

## SESIONES CIENTÍFICAS

# Influencia del perfil inmunohistoquímico sobre la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global en Cáncer de Mama Localmente Avanzado

María G. Berra,<sup>\*,\*\*</sup> Paola S.  
Morcos,<sup>\*,\*\*</sup> María C. Sarrouf,<sup>\*,\*\*</sup>  
José Galleano,<sup>\*\*\*</sup>  
Jorge Sarrouf <sup>\*\*\*\*,\*\*\*\*\*</sup>

\* Sección Patología Mamaria, Servicio de Ginecología, Hospital Lagomaggiore, Mendoza, Argentina.

\*\*Área de Ginecología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

\*\*\*Sección de Ginecología Oncológica, Servicio de Ginecología, Hospital Lagomaggiore, Mendoza, Argentina.

\*\*\*\* Servicio de Ginecología, Hospital Lagomaggiore, Mendoza, Argentina.

\*\*\*\*\*Cátedra de Ginecología, Universidad Nacional de Cuyo.

Correo electrónico de contacto:  
giselaberra@yahoo.com.ar

## Resumen

### Introducción

El Cáncer de Mama Localmente Avanzado (CMLA) comprende un grupo de tumores con una amplia variedad de presentación. El desarrollo de la expresión genética por microarreglos y la tecnología relacionada proporcionan un perfil más preciso de la enfermedad. El análisis de la expresión genética por microarreglos ha demostrado la existencia de distintos subtipos moleculares de carcinomas, los cuales pueden resumirse en Luminales A y B, HER2 y Triple Negativos/Basales.

La clasificación molecular puede ser más poderosa que la histopatológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos.

### Objetivo

Determinar la influencia del perfil inmunohistoquímico sobre la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global en Cáncer de Mama Localmente Avanzado.

## Material y método

Se realizó un análisis descriptivo transversal observacional de 131 pacientes atendidas en la Sección de Patología Mamaria del Hospital Lagomaggiore de Mendoza. Se analizaron los siguientes datos: fecha del diagnóstico; edad de presentación; tratamientos realizados: quirúrgico (Mastectomía Radical Modificada/Cuadrantectomía con Vaciamiento Axilar), quimioterápico (neoadyuvante/adyuvante), radioterapia, hormonoterapia y anticuerpos monoclonales. La característica anatomopatológica estudiada fue el Grado Histológico. Se observaron los patrones de recaída. Con respecto al perfil inmunohistoquímico, se estudiaron los Receptores de Estrógeno (RE), de Progesterona (RP), el HER2 y el Ki67. Se evaluaron la Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).

## Resultados

Encontramos 53% de Luminales A, 18% de Luminales B, 11% de HER2 y 18% de Triple Negativos. La edad promedio fue de 55 años. El estadio más frecuente fue IIIA. Se realizó neoadyuvancia en el 25% de los casos, con mayoría de respuestas estables. Se observó baja cantidad de cirugías conservadoras: 20%. El Grado Tumoral 1 fue más frecuente en los subtipos Luminal A y Luminal B, y el Grado 2-3 se presentó con mayor frecuencia en los HER2 y Triple Negativos. Las metástasis locorregionales y óseas fueron más frecuentes en los luminales y las viscerales en los HER2 y Triple Negativos. En la Supervivencia Global (SG) y en la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) observamos diferencias significativas entre los subtipos, con  $p < 0,0001$  para la SG y  $p < 0,0003$  en la SLE, siendo el de mejor pronóstico el Luminal A, seguido del Luminal B, el HER2 y el Triple Negativo.

## Conclusiones

La utilización de la clasificación del perfil inmunohistoquímico en la práctica clínica diaria permite una mejor definición pronóstica del cáncer de mama y ayuda a programar los tratamientos en forma individualizada para obtener el mayor beneficio con el menor riesgo posible.

## Palabras clave

PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO. CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO.

## Summary

### Introduction

Locally advanced breast cancer comprises a heterogeneous group of tumors with different clinical manifestations. Gene expression development by microarray technology provides a closer understanding of the disease. The study of gene expression by microarray has evidenced different subtypes of molecular carcinoma, including Luminal A and B, HER2 and Triple Negative/Basal-like breast cancer.

Increased understanding of molecular classification may be more useful than histopathology in planning different treatment choices.

### Objective

To determine influence of immunohistochemical profile on disease-free survival and overall survival in locally advanced breast cancer.

### Materials and method

A cross-sectional study was carried out in 131 patients at Hospital Lago Maggiore (Mammary Pathology Area) in the Province of Mendoza. The following were some aspects considered in the evaluation: date of diagnosis; age of onset of the disease; type of treatment: surgical procedure (Modified Radical Mastectomy/Quadrantectomy with Axillary dissection), chemotherapy treatment (Neoadjuvant/Adjuvant), radiotherapy, hormone therapy and monoclonal antibodies. Histological grading was considered when evaluating the anatomopathological features of tumors. The Overall Survival (OS) as well as the Disease-Free Survival (DFS) on locally advanced breast cancer cases were measured considering the immunohistochemical profile, estrogen receptors, progesterone and her2 and Ki67.

