

Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes con cáncer de mama

Eva Ruvalcaba Limón^{1*}, Lilian Elizabeth Barreda Zelaya¹, Nathaly García Orozco², Flavia Morales Vásquez², Verónica Bautista Piña³, Antonio Maffuz Aziz¹ y Sergio Rodríguez Cuevas¹

¹Departamento de Oncología Mamaria Quirúrgica; ²Departamento de Oncología Médica; ³Departamento de Patología, Instituto de Enfermedades de la Mama (IEM), Fundación del Cáncer de Mama, A.C. (FUCAM), México, D.F.

Resumen

Introducción: El cáncer mamario es heterogéneo, con diferente respuesta a la QTneo en histologías y etapas similares. **Objetivo:** Evaluar la respuesta a la QTneo de pacientes mexicanas con cáncer mamario según los subtipos intrínsecos. **Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con cáncer mamario en etapas II-III con IHQ completa (receptores hormonales, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [HER2], Ki67) tratadas con QTneo y cirugía. Se realizó estadística descriptiva y comparativa entre los diferentes subtipos. **Resultados:** Se incluyeron 117 pacientes con una edad de 48.6 ± 10.6 años, el 24% en etapa II y el 76% en etapa III. Se identificaron 20 (17.1%) casos luminales A, 37 (31.6%) luminales B HER2-, 13 (11.1%) luminales B HER2+, 12 (10.3%) HER2+ y 35 (29.9%) triples negativos. Las respuestas clínicas completas (tumoral y ganglionar) en los luminales A fueron del 10%; en los luminales B HER2-, del 10.8%; en los luminales B HER2+, del 15.4%; en los HER2+, del 25%, y en los triples negativos, del 14.3%. Se realizaron nueve (7.7%) cirugías conservadoras. Hubo una asociación positiva entre la expresión de Ki67 y la respuesta clínica tumoral. Hubo ocho casos con respuesta patológica completa, que fue más frecuente en los luminales B HER2+ (23%). **Conclusiones:** Las respuestas patológicas completas fueron mayores en los luminales B HER2+.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Quimioterapia neoadyuvante. Respuesta patológica completa. Subtipos moleculares.

Abstract

Introduction: Breast cancer is heterogeneous, with different responses to NC even within similar histology and stages. **Objective:** To evaluate clinical/pathological response to NC according to different tumor subtypes in Mexican breast cancer patients. **Patients and methods:** Retrospective study of patients with breast cancer stages II-III, and complete immunohistochemistry (IHC), such as hormonal receptors HER2 and Ki67, treated with NC and surgery. Descriptive and comparative analyses between different intrinsic subtypes were performed. **Results:** A total of 117 patients were included with 48.6 ± 10.6 years of age, stage II (24%), and III (76%). We identified 20 (17.1%) cases of luminal A, 37 (31.6%) luminal B HER2-, 13 (11.1%) luminal B HER2+, 12 (10.3%) HER2+, and 35 (29.9%) triple negative. Clinical complete response (tumor and lymph nodes) in luminal A was 10%, in luminal B HER2- 10.8%, luminal B HER2+ 15.4%, HER2+ 25%, and in triple negative 14.3%. Conservative surgeries were done in 9 (7.7%) patients. There is a weak positive association between Ki67 expression and tumor clinical response. Pathological complete response occurred in 8 (6.83%)

Correspondencia:

*Eva Ruvalcaba Limón
Departamento de Oncología Mamaria Quirúrgica
Instituto de Enfermedades de la Mama – FUCAM
Av. Bordo, 100
Col. Viejo Ejido de Santa Úrsula Coapa, Del. Coyoacán
C.P. 04980, México, D.F.
E-mail: evaruvalcaba@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 24-07-2014

Fecha de aceptación: 25-07-2014

cases, being more frequent in luminal B HER2+ patients (23%). **Conclusions:** Pathological complete responses were more often in luminal B HER2+ cases. (Gac Med Mex. 2014;150:161-70)

Corresponding author: Eva Ruvalcaba Limón, evaruvalcaba@yahoo.com.mx

KEY WORDS: Breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy. Pathological complete response. Molecular subtype.

Introducción

El cáncer de mama ocupa el primer lugar como cáncer invasor en la población femenina mexicana y el primero en mortalidad desde el año 2006; pese a los mejores tratamientos oncológicos destinados a esta neoplasia, el incremento de la morbimortalidad se ha mantenido constante en las últimas décadas^{1,2}. El tratamiento del cáncer de mama es multimodal, y la quimioterapia constituye el manejo primario recomendado para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y en terreno paliativo³, pero como tratamiento inicial no es exclusivo de estas etapas, ya que tanto en etapas tempranas como en localmente avanzadas la QTneo reduce el tamaño tumoral, facilitando la realización de cirugías conservadoras, y permite evaluar la respuesta *in vivo* del tumor a la quimioterapia; la presencia de respuesta patológica completa se ha asociado a un incremento de la supervivencia global y libre de enfermedad⁴.

El problema de esta enfermedad radica en que es muy heterogénea, con diferentes manifestaciones y respuesta variada a los tratamientos. Pacientes con igual variedad histológica e incluso en la misma etapa clínica tienen respuestas distintas al mismo esquema terapéutico y, por ende, diferente pronóstico. A pesar de que la mayoría de los tumores se originan de la unidad ductolobulillar, tienen un comportamiento biológico distinto, con la consecuente variabilidad en la respuesta a los tratamientos, como sucede con la quimioterapia^{5,6}. Estas diferencias podrían ser secundarias a diferencias moleculares. Desde el año 2000 se han propuesto diferentes perfiles de expresión en los genes de pacientes con cáncer de mama. Perou, et al.⁷ describieron cuatro subtipos intrínsecos (luminal, *basal-like*, HER2 y *normal-like*) y, posteriormente, Sorlie, et al.⁸ subdividieron los luminales en A y B. Los altos costos y la escasa disponibilidad tecnológica de los estudios de análisis molecular han llevado a la necesidad de clasificar los tumores mediante IHQ, en sustitución de la clasificación molecular. Se ha reportado una concordancia de los receptores estrogénicos entre perfiles de expresión detectados en plataformas específicas y

