no han llegado a tener ningún caso de discordancia<sup>20</sup>.

En el caso de p53, Dikicioglu obtiene un porcentaje de discordancia de 14%, mientras que en este estudio, el porcentaje fue de 17%<sup>7</sup>.

De Bcl2, se puede decir que en esta investigación, el porcentaje de discordancia fue de 8%, pasando de negativo a positivo en un 6% y viceversa en un 2%. Este marcador también tiene un factor pronóstico en este tipo de pacientes, siendo independiente de otras variables, pero correlacionándose significativamente con RE y RP, de allí la importancia de su determinación en el perfil inmunohistoquímico. Según otra investigación, la sobreexpresión de Bcl2 estuvo relacionada a una mayor supervivencia<sup>21</sup>.

Se debe recordar que aproximadamente 60 a 70% de los carcinomas de mama expresan la proteína RE, estando asociados estos tumores a un mejor pronóstico<sup>22</sup>. En cuanto a los cambios observados en RE, en estudios previos se ha demostrado, que la discordancia más común observada entre el tumor primario y la metástasis es el cambio de positivo a negativo, hecho que no se evidenció de igual manera en este estudio sino que más se observó lo contrario. Una disminución de la expresión de RE implica mayor progresión del tumor<sup>7</sup>.

Por su parte, Pushpalatha y cols (2010) observaron una menor supervivencia en mujeres que presentaron tumores RE negativos metastásicos. Asimismo, existe una proporción de pacientes con tumores RE positivos, que no responden adecuadamente al tamoxifeno, teniendo un mal pronóstico. Es posible también que aquellos pacientes con tumores primarios RE positivos pero RE negativos en la metástasis sean tratados inapropiadamente con terapia endocrina, lo que puede traer efectos secundarios no deseados<sup>14</sup>.

Otro de los aspectos importantes, tiene que ver con la alta tasa de pérdida de RP con el tiempo. De todos los marcadores, este es el que ha generado mayor número de investigaciones existiendo diversas teorías que buscan explicar la pérdida de RP. Broom consigue una pérdida de RP de 37%, sin embargo en esta investigación, se evidenció sólo una pérdida del 4%<sup>13</sup>.

Estos cambios, implicarán mejor o peor pronóstico para los pacientes. Por ejemplo, se conoce que tumores RE positivo/RP negativo tienden a ser más agresivos y se han asociado mayormente a disminución de la supervivencia comparados con aquellos que son RP positivo<sup>23</sup>.

Asimismo, se ha observado un incremento en la sobreexpresión de Her2 cuando los tumores son RE-positivo/RP-negativo comparados con los RE-positivo/RPpositivo<sup>24</sup>. En esta investigación, se observó en el tumor primario, 9 casos de RE+/RP- (19%) y 15 casos de RE+/RP+ (32%). Estos 9 casos de RE+/RP- se mantuvieron en la metástasis, aumentando a 18 casos los tumores RE+/RP+ (38%) lo que quizás explique la baja expresión y poca variabilidad que se observó en Her2. Por su parte, Zidan y cols (2005), observan en Her2, una pérdida de la positividad en 12% de los pacientes y en 2% una ganancia de la misma<sup>19</sup>.

Siguiendo con el análisis de los marcadores, la positividad de p53, se comporta como un factor de mal pronóstico independiente. En la muestra estudiada, 30% de los tumores primarios fueron positivos para p53, mientras que un 4% se positivizó en la metástasis, lo que se traduciría en un peor pronóstico para las pacientes<sup>25</sup>.

Con respecto a la detección de la expresión de receptores hormonales en un tumor, Díaz menciona que esta depende de diversos factores, incluyendo la menopausia, administración de terapia hormonal, la muestra tumoral, la heterogenicidad intratumoral, la fijación del tejido, el método de evaluación (bioquímico o inmunohistoquímico) y el tipo de anticuerpo usado<sup>26</sup>.

Aitken y cols, mencionan que existen otros métodos con mayor sensibilidad que los tradicionales y que algunos cambios que se evidencian entre la metástasis y el tumor primario en su investigación, pudieran explicarse, debido a que existen algunos cambios que no son detectables por inmunohistoquímica, lo que explicaría la diferencia observada entre ambas investigaciones<sup>12</sup>.