### Results

Our findings show the following results: 53% Luminal A, 18% Luminal B, 11% HER2 and 18% Triple-Negative breast cancer. The study was carried out in 55 years old average age patients. IIIA Stage was the most noticeable. Neoadjuvant therapy was administered in 28% cases with positive response. A low number of conservatory surgeries were observed, ranging between 21% and 34% depending on the molecular subtype. Stage I cancer was commonly seen in subtypes Luminal A and B, while Stage II and III were mostly present in HER2 and Triple-Negative breast cancer. Locoregional and bone metastases were more frequently found in Luminal subtypes while visceral metastases were mostly present in HER2 and Triple-Ne-

gative subtypes. In OS and DFS, we observed significant differences among subtypes:  $p < 0.0001$  for OS and  $p < 0.0003$  for DFS. Luminal A has the best prognosis, followed by Luminal B, HER2 and Triple-Negative breast cancer.

## Conclusions

The application of this immunohistochemical profile classification system may significantly enrich our daily practice: patients get an accurate prognosis and doctors provide the best treatment possible.

## Key words

IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE. LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER.

## INTRODUCCIÓN

En los países desarrollados y en la mayoría de los países en vías de desarrollo, el cáncer de mama es la principal causa de muerte por patologías neoplásicas malignas entre las mujeres. Se diagnostican al año en el mundo 1.384.155 cánceres de mama, con una mortalidad de 458.508.<sup>1</sup> En la Argentina, la incidencia es de 18.712, con una mortalidad de 5.873. En Mendoza, la tasa de incidencia es de 74/100.000 y la tasa de mortalidad es de 23,9/100.000.<sup>2</sup> En países desarrollados, donde los programas de *screening* mamario abarcan a una gran cantidad de población, la incidencia de cáncer localmente avanzado es del 5%; en cambio, en países en vías de desarrollo la frecuencia llega hasta un 50%.<sup>3</sup> En algunos centros de la Argentina, incluyendo el nuestro, dicha frecuencia alcanza alrededor de un 26%, lo cual podría deberse al bajo nivel económico y cultural de las poblaciones que asisten a estos centros.<sup>4,5</sup> El Cáncer de Mama Localmente Avanzado comprende un grupo de tumores con una amplia variedad de presentación. Se caracterizan por ser: tumores de gran tamaño, mayores de 5 cm (T3); tumores de cualquier tamaño con invasión de la piel o de la pared torácica (T4); tumores con ganglios linfáticos axilares fijos o conglomerado (N2); y tumores con afectación de los ganglios linfáticos subclaviculares y supraclaviculares ipsilaterales (N3), sin evidencia de enfermedad a distancia.<sup>6</sup>

Desde hace unos años se conoce la heterogeneidad del cáncer de mama. Los factores pronósticos clínicos e histológicos, el estado axilar, el tamaño tumoral, el tipo histológico, el grado tumoral, la invasión vascular no permiten conocer por completo cuál será la respuesta a los diferentes tratamientos y la evolución. Se necesitan factores pronósticos más precisos para diferenciar a las pacientes según el grupo de riesgo. El desarrollo de

la expresión genética por microarreglos y la tecnología relacionada proporcionan un perfil más preciso de la enfermedad. La clasificación molecular puede ser más poderosa que la histopatológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia, y, con ello, en la ventaja considerable de reducir la toxicidad y los costos.

La clasificación de los cánceres de mama en subgrupos sobre la base de patrones de expresión génica en el tejido tumoral se consideró a partir de los trabajos de Perou en 2000 y, posteriormente, de los estudios de Sorlie, como el patrón oro.<sup>7,8</sup> Pero el uso generalizado de perfiles de expresión genética en la clínica habitual es restringido, tanto por el costo como por las dificultades técnicas. En consecuencia, existe interés en el uso de marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) para clasificar los tumores en subtipos que tengan las mismas características que los subtipos identificados por estudios de expresión génica mediante microarreglos.