Tabla 1. Clasificación de los subtipos intrínsecos determinados por IHQ

Subtipo molecular	Definición clinicopatológica propuesta
Luminal A	Luminal A – Contar con los siguientes criterios: • RE+, RP ≥ 20%, HER2-, Ki67 < 14%
Luminal B	Luminal B HER2- – RE+, HER2- y al menos uno de los siguientes: Ki67 ≥ 14%, RP < 20% Luminal B HER2+ – HER2+, RE+, cualquier RP, cualquier Ki67
ERB-B2 sobreexpresado	HER2 (no luminal) – HER2+, RE y RP ausentes, cualquier Ki67
Tipo basal (<i>basal-like</i>)	Triple negativo – RE- y RP-, HER2-

*RE+ se considera ≥ 1%.
(Adaptado de St. Gallen 2013)¹¹

aquellos determinados por IHQ a nivel tumoral del 90-94.7%^{7,9}. Han cambiado la definición y los puntos de corte en la positividad de los anticuerpos de la IHQ, por lo que en el año 2013 el Consenso de St. Gallen propuso la última clasificación IHQ para dividir los tumores en cinco subtipos intrínsecos con el objetivo de homogeneizar los criterios^{10,11}. Cabe mencionar que este consenso está enfocado en tumores en etapas tempranas y el manejo de la quimioterapia como adyuvancia (Tabla 1).

El comportamiento y el pronóstico de los llamados subtipos intrínsecos son diferentes entre sí^{8,12}. En general, los tumores de tipo luminal A y luminal B HER2- son los que menos respuestas clínicas y patológicas desarrollan a la QTneo, mientras que los subtipos no luminales son los que tienen mejores respuestas^{13,14}. Paradójicamente, la supervivencia es mejor en los subtipos luminales y peor en los no luminales¹⁵. El objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta clínica y patológica en los diferentes subtipos intrínsecos determinados por IHQ en pacientes mexicanas

con cáncer de mama, así como la asociación de la respuesta clínica con base en la expresión de Ki67.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo que incluyó pacientes consecutivas tratadas en el IEM-FUCAM a partir de mayo de 2010, fecha en que el instituto inició la realización de Ki67 como parte del perfil de IHQ. Se incluyeron pacientes con cáncer de mama diagnosticado mediante una biopsia con aguja de corte, en etapas II y III, mayores de 18 años de edad, con estirpe histológica ductal y/o lobulillar infiltrantes, que habían recibido QTneo independientemente del tipo de esquema y que habían sido operadas en cualquiera de sus modalidades quirúrgicas entre junio de 2010 y noviembre de 2012. El perfil de IHQ se realizó en el tejido tumoral obtenido mediante una biopsia con aguja de corte antes de recibir la QTneo, y el panel incluyó la determinación de receptores hormonales para estrógenos (RE) (RBT11, *Rabbit Monoclonal Antibody*, marca Bio SB) y progesterona (RP) (RBT22, *Rabbit Monoclonal Antibody*, marca Bio SB), HER2 (HER2, *Rabbit Polyclonal Antibody*, marca DAKO, HercepTest™) y Ki67 (Ki-67, EP5 *Rabbit Monoclonal Antibody*, marca Bio SB). Cualquier receptor hormonal se consideró positivo cuando lo fue en al menos el 1% de las células estudiadas¹⁶. Se consideró HER2+ cuando se identificó una intensidad 3+ en el tejido analizado; en caso de intensidad 2+, se utilizó hibridación fluorescente *in situ* (FISH). La expresión de Ki67 se basó en el porcentaje de positividad en los núcleos celulares del tumor.

Para realizar la clasificación de los subtipos intrínsecos se utilizó la propuesta del consenso de St. Gallen 2013 (Tabla 1)¹¹. Se excluyeron las pacientes con antecedente de tratamiento oncológico previo, antecedente de biopsia escisional, en etapa IV y en etapas II-III que hubieran desarrollado progresión durante la neoadyuvancia con enfermedad inoperable. Las variables analizadas incluyeron características sociodemográficas y relacionadas con la enfermedad, aspectos histopatológicos y tipos de respuesta clínica y patológica según los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)^{17,18}. Se tomó en cuenta el tipo de respuesta a nivel tumoral y ganglionar. Se consideró respuesta clínica completa en el tumor primario cuando clínicamente no había evidencia de actividad tumoral en la glándula mamaria, independientemente del estatus ganglionar; la ausencia clínica de tumor primario y ganglionar se consideró respuesta clínica completa, y respuesta patológica completa, la ausencia

de tumor residual invasor en pieza quirúrgica a nivel del tumor primario y ganglionar. El equipo médico multidisciplinario, compuesto por seis cirujanos oncólogos, un ginecólogo oncólogo y un oncólogo médico, realizó la evaluación clínica de las pacientes antes y después de la QTneo, a través de sesiones conjuntas en las cuales se consensó el tipo de respuesta al tratamiento sistémico y el tipo de tratamiento local que la paciente requería. Todas las pacientes con cáncer de mama fueron valoradas por este grupo multidisciplinario y todas contaron con estudios de imagen, como mastografía y ultrasonido mamario, antes del tratamiento oncológico. Sólo a aquellas pacientes que recibían la QTneo con fines de conservación mamaria se les realizó estudios de imagen mamaria después de la QTneo. La cirugía se llevó a cabo después del término de la QTneo a base de antraciclinas (doxorubicina) con o sin taxanos (paclitaxel o docetaxel). Se realizó el análisis univariado para describir a la población de estudio, utilizando estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, así como determinación de frecuencias para las variables cualitativas. Para identificar las diferencias entre los subtipos intrínsecos en el tipo de respuesta clínica se utilizó la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y el estadístico de U de Mann-Whitney para las cuantitativas. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo. El valor de p se calculó a dos colas en todas las variables. El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS, versión 16.0, para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Resultados