Otros autores consideran que se verán mayores cambios entre el tumor y la metástasis dependiendo del grado histológico del tumor<sup>12</sup>. De hecho, según lo reportado por la literatura internacional, los pacientes con metástasis distantes muestran menor concordancia entre el tumor primario y la metástasis, que aquellos donde sólo se analizan los ganglios. Esto indica que en enfermedades más avanzadas es más común encontrar un cambio en el estado del receptor, lo que pudiera haber influido en los resultados obtenidos en este estudio<sup>18</sup>.

Por su parte Aitken y cols, afirman que en la muestra de pacientes que estudiaron, 80% de los mismos, no habían recibido terapia neoadyuvante, por lo que consideran que aun cuando la misma, pudiera tener algún efecto en los cambios de expresión de receptores, la mayoría de los cambios son independientes de la terapia<sup>12</sup>. Contrario a la muestra de Aitken, en este estudio, la mayoría había recibido terapia neoadyuvante y los cambios observados son menores que los obtenidos por este autor. No obstante, según Lee, la quimioterapia puede eliminar ciertos subclones de las células tumorales, seleccionando otros que pueden dominar en las recurrencias o metastásis<sup>27</sup>.

A su vez, Córdoba y cols, consiguen en su estudio, una gran variabilidad en la expresión de RE y RP entre el grupo sometido a tratamiento neoadyuvante frente al grupo control, considerando que el tratamiento neoadyuvante es el único factor que puede valorarse como causa de dichas diferencias y que estos cambios justificarían modificar la terapéutica, recomendando la realización de los marcadores biológicos antes y después del tratamiento neoadyuvante<sup>28</sup>.

Con relación a la discordancia observada entre el tumor primario y la metástasis, se han generado diversas teorías que explican este fenómeno y aunque se han propuesto numerosos mecanismos que pudieran ocasionarla, ninguno es ampliamente aceptado. Se cree que la variación observada en los diferentes estudios posiblemente estén relacionadas a que se han empleado diferentes metodologías, lo que se traduce en una “falsa discordancia”. No obstante, se reconoce que si existen evidencias de discordancias verdaderas<sup>13</sup>.

Por su parte Broom y cols, evalúan si las siguientes variables pudiesen influir en la discordancia observada entre el tumor primario y la metástasis: edad, sexo, grado histológico, estadio clínico, tiempo transcurrido entre el tumor primario y la metástasis, sitio o tejido de la metástasis y tratamiento adyuvante (hormonal o quimioterápico) demostrando que ninguna de estas variables se asoció a los resultados de los receptores hormonales<sup>13</sup>.

Otro aspecto a destacar, es que las discordancias, se interpretan como una evidencia del cambio en la biología del cáncer de mama durante el curso de la enfermedad. Esta discordancia del receptor pudiera deberse a 3 factores: a) un cambio genuino en la biología de la enfermedad, b) error en la toma de muestra en los cánceres con receptores positivos y c) limitaciones en la sensibilidad y reproducibilidad del receptor. La influencia que ejerce cada uno de estos factores sobre la discordancia, es desconocida<sup>29</sup>.

A pesar de las limitaciones de este estudio, los resultados concuerdan con lo descrito por la literatura donde la discordancia mayor existe tanto para RE como para RP, en comparación con el Her2 y los demás biomarcadores. Los resultados muestran que hay un beneficio adicional al determinar los

marcadores tanto en el tumor primario como en los ganglios metastásicos con el propósito de que contribuyan a decidir el tratamiento adyuvante, hecho que ya han propuesto otros autores, al sugerir que su determinación es beneficiosa con propósitos terapéuticos y pronósticos<sup>14</sup>.

Incluso algunos autores han propuesto la determinación de receptores hormonales y de Her2, no sólo en la metástasis, sino más bien, cuando existen recurrencias locales de la enfermedad posterior a la mastectomía, ya que la presencia de estas, significa un desfavorable pronóstico con un alto riesgo de metástasis a distancia<sup>30</sup>.

Estos resultados obtenidos, tienen implicaciones importantes para el manejo de los pacientes. Primero, una proporción de pacientes con metástasis son tratados sin tener una biopsia previa. Segundo, es relevante en aquellos pacientes cuyo receptor se convierte en positivo en el tiempo sin que se conozca este hallazgo y se le priva al paciente de beneficiarse de un tratamiento endocrino. Aun cuando aumentarían los costos redundaría en beneficio para los pacientes, ya que se reduciría la morbilidad de los pacientes y el pronóstico sería más favorable.