En principio, los subtipos luminales se podrían identificar por inmunohistoquímica por la expresión de Receptores de Estrógenos y/o Progesterona. En general, según la definición de la expresión génica, los tumores Luminal A tienen mayor expresión de genes relacionados con el RE y menor expresión de genes implicados en proliferación de tumores que los Luminal B. Sin embargo, no hay marcadores claros establecidos de IHQ para subdividir los subtipos luminales. Recientemente, se ha sugerido que el subtipo Luminal B es equivalente a los que expresan HER2 o bien un nivel determinado de un marcador de proliferación denominado Ki67.<sup>9</sup>

Los tumores que no expresan por IHQ receptores hormonales son los no luminales y se suelen subdividir en 2 grupos: los subtipos HER2 –que son el equivalente de la sobreexpresión de HER2 y relativamente fáciles de identificar por IHQ o por hibridación fluorescente *in situ*– y los tumores que no sobreexpresan HER2; a este último subgrupo se lo ha llamado fenotipo Triple Negativo (RE-, RP-, HER2-). Este tumor es considerado como equivalente al subtipo Basal. No obstante, no todos los tumores Triple Negativo expresan Citoqueratinas Basales (CK), que serían las que, de alguna forma, confirmarían su superposición con el subtipo Basal Like de Perou. Se ha demostrado que la expresión de una de las Citoqueratinas 5/6 (CK5/6) o del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) pueden identificar con precisión los tumores basales clasificados en la expresión genética.<sup>10</sup> En estos momentos, para intentar clasificar mediante IHQ los tumores y que se correspondan con los subtipos intrínsecos de Perou, se utiliza habitualmente la expresión de Receptores Hormonales (RE y RP), la amplificación de HER2, el Grado Histológico y, en algunos estudios, las Citoqueratinas 5 y 6, el Ki67 y el EGFR, existiendo cierta confusión sobre todo con los subtipos Luminal B y la subdivisión o no de los Basal Like.

## OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es determinar la influencia del perfil inmunohistoquímico sobre la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global en Cáncer de Mama Localmente Avanzado.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un análisis descriptivo transversal observacional. Se incluyeron pacientes atendidas en la Sección de Patología Mamaria del Hospital Lago Maggiore entre enero de 2004 y enero de 2014 diagnosticadas con Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Los datos se obtuvieron de la base de datos de la Sección de Patología Mamaria, de la historia clínica, y se citó telefónicamente a aquellas pacientes que llevaban más de un año desde su último control. De 216 pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado, incluimos solo a 131 por no contar con todos los datos necesarios.

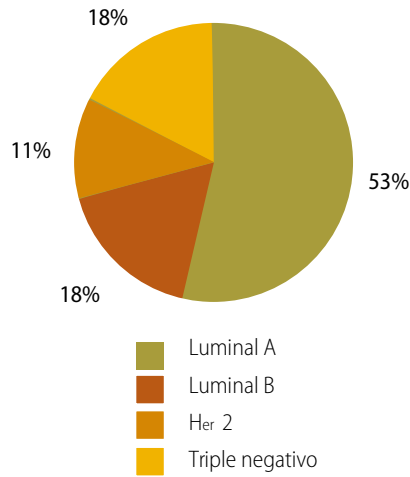
Se analizaron los siguientes datos: fecha de diagnóstico; edad de presentación; tratamientos realizados: quirúrgico (Mastectomía Radical Modificada/Cuadrantectomía con Vaciamiento Axilar), quimioterápico (neoadyuvante/ adyuvante) y los esquemas utilizados. La neoadyuvancia se evaluó según los criterios de Respuesta a Tumores Sólidos (RESIST): Respuesta Completa (RC), Respuesta Parcial (RP), Enfermedad Estable (EE) y Progresión de Enfermedad (EP). Se evaluó quiénes realizaron anticuerpos monoclonales, radioterapia y hormonoterapia.

La característica anatomopatológica estudiada fue el Grado Histológico. Se observaron los patrones de recaída.

Con respecto al perfil inmunohistoquímico, se estudiaron los Receptores de Estrógeno, los de Progesterona, el HER2 y el Ki67. Los receptores se consideran positivos a partir del 1%. El Ki67 se dividió en bajo grado –cuando fue menor de 14%– y alto grado –si fue mayor o igual a 14%–. El receptor HER2 se clasificó en: negativo +, no concluyente ++ y positivo +++; en los casos no concluyentes, se realizó el método de FISH para definirlo. Se dividió a los tumores en diferentes subtipos moleculares basados en la inmunohistoquímica según los siguientes criterios: Luminal A (RE+ y/o RP+, HER2–, Ki67 bajo), Luminales B (RE+ y/o RP+, HER2–, Ki67 alto o HER2+), HER2 (RE–, RP–, HER2+), Triple Negativo (RE–, RP– y HER2–).

Calculamos la SG y la SLE según Kaplan-Meier. Y se compararon las curvas con Test de Log Rank. Consideramos diferencias estadísticamente significativas a  $p \leq 0,05$ . Se utilizaron los programas MS Excel y GraphPad Prism 5 para la tabulación y análisis de los datos.

**Gráfico 1. Distribución según perfil IHQ**



## RESULTADOS

De 815 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, 216 (26,5%) correspondían a pacientes con CMLA. En este estudio, incluimos a 131 pacientes, que fueron divididas en 4 grupos según el perfil inmunohistoquímico. Los datos obtenidos pueden observarse en el Gráfico 1.