Descripción general de la población

Hasta noviembre de 2012, el instituto registró 2,060 casos de cáncer de mama, pero sólo 117 reunieron los criterios de inclusión considerados para el presente estudio; fueron pacientes con cáncer de mama tratadas con QTneo, que habían sido operadas y, además, contaban con un perfil completo de IHQ para poder diferenciar los subtipos intrínsecos. La edad promedio fue de 48.6 ± 10.6 años, con comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo en el 13% o menos. Las etapas que predominaron fueron la IIIA y la IIIB. El tamaño tumoral inicial (mediana) fue de 6 cm; después del periodo de QTneo fue de 2.5 cm y en pieza quirúrgica, de 2.2 cm. En cuanto al tratamiento quirúrgico, el 92.3% de las pacientes fueron tratadas con mastectomía (Tabla 2). Las

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

Variable	n = 117*
Edad (años)	48.6 ± 10.6
Diabetes mellitus	14 (11.9%)
Hipertensión arterial	15 (12.8%)
Tabaquismo	11 (9.4%)
IMC (kg/m ²)	27.1 (19-61.5) [†]
Mama derecha	59 (50.4%)
Etapa clínica	
– IIA	9 (7.7%)
– IIB	19 (16.2%)
– IIIA	38 (32.5%)
– IIIB	40 (34.2%)
– IIIC	11 (9.4%)
RE (células teñidas)	30% (0-100)
RP (células teñidas)	25% (0-92)
Tamaño del tumor (cm)	
– Antes de la QTneo	6 (1.5-26)
– Después de la QTneo	2.5 (0-15)
– En pieza quirúrgica	2.2 (0-12)
Tipo de cirugía	
– Cirugía conservadora	9 (7.7%)
– Mastectomía	108 (92.3%)
Ganglios (mediana)	
– Resecados	17 (2-43)
– Positivos	2 (1-24)
Esquemas de QTneo	
– FAC x 4	6 (5.1%)
– FAC x 6	2 (1.7%)
– FAC x 4 y paclitaxel x 4	69 (59%)
– Otros [‡]	40 (34.2%)
– Trastuzumab neoadyuvante en pacientes con tumores HER2+, n = 25	24 (96%)

*Valores expresados en media ± desviación estándar, mediana con rango o número de sujetos afectados, con el valor porcentual entre paréntesis.

[†]Una paciente con 1.5 m de talla y 138 kg de peso.

[‡]Paclitaxel durante cuatro ciclos seguido de doxorubicina y ciclofosfamida durante cuatro ciclos, antraciclinas (doxorubicina o epirrubicina) y ciclofosfamida durante cuatro ciclos seguidos de taxanos (paclitaxel o docetaxel) durante cuatro ciclos.

nueve (7.7%) pacientes operadas con cirugía conservadora, 5 correspondieron a etapa IIA, 3 en etapa IIB y un caso en IIIA.

Los agentes de QTneo utilizados fueron la combinación de fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida (FAC), paclitaxel (aplicación semanal o trisemanal) y docetaxel (aplicación trisemanal). El esquema secuencial

Tabla 3. Aspectos histopatológicos del tumor

	n = 117
Estirpe histológica	
– Ductal infiltrante	108 (92.3%)
– Lobulillar infiltrante	6 (5.1%)
– Mixto (ductal y lobulillar)	3 (2.6%)
Grado histológico	
– I	2 (1.8%)
– II	35 (31%)
– III	37 (32.7%)
– No valorable (incluyendo variedad lobulillar)	39 (34.5%)
Permeación linfovascular	57 (48.7%)
Subtipos intrínsecos (IHQ)	
– Luminal A	20 (17.1%)
– Luminal B HER2–	37 (31.6%)
– Luminal B HER2+	13 (11.1%)
– HER2+	12 (10.3%)
– Triple negativo	35 (29.9%)

más utilizado (59%) fue FAC durante cuatro ciclos, seguido de paclitaxel durante cuatro ciclos. Otros esquemas de QTneo, utilizados en el 34.2%, incluyeron FAC durante cuatro ciclos seguido de docetaxel durante cuatro ciclos; paclitaxel durante cuatro ciclos seguido de doxorubicina y ciclofosfamida durante cuatro ciclos; y antraciclinas (doxorubicina o epirrubicina) y ciclofosfamida durante cuatro ciclos seguidas de taxanos (paclitaxel o docetaxel) durante cuatro ciclos. El uso exclusivo de antraciclinas en neoadyuvancia ocurrió en el 6.8%. Veinticuatro (96%) de las 25 pacientes con sobreexpresión de HER2 (13 luminales B HER2+ y 11 HER2–) recibieron por lo menos cuatro dosis de trastuzumab antes de la cirugía (Tabla 2). En cuanto a la estirpe histológica, el 92.3% de los tumores fueron ductales infiltrantes, seguidos del carcinoma lobulillar infiltrante y los tumores mixtos (ductal y lobulillar). Predominaron los tumores con grado histológico II y III; los dos casos de carcinoma de grado histológico I fueron subtipos luminales. En casi el 50% de los tumores se identificó la presencia de permeación linfovascular (Tabla 3).

Descripción por subtipos intrínsecos y respuesta a la QTneo

Se identificaron 20 (17.1%) tumores luminales A, 37 (31.6%) luminales B HER2–, 13 (11.1%) luminales B HER2+, 12 (10.3%) HER2+ y 35 (29.9%) triples negativos