## CONCLUSIONES

- La muestra estudiada estuvo constituida en su mayoría por sexo femenino, con edades comprendidas entre los 51 a 65 años, con diagnóstico de adenocarcinoma ductal infiltrante, de grado histológico tipo 2, estadio IIIB.
- En cuanto a la clase molecular, 38% fueron Triple Negativo.
- Un 77% habían recibido tratamiento neoadyuvante al momento del estudio.
- Se observó diferencias estadísticamente significativas en la intensidad de captación de los receptores entre el tumor primario y la metástasis en RE y RP.
- En 57% de los pacientes no hubo cambios en la expresión de los receptores entre el tumor primario y la metástasis.
- Se observó 15% de porcentaje de discordancia en RE y RP, con 11% cambiando de positivo a negativo y 4% de negativo a positivo.
- En Herb 2 el porcentaje de discordancia fue de 4%, de negativo a positivo.
- Para p53, el porcentaje de discordancia fue de 17%, cambiando de positivo a negativo en un 13% y de negativo a positivo en 4%.
- Se observó un 8% de porcentaje de discordancia en Bcl2, con 6% de negativo a positivo y 2% de positivo a negativo.
- Se observaron mayores porcentajes de permanencia de la clase molecular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- World Health Organization. WHO (2012). Centro de prensa. Informe mundial sobre el Cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html> (Último acceso, 12 Abril, 2013).
- 2.- International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008. World Health Organization. [Section of Cancer Information](#) (26/2/2013). Disponible en <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp> (Último acceso, Abril 2013).
- 3.- Capote LG. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. Rev Venez Oncol 2006;18(4):269-281.
- 4.- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100(1): 57–70.
- 5.- **Habibi G, Leung S, Law JH, Gelmon K, Masoudi H, Turbin D, Pollak M, Nielsen TO, Huntsman D, Dunn SE.** Redefining prognostic factors for breast cancer: YB-1 is a stronger predictor of relapse and disease-specific survival than estrogen receptor or HER-2 across all tumor subtypes. Breast Cancer Research 2008, **10**:R86.
- 6.- Carlson RW, Hudis CA, Pritchard KI. Adjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer: evolution of NCCN, ASCO, and St Gallen recommendations. J Natl Compr Cancer Netw 2006; 4(10): 971–979.
- 7.- Dikicioglu E, Barutca S, Meydan N, Meteoglu I. Biological characteristics of breast cancer at the primary tumour and the involved lymph nodes. Int J Clin Pract 2005; 59(9): 1039–1044.
- 8.- Steeg P. Heterogeneity of Drug Target Expression Among Metastatic Lesions: Lessons from a Breast Cancer Autopsy Program. Clin Cancer Res. 2008; 14(12): 3643–3645.
- 9.- Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. Breast Cancer Res Treat. 2005; 90(1):65-70.

- 10.- Morales L, Reigosa A, Caleiras E, Mora R, Marrero N, Payares E, Molina K, Sucre L. Expresión del HER2/neu en pacientes venezolanas con cáncer de mama localmente avanzado. *Invest. Clín* 2008; 49:1.
- 11.- [Tolles J](#), [Bai Y](#), [Baquero M](#), [Harris LN](#), [Rimm DL](#), [Molinaro AM](#). Optimal tumor sampling for immunostaining of biomarkers in breast carcinoma. [Breast Cancer Res.](#) 2011;13 (3):R51.
- 12.- Aitken SJ, Thomas JS, Langdon SP, Harrison DJ, Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. *Annals of Oncology* 21: 1254–1261, 2010.
- 13.- Broom Reuben J, Tang Pa, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan Am, O'malley Fp, Miller N, Andrulis Il, Brenner Dm, Clemons Mj. Changes in Estrogen Receptor, Progesterone Receptor and Her-2/neu Status with Time: Discordance Rates Between Primary and Metastatic Breast Cancer. *Anticancer Research* 2009; 29: 1557-1562.
- 14.- Pushpalatha K Idirisinghe, Aye Aye Thike, Poh Yian Cheok, Gary Man-Kit Tse, Philip Chi-Wai Lui, Stephanie Fook-Chong, Nan Soon Wong, Puay Hoon Tan. Hormone Receptor and c-ERBB2 Status in Distant Metastatic and Locally Recurrent Breast Cancer. Pathologic Correlations and Clinical Significance. *Am J Clin Pathol* 2010;133:416-429.
- 15.- Bogina G, Bortesi L, Marconi M, Venturini M, Lunardi G, Coati F, Massocco A, Manfrin E, Pegoraro C, Zamboni G. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch* 2011; 459:1–10.
- 16.- Chan A, Morey A, Brown B, Hastrich D, Willsher P, Ingram D. A retrospective study investigating the rate of HER2 discordance between primary breast carcinoma and locoregional or metastatic disease. *BMC Cancer* 2012; 12:555.
- 17.- Dako Herceptest. A manual for interpretation. 2002. [Documento en línea]. Disponible en: <http://www.pri.dako.com/herceptestmanual.pdf>.
- 18.- Simmons C, Miller N, Geddie W et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases?. [Ann Oncol](#) 2009; 20(9):1499-504.