### Luminal A

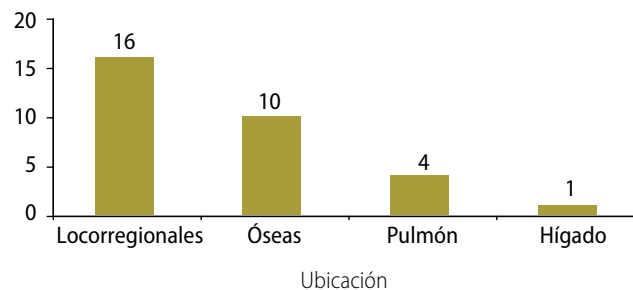
Este subtipo representa al 53 % (70 pacientes) con una edad promedio de 55 años. Los estadios fueron: IIB el 15,7% (11), IIIA el 47,2% (33), IIIB el 37,1% (26). Realizó tratamiento neoadyuvante el 20% con AC o FAC, con 20% de respuesta parcial y 80% de enfermedad estable. El tratamiento quirúrgico consistió: en el 17% de las pacientes (12) en Cuadrantectomía más Vaciamiento Axilar (VAC); y en el 83% (58 pacientes) en Mastectomía Radical Modificada (MRM). La quimioterapia adyuvante se realizó en el 85% (60 pacientes) con esquemas basados en doxorrubicina, ciclofosfamida, taxanos y CMF. El 95% (66 pacientes) realizó radioterapia. Al 100% se le indicó tamoxifeno. Con respecto al Grado Tumoral (GT), el 58% tenía GT 1, el 29% GT 2 y el 13% GT 3. Presentó recaída el 44% (31 pacientes), y esas recaídas fueron: locorregionales 52% (16), óseas 33% (10), hepáticas 3% (1) y pulmonares 12% (4) (Gráfico 2).

La Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) fue la siguiente: 85,2% a los 12 meses, 78,8% a los 24 meses, 65,5% a los 48 meses, 47,4% a los 72 meses y 37,95% a los 120 meses (Gráfico 3).

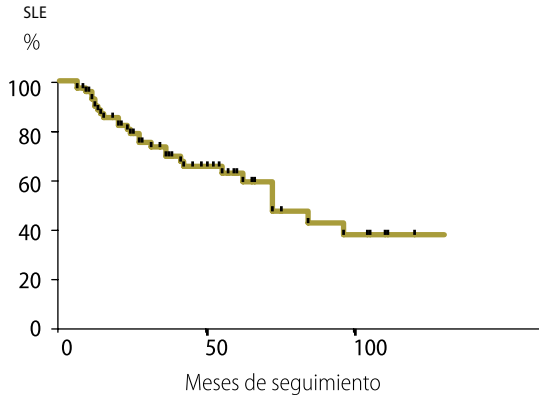
La Supervivencia Global (SG) fue la siguiente: 95,28% a los 24 meses, 78,56% a los 48 meses, 60,23% a los 72 meses y 36,97% a los 120 meses (Gráfico 4).