Tabla 4. Características clínicas, tumorales y de IHQ según los subtipos

	Luminal A (n = 20)	Luminal B HER2- (n = 37)	Luminal B HER2+ (n = 13)	HER2+ (n = 12)	Triple negativo (n = 35)	p
Edad (años)	50.1 ± 8.5	50.8 ± 11.7	45.7 ± 8.8	45.1 ± 7.3	47.8 ± 11.7	0.411*
IMC (kg/m ²)	30 ± 5.3	27 ± 5.3	29.1 ± 4.4	28.3 ± 6.2	29.1 ± 7.3	0.197*
Etapa clínica						
- IIA	4 (20%)	3 (8.1%)	0	1 (8.3%)	1 (2.9%)	0.367
- IIB	4 (20%)	8 (21.6%)	2 (15.4%)	1 (8.3%)	4 (11.4%)	
- IIIA	6 (30%)	10 (27%)	5 (38.5%)	5 (41.7%)	12 (34.3%)	
- IIIB	5 (25%)	14 (37.8%)	6 (46.2%)	2 (16.7%)	13 (37.1%)	
- IIIC	1 (5%)	2 (5.4%)	0	3 (25%)	5 (14.3%)	
Positividad Ki67 (%) [†]	7 (1-13)	25 (3-90)	32 (5-80)	50 (10-85)	70 (9-98)	< 0.001
Tipo de cirugía						
- Conservadora	3 (15%)	3 (8.1%)	0	2 (16.7%)	1 (2.9%)	0.276
- Mastectomía	17 (85%)	34 (91.9%)	13 (100%)	10 (83.3%)	34 (97.1%)	
Tamaño tumoral [‡]						
- Antes de la QTneo [‡]	7 (1.5-10)	6 (1-25) [§]	5.8 (3.5-9)	7 (3-12)	5 (1.5-26) [§]	0.494*
- Después de la QTneo [‡]	2.6 (0-10)	2.5 (0-14)	3 (0-10)	3.7 (0-8)	2 (0-15)	0.944*
- En pieza quirúrgica [‡]	1.5 (0-12.8)	2.2 (0-8.6)	2.7 (0-8.9)	3.5 (0-8.2)	1.8 (0-10.8)	0.331*
Respuesta clínica tumoral (%) [†]	63 (-66.6 a 100)	50 (-25 a 100)	44.4 (-42.8 a 100)	50 (16.6 a 100)	61.4 (-13.3 a 100)	0.832*

*Prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes.

[†]Mediana (rango) en porcentaje.[‡]Mediana (rango) en centímetros.[§]Pacientes con tumor mamario palpable de 25 y 26 cm de diámetro en mamas de gran volumen.

(Tabla 3). Las pacientes de mayor edad fueron aquellas con tumores luminales A y luminales B HER2-, con una mediana de edad de 50 años, y las más jóvenes fueron pacientes con tumores que sobrexpresaron HER2 (luminal B HER2+ y HER2+), con una mediana de edad de 45 años; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subtipos ($p = 0.411$). Predominó la etapa III en todos los subtipos, siendo mayor en las pacientes con subtipos luminal B HER2+, HER2+ y triples negativos ($> 83\%$). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de etapas clínicas y los diferentes subtipos tumorales ($p = 0.367$), ni tampoco en el tipo de cirugía ($p = 0.276$). Los subtipos en que se realizó más cirugía conservadora fueron los luminales A (15%) y los HER2+ (16.7%) (Tabla 4).

El tamaño tumoral clínico inicial (mediana) fue similar entre los diferentes grupos, oscilando entre los 5 y los 7 cm. El tamaño tumoral clínico posterior a la QTneo por subgrupos osciló entre 2 y 3.7 cm, mientras que el tamaño en pieza quirúrgica fue de entre 1.5 y 3.5 cm; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos tamaños de tumores de acuerdo con el subtipo (Tabla 4).

Siguiendo los criterios RECIST, la disminución del tamaño tumoral (mediana) osciló entre el 44.4 y el 63%. Se registraron respuestas clínicas completas en 16 (13.6%) casos, respuestas clínicas parciales en 69 (58.9%), enfermedad estable en 29 (24.7%) y progresión en 3 (2.5%). Tomando en cuenta el subtipo molecular determinado por IHQ, los que más respuestas clínicas completas tuvieron fueron los tumores HER2+ (25% de casos), y los que menos, los luminales A y los luminales B HER2- (10 y 10.8%, respectivamente). Se documentaron tres casos con progresión de la enfermedad durante la QTneo, las tres pacientes con tumores de subtipo luminal. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las respuestas clínicas parciales y completas entre subtipos ($p = 0.927$) (Tabla 5). Excluyendo el estatus ganglionar, la respuesta clínica completa a nivel del tumor primario en los subtipos luminales A fue del 25%; en los luminales B HER2-, del 24.3%; en los luminales B HER2+, del 15.3%; en los HER2+, del 41.6%, y en los triples negativos, del 28.5%.

Al realizar el análisis de la respuesta clínica del tumor primario a la QTneo en relación con el porcentaje de positividad de los receptores hormonales estrogénicos, hubo una correlación negativa débil entre el

Tabla 5. Respuesta clínica y patológica a la QTneo según los subtipos

	Luminal A (n = 20)	Luminal B HER2- (n = 37)	Luminal B HER2+ (n = 13)	HER2+ (n = 12)	Triple negativo (n = 35)	p
Respuesta clínica completa (tumor)						
- Completa	5 (25%)	9 (24.3%)	2 (15.3%)	5 (41.6%)	10 (28.5%)	0.870
- Parcial	9 (45%)	16 (43.2%)	8 (61.5%)	4 (33.3%)	16 (45.7%)	
- Estable	5 (25%)	11 (29.7%)	2 (15.3%)	3 (25%)	9 (25.7%)	
- Progresión	1 (5%)	1 (2.7%)	1 (7.6%)	0	0	
Respuesta clínica (tumoral y ganglionar)						
- Completa	2 (10%)	4 (10.8%)	2 (15.4%)	3 (25%)	5 (14.3%)	0.927
- Parcial	12 (60%)	21 (56.8%)	8 (61.5%)	6 (50%)	22 (62.9%)	
- Estable	5 (25%)	11 (29.7%)	2 (15.4%)	3 (25%)	8 (22.9%)	
- Progresión	1 (5%)	1 (2.7%)	1 (7.7%)	0	0	
Respuesta patológica completa						
	0	2 (5.4%)	3 (23%)	0	3 (8.5%)	0.091

porcentaje de receptores estrogénicos y el de respuesta clínica en el tumor primario (Pearson: -0.172 ; $p = 0.032$) (Fig. 1). Los tumores se dividieron arbitrariamente en tres subgrupos según el porcentaje de expresión de receptores estrogénicos, estratificados en 1-10, 11-50 y 51-100%; la mediana de respuesta clínica en el tumor primario fue inversamente proporcional a la positividad de receptores estrogénicos: 66.2, 50 y 44.4%, respectivamente, sin diferencias significativas entre grupos (Fig. 2).