- 19.- Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, Basher W, Cozacov C, Hadary A. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br J Cancer* 2005; 93: 552-556.
- 20.- Masood S, Bui MM. Assessment of Her-2/neu overexpression in primary breast cancers and their metastatic lesions: an immunohistochemical study. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30: 259-265.
- 21.- Lee Kyung-Hun, Ah-Im Seock, Youn-Oh, Lee Se - Hoon, Eui Kyu Chie, Wonshik Han, Dong-Wan Kim, Tae-Usted Kim, En Ae Park, Dong-Young Noh, Dae Seog Heo, Sung Whan Ha, Yung-Jue Bang. Importancia pronóstica de bcl-2 expresión en la etapa III pacientes con cáncer de mama que habían recibido doxorubicina y ciclofosfamida seguida de paclitaxel como quimioterapia adyuvante. *BMC Cancer*, 2007; 7: 63-63.
- 22.- Thike AA, Chng MJ, Chong SF, et al. Immunohistochemical expression of hormone receptors in invasive breast carcinoma: correlation of results of H-score with pathological parameters. *Pathology*. 2001;33:21-25.
- 23.- Balleine RL, Earl MJ, Greenberg ML, Clarke CL. Absence of progesterone receptor associated with secondary breast cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer* 1999; 79: 1564-1571.
- 24.- Dowsett M, Harper-Wynne C, Boeddinghaus I, Salter J, Hills M, Dixon M, Ebbs S, Gui G, Sacks N and Smith I: HER-2 amplification impedes the antiproliferative effects of hormone therapy in estrogen receptor-positive primary breast cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8452-8458.
- 25.- Pérez-Requena J, Palomo-González MJ, Baena-Cañada JM, Córdoba-Doña JA, Alonso-Redondo E, Escolar-Pujolar A. Valor pronóstico de la expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 en el cáncer de mama. *Revista Española de Patología* 2002; 35(3).
- 26.- Diaz LK, Sneige N. Estrogen receptor analysis for breast cancer, current issues and keys to increasing testing accuracy. *Adv Anat Pathol* 2005;12:10-19.
- 27.- Lee SH, Chung MA, Quddus MR et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on estrogen and progesterone receptor expression and hormone receptor status in breast cancer. *Am J Surg* 2003; 186(4): 348–350.

28.- Córdoba A, Eterra M, Ariceta I, Gómez ML, Arrechea MA, De Llano P, Martínez-Peñuela JM. Modulación en la expresión de biomarcadores (RE, RP y C-erbB2) en cáncer de mama tras tratamiento neoadyuvante. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2006; 29 (3); 349-356.

29.- Lajos pusztai, giuseppe viale, catherine Kelly, clifford Hudis. Estrogen and HER-2 Receptor Discordance Between Primary Breast Cancer and Metastasis. The Oncologist 2010, 15:1164-1168.

30.- Zurrída S, Montagna E, Naninato P, Colleoni M, Goldhirsch A. Receptor status (ER, PgR and HER2) discordance between primary tumor and locoregional recurrence in breast cancer. Annals of Oncology 2011; 22: 479–491.