**Gráfico 2. Distribución de sitios de metástasis. Luminal A**

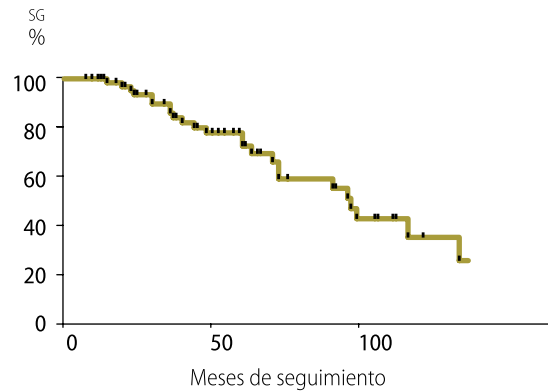
Número de pacientes



**Gráfico 3. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE). Luminal A**



**Gráfico 4. Supervivencia Global (SG). Luminal A**

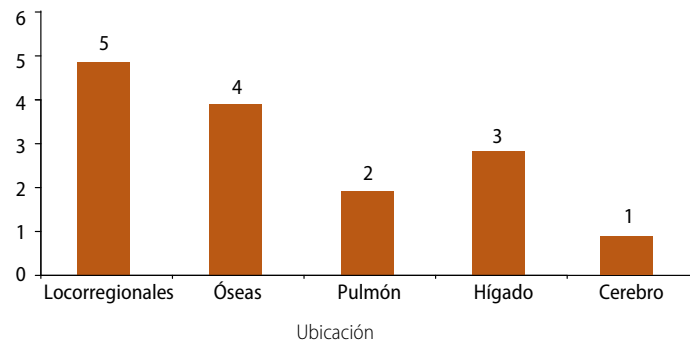


### Luminal B

El Luminal B representa el 18% (23 pacientes), con una edad promedio de 53,8 años. Con respecto a los estadios, la proporción fue la siguiente: IIB el 8,6% (2), IIIA el 60,8% (14), IIIB el 30,4% (7). El tratamiento neoadyuvante, realizado por el 35%, fue con esquemas basados en adriamicina y ciclofosfamida, y la respuesta a dicho tratamiento arrojó los siguientes resultados: respuesta completa el 2,5%, respuesta parcial el 37,5% y enfermedad estable el 62,5%. Con respecto al tratamiento quirúrgico, se efectuó Cuadrantectomía + VAC al 22% (5 pacientes) y MRM al 78% (18 pacientes). El tratamiento adyuvante se realizó en el 77% y se basó en adriamicina, ciclofosfamida y taxanos y CMF. El 95% (22) realizó hormonoterapia –21 con tamoxifeno y 1 paciente con anastrozol–. El 86% (20 pacientes) recibió radioterapia. En cuanto al Grado Tumoral, la distribución fue la siguiente: GT 1 el 22%, GT 2 el 35% y GT 3 el 43%. Presentó recaída el 65% de las pacientes (15 pacientes): cerebral el 6% (1), pulmonar el 14% (2), hepática el 20% (3), ósea el 27% (4) y locorregional el 33% (5) (Gráfico 5).

**Gráfico 5. Distribución de sitios de metástasis. Luminal B**

Número de pacientes

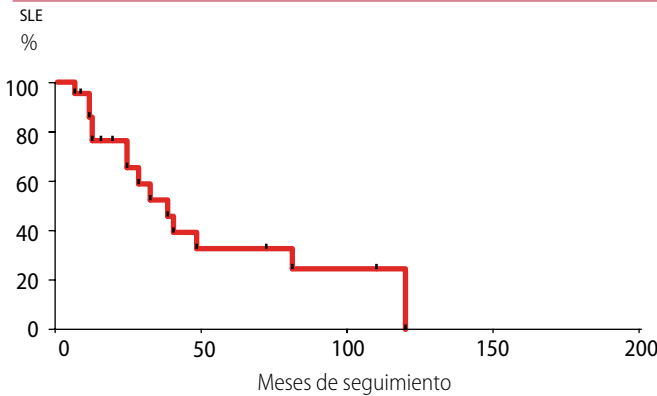




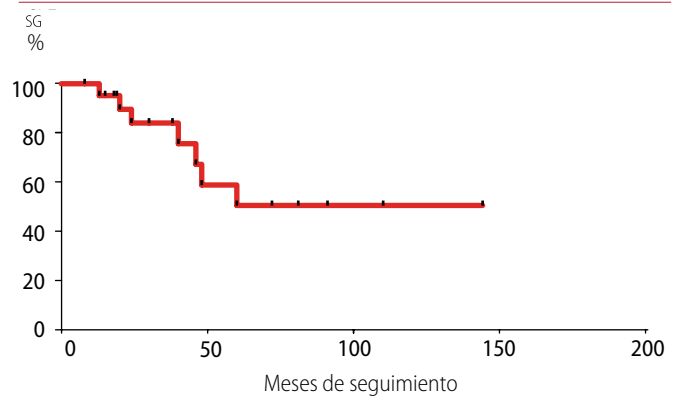
La SLE a los 12 meses fue del 78,01, a los 24 meses del 66,01%, a los 72 meses del 36,67% y a los 120 meses del 27,5% (Gráfico 6).

La SG fue: a los 24 meses del 88,14%, a los 48 meses del 61,7% y a los 72 meses del 52,9% (Gráfico 7)

**Gráfico 6. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE). Luminal B**



**Gráfico 7. Supervivencia Global (sg). Luminal B**



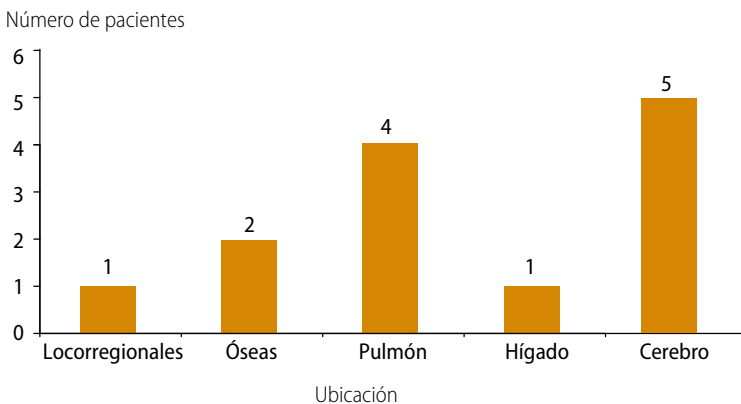
### HER2 neu

El subtipo HER2 representa el 11% de las pacientes (15), con una edad promedio de 57,6 años. La distribución por estadio fue: IIIA el 93,3% (14) y IIIB el 6,6% (1). Realizó neoadyuvancia el 33% –con antraciclinas y ciclofosfamida–, con el 40% de respuesta parcial y el 60% de enfermedad estable. El tratamiento quirúrgico fue: MRM en el 73% (11 pacientes) y cirugía conservadora en el 26% (4 pacientes). Se utilizaron esquemas con antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos en el tratamiento adyuvante, realizado por