La cantidad de células que expresaron Ki67 fue progresiva entre los diferentes subtipos: muy baja en los subtipos luminales A (7%), intermedia en los luminales B (25-32%) y alta en los HER2+ (50%) y los triples negativos (70%), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) (Tabla 4 y Fig. 3). De igual forma, se hizo la división del porcentaje de expresión de Ki67 en bajo ($< 14\%$) o alto (14% o más), se relacionó con el tipo de respuesta a la QTneo y se identificó que los tumores con Ki67 bajo desarrollaron un 21.2% de respuestas clínicas completas a nivel del tumor primario y los tumores con Ki67 alto, un 27.8%. El porcentaje de respuesta tumoral (mediana) en Ki67 bajo y alto fue del 37.5 y el 55%, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas en estos tipos de respuesta al dividir por porcentaje de Ki67 ($p = 0.120$). Hubo una correlación positiva débil entre el porcentaje de Ki67 y el de respuesta clínica en el tumor primario (Pearson: 0.145 ; $p = 0.118$) (Fig. 4).

La respuesta patológica completa ocurrió en ocho (6.8%) pacientes; fue mayor en los luminales B HER2+

(23%), seguidos de los triples negativos (8.5%) y los luminales B HER2- (5.4%) (Tabla 5). Estas respuestas patológicas completas correspondieron a dos pacientes en etapa II y seis en etapa III, todos los tumores con estirpe ductal infiltrante y con mediana de expresión de Ki67 en el 62.5%. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la expresión de Ki67 entre las pacientes con respuesta patológica completa y las que no la tuvieron (67.5 vs 30%; $p = 0.032$) (Fig. 5). No hubo respuestas completas en pieza quirúrgica en las pacientes con subtipo HER2+ puro y hubo tres casos donde sólo se encontraron focos de microinvasión, que correspondieron a tumores de subtipo luminal.

Discusión

La edad promedio de la población incluida fue de 48 años, cifra similar a la reportada en otras series de la literatura nacional¹⁹ y menor a la publicada en países desarrollados; este fenómeno ya ha sido descrito previamente por Rodríguez, et al.²⁰. Debido a los criterios de selección, las etapas IIIA y IIIB fueron las más frecuentes, con un tamaño tumoral de 6 cm (mediana).

El subtipo tumoral que predominó fue el luminal B HER2-, con una prevalencia del 31.6%, ligeramente mayor a la del subtipo triple negativo (29.9%). En la población diagnosticada y atendida en el instituto (2,291 pacientes), la prevalencia de triples negativos es sólo del 16.2%, pero en la población incluida en el presente estudio, formada por pacientes en su mayoría

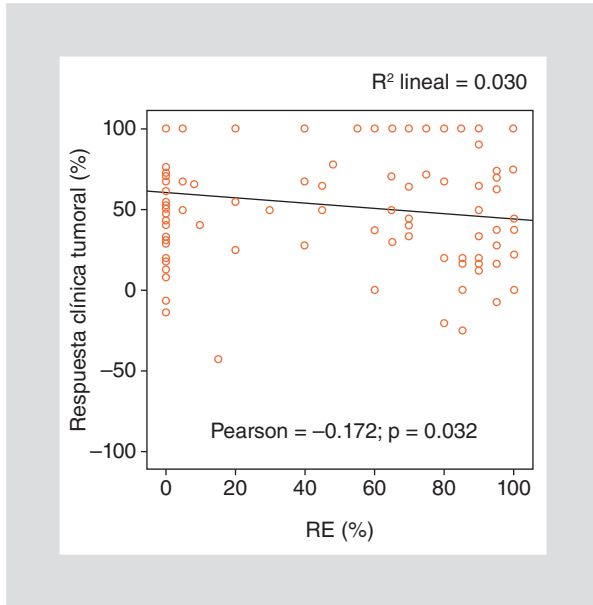


Figura 1. Respuesta clínica en el tumor primario según el porcentaje de receptores hormonales estrogénicos.

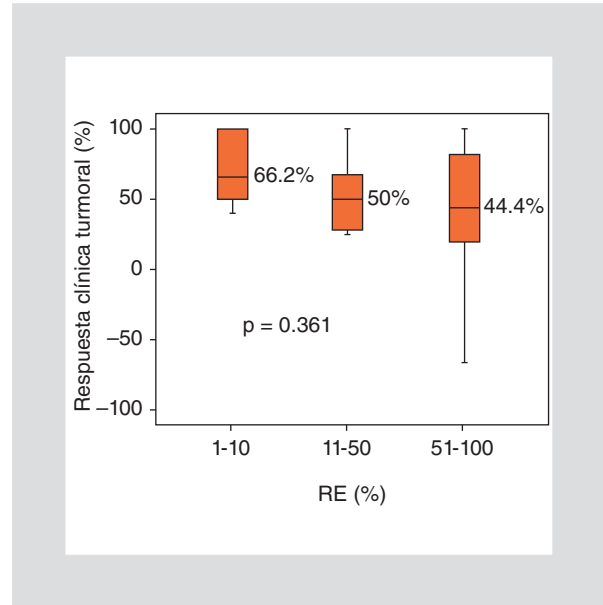


Figura 2. Respuesta clínica en tumor primario (mediana) según el porcentaje estratificado de receptores hormonales estrogénicos.

en etapas localmente avanzadas que requerían QTneo, debido a la tendencia de estos fenotipos de presentar mejor respuesta a la quimioterapia que otros subtipos, como los luminales, el porcentaje de triples negativos fue más alto (29.9%). Prácticamente en 6 de cada 10 casos de cáncer de mama el tumor expresaba receptores hormonales (luminales), mientras que una de cada cinco pacientes tenía tumores que expresaban HER2. Según la última publicación del *WHO*

classification of tumors of the breast, del año 2012, el 80% de los cánceres de mama invasivos expresan RE y el 15% de los cánceres primarios de mama tienen amplificada la expresión de HER2²¹.