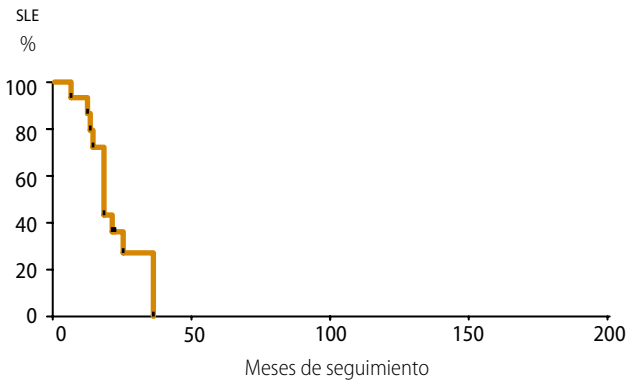
el 73% (47 pacientes). Recibió trastuzumab el 94% de las pacientes (14 pacientes) y se efectuó radioterapia al 87% (13 pacientes). El Grado Tumoral se dividió en: GT 3 el 67%, GT 2 el 20% y GT 1 el 13%. Recayó el 86% de las pacientes (13). Las metástasis se alojaron en: cerebro en el 39% (5), pulmón en el 31% (4), huesos en el 15% (2), hígado en el 7,5% (1) y locorregional en el 7,5% (1) (Gráfico 8). La SLE a los 12 meses fue del 79%, a los 24 del 36% y a los 36 meses del 27% (Gráfico 9).

La SG a los 12 meses fue del 93,33%, a los 24 meses del 82,9% y a los 48 meses del 20,1% (Gráfico 10).

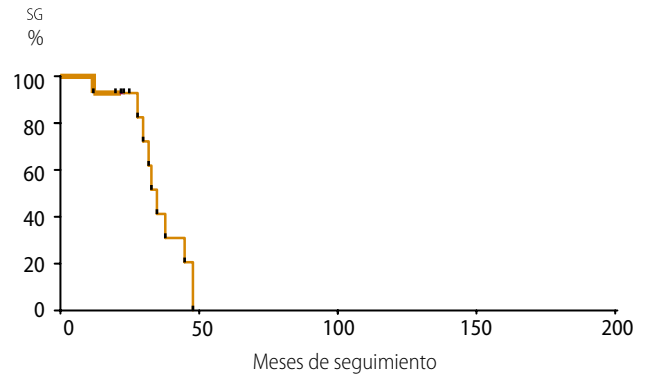
**Gráfico 8. Distribución de sitios de metástasis. HER2**



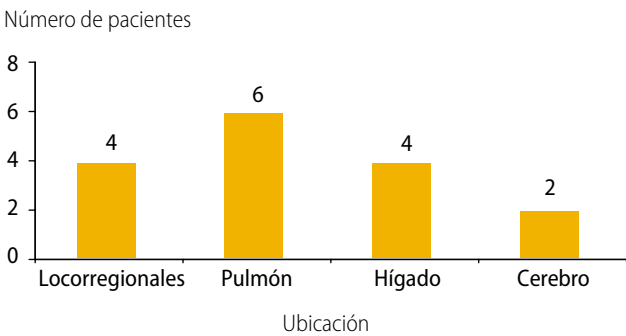
**Gráfico 9. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE). HER+**



**Gráfico 10. Supervivencia Global (SG). HER+**



**Gráfico 11. Distribución de sitios de metástasis. Triple negativo**



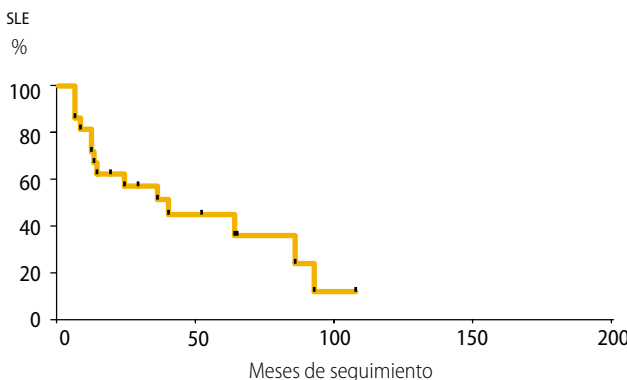
### Triple Negativo

Las pacientes Triple Negativo fueron 23 (18% de las pacientes). La edad promedio fue de 54,65 años. Los estadios fueron: EIIIB el 4,3% (1), EIIIA el 52,1% (12) y IIIB el 43,4% (10). Realizó tratamiento neoadyuvante el 26%: con RC el 17%, con RP el 50% y con EE el 33%. El tratamiento quirúrgico consistió en Cuadrantectomía y VAC en el 22% (5 pacientes) y MRM en el 78% (18 pacientes). Quimioterapia adyuvante recibió el 83% de las pacientes (19), con esquemas con antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos, y 1 paciente fue tratada con carboplatino. El Grado Tumoral fue: GT 3 el 52%, GT 2 el 30% y GT 1 el 18%.

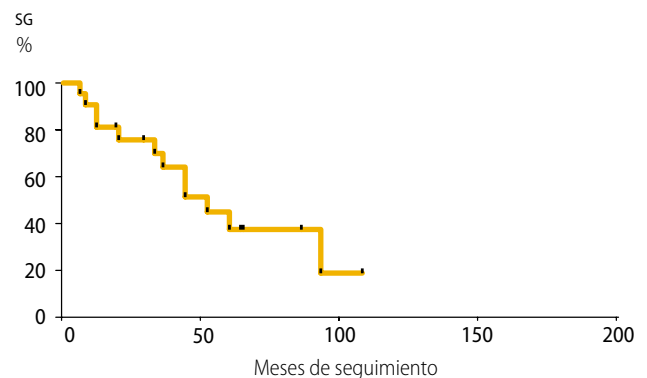
Recayó el 61% de las pacientes (16): el 37% en pulmón (6), locorregional el 25% (4), en hígado el 25% (4), en cerebro el 13% (2) (Gráfico 11).

La SLE fue la siguiente: a los 12 meses el 72%, a los 24 meses el 57,2%, a los 72 meses el 36% y a los 120 meses el 12% (Gráfico 12).

**Gráfico 12. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE). Triple negativo**



**Gráfico 13. Supervivencia Global (SG). Triple Negativo**

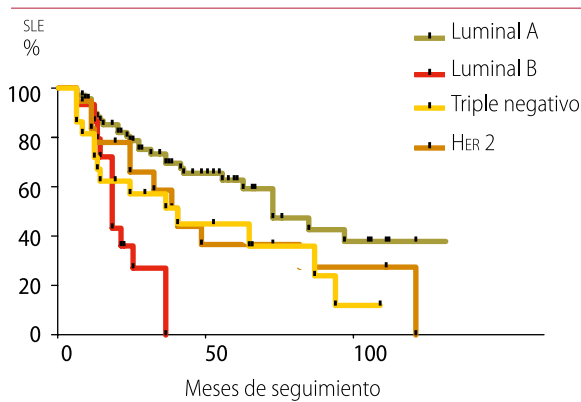


La SG a los 12 meses fue del 81,1 %, a los 24 meses del 75,7%, a los 48 meses del 51,2%, a los 72 meses del 37% y a los 120 meses del 18% (Gráfico 13).

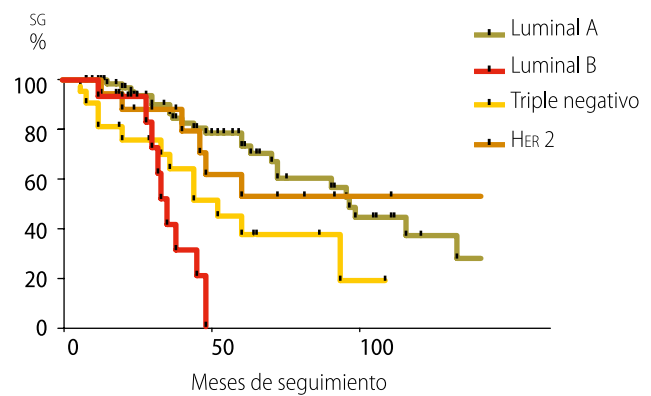
Si comparamos la SLE de los distintos tipos, observamos que las pacientes Luminales A son las que menos recaen; les siguen a continuación las Luminales B, seguidas, a su vez, de las pacientes con subtipo HER2 y Triple Negativo; la diferencia entre los subgrupos es estadísticamente significativa ( $p < 0,0003$ ) (Gráfico 14).

Con respecto a la SG, observamos diferencias significativas entre los diferentes subtipos moleculares, ( $p < 0,0001$ ): los de mejor pronóstico son Luminales A, seguidos por los Luminales B, los HER2 y los Triple Negativo (Gráfico 15).