Las pacientes con tumores luminales A y luminales B HER2- fueron de mayor edad y con más tumores en etapa II; además, las pacientes con tumores luminales A tuvieron mayor índice de masa corporal (IMC). Las pacientes con sobreexpresión de HER2 (con o sin

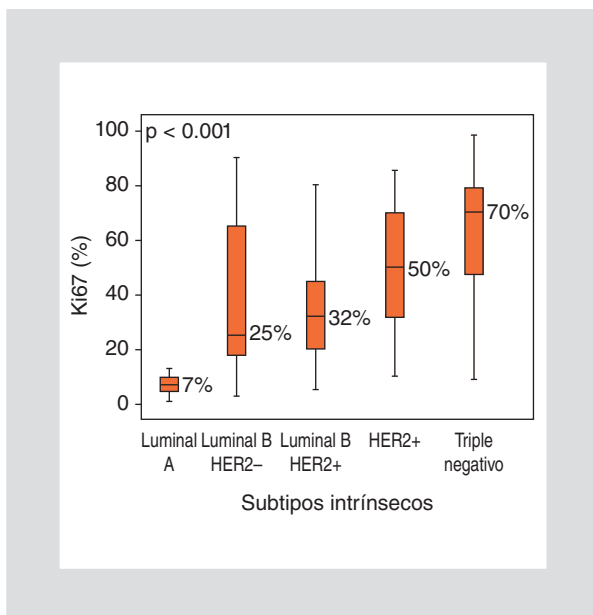


Figura 3. Expresión de Ki67 según los diferentes subtipos intrínsecos.

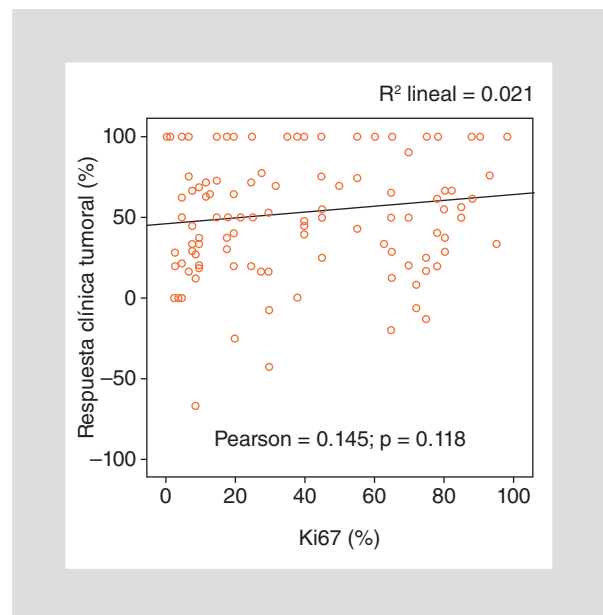


Figura 4. Respuesta clínica a nivel tumoral según la expresión de Ki67.

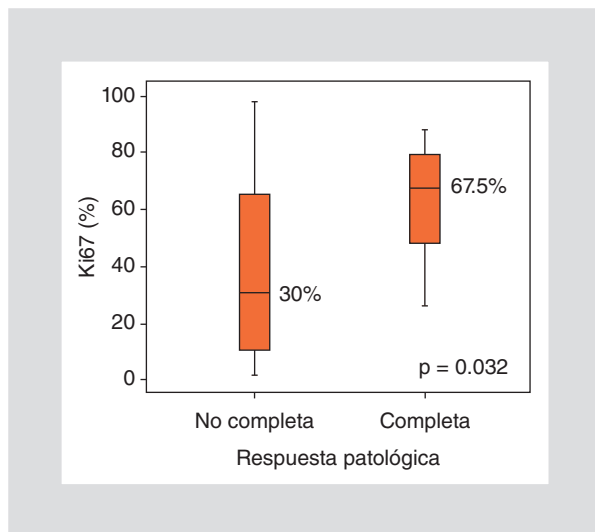


Figura 5. Expresión de Ki67 según el tipo de respuesta patológica.

expresión de receptores hormonales) fueron las más jóvenes (edad promedio: 45 años). Predominaron las etapas III entre los subtipos HER2+ y triple negativo. Las diferencias en edades y etapas entre los subtipos no fueron estadísticamente significativas, de forma muy similar a lo reportado por Carey, et al.²².

Según los criterios de inclusión, en la población estudiada predominó la estirpe ductal infiltrante (92.3%). En la actualidad, existen criterios específicos para cirugía conservadora posterior a QTneo en cáncer de mama localmente avanzado³, pero la frecuencia de cirugías conservadoras en este estudio fue muy baja (7.7%). Es importante recordar que la QTneo, además de permitir realizar cirugías conservadoras, es la mejor forma de evaluar *in vivo* la quimiosensibilidad y ofrece la oportunidad de obtener respuestas patológicas completas, siendo este tipo de respuesta un buen factor pronóstico de supervivencia. En nuestro estudio la respuesta clínica completa a nivel del tumor primario sin tomar el estatus ganglionar ocurrió en el 41.6% de las pacientes con fenotipo HER2+, en una de cada cuatro pacientes con luminal A, luminal B HER2- y triple negativo, cifras que invitan a reconsiderar el planteamiento de cirugías conservadoras en la enfermedad localmente avanzada. Aunque no hubo respuestas patológicas completas en las pacientes con tumores luminales A, fueron los tumores que mayor porcentaje de reducción desarrollaron con la QTneo (mediana de reducción: 63%).

Es notable el incremento progresivo del marcador de proliferación Ki67 entre los subtipos, ordenándolos de mejor a peor pronóstico (luminal A, luminal B

HER2-, luminal B HER2+, HER2+ y triple negativo). Se esperaba que tuvieran mejor respuesta clínica aquellos con mayor índice de proliferación (triples negativos); sin embargo, los tumores que mejor respuesta tuvieron fueron aquellos que sobreexpresaron HER2: los HER2 puros para las respuestas clínicas completas (25%) y los luminales B HER2+ en términos de respuesta patológica completa (23%). Es cuestionable el papel de Ki67 como predictor de respuesta a la QTneo; algunas series sustentan que este marcador tiene un peso importante como factor predictivo y pronóstico²³, mientras que otras refieren que no existe asociación alguna entre Ki67 y la respuesta patológica completa²⁴. En nuestro estudio, el porcentaje de expresión de Ki67 fue progresivo según el pronóstico de cada subtipo tumoral, pero no hubo diferencias significativas entre el porcentaje de Ki67 y el tipo de respuesta clínica. Sin embargo, las pacientes con respuesta patológica completa tuvieron tumores con mayor expresión de Ki67 que las que no tuvieron respuesta patológica completa (67.5 vs 30%; p = 0.032). Al igual que otras series, los tumores con más número de casos con progresión de enfermedad correspondieron a los luminales A y los luminales B^{5,22}, mientras que los casos con estatismo tumoral fueron similares entre los diferentes subtipos (prácticamente una de cada cuatro o cinco pacientes). Al identificar que a mayor porcentaje de receptores hormonales estrogénicos hay menor respuesta clínica a la QTneo, en este estudio se documentó la existencia de una relación débil inversamente proporcional entre la positividad de los receptores y la respuesta clínica a la QTneo, tal como reportaron Zhou, et al.²⁴: al existir receptores estrogénicos las respuestas patológicas completas fueron del 9.4%, mientras que en ausencia de receptores fueron del 30%.

Debido a la gran diversidad en la definición IHQ de los tumores luminales, no es fácil realizar comparaciones entre las diferentes publicaciones a nivel internacional. Sin embargo, los criterios para considerar los tumores como fenotipo HER2+ y subtipos triples negativos han resultado ser más homogéneos y, en consecuencia, comparables. En el metaanálisis realizado por Houssami, et al.²⁵ que analizó 50 estudios que describían los diferentes subtipos tumorales determinados por IHQ mediante receptores hormonales y HER2 sin utilizar Ki67, las respuestas patológicas completas posteriores a la QTneo a nivel tumoral y axilar fueron del 17.4%; el 7.2% correspondieron a subtipos con receptores hormonales positivos HER2-, el 26.5% a HER2+, el 27.5% a triples negativos. De forma similar, otras series, como Chen, et al.¹³, Bhargava, et al.²⁶

y Straver, et al.²⁷, han reportado que los subtipos triples negativos son los que más respuestas patológicas completas desarrollan, con cifras tan altas como el 47.3%²³. En tumores con subtipo HER2+ las respuestas patológicas completas a nivel del tumor primario y ganglionar pueden incrementarse con la adición de trastuzumab al esquema de QTneo, como ocurrió en el estudio NOAH, donde incrementaron del 19 al 38%²⁸, y en el GeparQuattro, donde incrementaron al 31.7%²⁹. En el presente estudio, el 96% de las pacientes con tumores que expresaron HER2 recibieron trastuzumab durante la neoadyuvancia, y se reportaron respuestas patológicas completas en el 23% de los casos con tumores luminales B HER2+, mientras que en los casos con subtipos HER2+ puros no hubo respuesta patológica completa, muy probablemente por el escaso número de pacientes incluidas. Tomando en cuenta la etapa clínica, las pacientes en etapa IIIA fueron las que más respuestas patológicas completas desarrollaron, así como los tumores con Ki67 elevado.

Cabe mencionar que la comparación entre las respuestas tanto clínicas como patológicas debe hacerse con reserva, ya que en algunos estudios los esquemas de QTneo fueron diferentes a los utilizados en el presente estudio.

En nuestro país existe poca información respecto al tipo de respuesta tumoral, y además se trata de casos no comparables por la utilización de diferentes modalidades de tratamiento. En el Hospital de Ginecología y Obstetricia N.º 4 «Luis Castelazo Ayala» las respuestas patológicas completas a nivel tumoral y ganglionar fueron del 12.7% en los 47 casos incluidos con cáncer de mama en etapa III³⁰. En el Instituto Nacional de Cancerología, Ruvalcaba-Limón, et al.³¹ reportaron respuestas patológicas completas en el 25% de los 360 casos de cáncer de mama localmente avanzado tratados con QTneo seguida de quimiorradioterapia preoperatoria. De forma similar, Alvarado-Miranda, et al.³² reportaron respuestas patológicas completas en el 29.5% de las 112 pacientes en etapas IIB, IIIA y IIIB tratadas con la misma modalidad neoadyuvante en esa misma institución. En el Hospital General de México, las respuestas patológicas completas en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ocurrieron en el 10.4% de las 432 pacientes tratadas, pero el tratamiento neoadyuvante fue muy variado, ya que se utilizó QTneo en el 36.34% de las pacientes, QTneo seguida de radioterapia preoperatoria en el 62.73% y radioterapia preoperatoria exclusivamente en el 0.92% de los casos incluidos³³.

En cuanto a la descripción de los diferentes subtipos tumorales determinados por IHQ en población hispana, se tienen pocas publicaciones. En el estudio retrospectivo venezolano de Uribe, et al.³⁴, se reportó una prevalencia del 60.94% en luminal A, del 1.56% en luminal B, del 8.75% en HER2+ y del 28.75% en basales; los subtipos no luminales fueron los de peor pronóstico. Sin embargo, estos datos no son comparables con los de nuestro estudio por tener criterios de inclusión diferentes y por no haberse realizado en el estudio venezolano la determinación de Ki67 en el panel de IHQ. Es prácticamente nula la información que existe a nivel nacional sobre el tipo de respuesta clínica y patológica en pacientes con cáncer de mama tratadas con QTneo, por lo que no contamos con datos en nuestro país para contrastar los resultados obtenidos en el presente estudio.

También se ha descrito la evaluación a largo plazo de las pacientes con cáncer de mama según los diferentes subtipos. En un análisis de 10,159 casos de cáncer de mama, producto de la recopilación de 12 estudios que estudiaron los diferentes subtipos intrínsecos de cáncer mamario y su relación con la supervivencia a corto y largo plazo, se identificó que durante los primeros cinco años los tumores no luminales tuvieron peor pronóstico, mientras que a largo plazo los subtipos luminales declinaron en el pronóstico, siendo el subtipo luminal HER2+ el de peor pronóstico a los 15 años de seguimiento¹⁵. En nuestro estudio, por el corto tiempo de seguimiento (menor a 12 meses de promedio), no fue factible calcular las curvas de supervivencia.

Conclusiones

Las pacientes incluidas en el presente estudio son mujeres jóvenes, la mayoría con tumores en etapas localmente avanzadas, lo cual dificulta el tratamiento conservador, sobre todo en tumores de gran tamaño y en presencia de afección de la piel. En este estudio la frecuencia de los diferentes subtipos según los criterios de St. Gallen fue diferente a la reportada en la literatura. Las respuestas patológicas completas en tumores con expresión de HER2, específicamente en los luminales B HER2+, fueron similares a las reportadas en la literatura (23%), mientras que en los triples negativos estuvieron muy por debajo de lo conocido (8.5%). El porcentaje de Ki67 se expresó de forma acorde a lo conocido: a mayor expresión de Ki67, mayor respuesta clínica en el tumor primario; la expresión de Ki67 fue progresiva según la agresividad de

los subtipos intrínsecos y las pacientes con respuesta patológica completa tuvieron mayor expresión de Ki67, todo ello con diferencias estadísticamente significativas. La respuesta a la QTneo fue inversamente proporcional al porcentaje de positividad de los receptores estrogénicos. Las respuestas clínicas y patológicas completas en este grupo de pacientes mexicanas fueron menores a lo reportado en la literatura, quizá por predominar etapas localmente avanzadas o debido a la variabilidad genética, por lo que es necesario investigar otros factores desde el punto de vista genómico que podrían estar interfiriendo en la baja respuesta a la quimioterapia pese a los esquemas de QTneo recomendados en las guías internacionales y nacionales.

Bibliografía

1. Vara-Salazar E, Suárez-López L, Ángeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E. Tendencias de la mortalidad por cáncer de mama en México, 1980-2009. *Salud Pub Mex.* 2011;53(5):385-93.
2. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos nacionales. México, D.F., 4 de febrero de 2010. [Internet] Consultado el 5 de septiembre de 2010. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2010/cancer10.doc>.
3. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló-Rocha E, Erazo-Valle A, Maafs-Molina E, Poitevin-Chacón A. Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. 5.a revisión. Colima; 2013. [Internet] Consultado el 30 de junio de 2014. Disponible en: http://www.consencoscancer-mamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_5aRev2013.PDF.
4. Montero AJ, Diaz-Montero CM, Deutsch YE, et al. Phase 2 study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with HER-2 negative clinical stage II-IIIc breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(1):215-23.
5. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5678-85.
6. Geyer FC, Rodrigues DN, Weigelt B, Reis-Filho JS. Molecular classification of estrogen receptor-positive/ Luminal breast cancers. *Adv Anat Pathol.* 2012;19(1):39-53.
7. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
8. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8418-23.
9. Tan BK, Tan LK, Yu K, et al. Clinical validation of a customized multiple signature microarray for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(2):461-9.
10. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-47.
11. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
12. Sotiropoulos C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(18):10393-8.
13. Chen XS, Wu JY, Huang OU, et al. Molecular subtype can predict the response and outcome of Chinese locally advanced breast cancer patients treated with preoperative therapy. *Oncol Rep.* 2010;23(5):1213-20.
14. Kim SI, Sohn J, Koo JS, Park SH, Park HS, Park BW. Molecular subtypes and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncology.* 2010;79(5-6):324-30.
15. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLOS medicine.* 2010;7(5):e1000279.
16. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(6):907-22.
17. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Ca Inst.* 2000;92(3):205-16.
18. Van Persijn EL, Van Meerten H, Gelderblom J, Bloem L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol.* 2010;20:1456-67.
19. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients. *Cancer.* 2011;117(16):3658-69.
20. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer.* 2001;91(4):863-8.
21. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4.ª ed. En: WHO Classification of Tumours. Volumen 4. IARC WHO Classification of Tumours, n.º 4, 2012. p. 22-23.
22. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007;13(8):2329-34.
23. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer.* 2011;11:486.
24. Zhou B, Yang DQ, Xie F. Biological markers as predictive factors of response to neoadjuvant taxanes and anthracycline chemotherapy in breast carcinoma. *Chin Med J.* 2008;121(5):387-91.
25. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3342-54.
26. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer.* 2010;116(6):1431-9.
27. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2411-8.
28. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-84.
29. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2024-31.
30. 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 n.º 4 «Luis Castelazo Ayala». *GAMO.* 2008;7(2):52-5.
31. Ruvalcaba-Limón E, Robles-Vidal C, Poitevin-Chacón A, Chávez-MacGregor M, Gamboa-Vignolle C, Vilar-Compte D. Complications after breast cancer surgery in patients treated with concomitant preoperative chemoradiation: a case-control analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(2):147-52.
32. Alvarado-Miranda A, Arrieta O, Gamboa-Vignolle C, et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Radiat Oncol.* 2009;4:24. [Internet] Disponible en: <http://www.ro-journal.com/content/pdf/1748-717X-4-24.pdf>.
33. Bautista-Hernández Y, Rubio-Navas O, Pérez Villanueva H, González-Avendaño JJ, Portillo-Reyes J, Luján-Castilla PJ. Resultados en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado en la Unidad de Oncología del Hospital General de México OD. *GAMO.* 2012;11(1):5-17.
34. Uribe JR, Hernández CA, Menolascino F, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(2):109-16.