**Gráfico 14. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE). Comparación de los distintos subtipos**



**Gráfico 15. Supervivencia Global (SG). Comparación de los distintos subtipos**



## DISCUSIÓN

El cáncer de mama describe a un grupo heterogéneo de enfermedades con distintos perfiles de expresión genética, los cuales se han agrupado en subtipos con similares características clínicas y biológicas. A pesar de que inicialmente estos subtipos fueron identificados por estudios de microarreglos, actualmente es posible llegar a una aproximación mediante el estudio inmunohistoquímico de marcadores como RE, RP, HER2 y marcadores de proliferación como Ki67.<sup>7,8,9,10</sup>

En nuestro estudio se observó que el subgrupo más frecuente fue el Luminal A. Un análisis realizado por Blows de 10.159 casos de carcinoma de mama procedentes de doce estudios diferentes reveló que el 78% del total de casos (7.243 casos) correspondía a carcinomas de mama de tipo luminal. De ellos, el 92% era de tipo Luminal A (7.882 casos) y el 8% de tipo Luminal B (639 casos). Nuestra serie muestra un porcentaje similar: el 71% de los casos era de tipo luminal (103 casos), con una distribución ligera-

mente diferente, pues el 53% era Luminal A (70 casos) y el 18% Luminal B (23 casos).

El 11% de los pacientes de nuestro estudio (15 casos) corresponde a carcinomas de mama de tipo HER2 y 18% al tipo Triple Negativo.<sup>11</sup>

Los estudios muestran diferencias de edad entre los subgrupos. Habitualmente son más jóvenes las pacientes con tumores Triple Negativos y tumores HER2, aunque nosotros no encontramos diferencia en la edad de presentación.<sup>12</sup>

Cuando comparamos el Grado Tumoral, observamos que la mayor frecuencia de Grado Tumoral 3 la presentan los subtipos HER2 (67%) y Triple Negativo (52%) y con menor frecuencia los Luminal B (43%) y Luminal A (13%), lo que es muy similar a lo que se observa en el estudio de Blows donde presentan Grado Tumoral 3 un 69% de los tumores Triple Negativos, un 73% de los HER2 amplificado, un 56% de los Luminal B y un 29% de los subtipos Luminal A.<sup>11</sup>

Se realizó un 25% de neodyuvancia, con un rango de respuesta inferior al que se observa en la literatura. Creemos que ello está relacionado con la falta de continuidad del tratamiento debido a aspectos socioculturales y económicos que hacen que, a veces, la paciente no acceda al sistema. Coincidimos con el concepto de que los subtipos con mayor frecuencia de Grado Tumoral 3 –HER2 amplificado y Triple Negativo–, al ser más agresivos, respondieron mejor a la quimioterapia neodyuvante. Así lo demuestra Bhargava y colaboradores en un estudio muy importante –por abarcar un grupo amplio de pacientes (359)–, donde encontraron que las pacientes HER2+ tenían un 33% de respuestas patológicas completas y las pacientes con subtipo Triple Negativo un 30%, mientras que los grupos con tumores luminales tenían solo un 8%.<sup>13,14</sup> Y, siguiendo con el concepto anterior, la cirugía radical fue el tratamiento más frecuente en el 80%.

El patrón de recaída fue diferente según el subtipo. Esto coincide con el trabajo de Smid, donde se estudiaron 344 casos: se observó que las pacientes con tumores luminales presentan recaídas predominantemente no viscerales (en huesos y locorregional), mientras que en los tipos HER2 y los basales se registran mayores recaídas en vísceras.<sup>15</sup>

En relación con la SLE, varios estudios confirman que las pacientes Luminales A son las que menos recaen, seguidas por las Luminales B y, a continuación, por los subtipos HER2 y Triple Negativo. Esto se constata en la mayoría de las series.<sup>16,17</sup> Nosotros observamos la misma diferencia entre los subgrupos, la cual es estadísticamente significativa ( $p < 0,0003$ ), aunque, si nos prolongamos en el seguimiento, vemos menor supervivencia libre de enfermedad en los HER2 en relación con los Triple Negativos. Esto podría explicarse por el reducido número de pacientes.

El trabajo de Hugh, donde se analizan 1.350 pacientes, observó que las pacientes con tumores Luminal A tuvieron mejor supervivencia, seguidas por las pacientes con tumores Luminal B y las del subtipo HER2, mientras que las de peor pronóstico fueron las que tenían el subtipo Triple Negativo. Nosotros observamos diferencias significativas en la SG entre los diferentes subtipos moleculares, con  $p < 0,0001$ , siendo de mejor pronóstico los Luminales A, luego los Luminales B, los HER2 y los Triple Negativos. Y, si nos extendemos en el seguimiento, vemos mayor mortalidad de los HER2. Nuevamente creemos que ello se debe al reducido número de pacientes.<sup>18</sup>

## CONCLUSIONES

De acuerdo con lo expuesto, podemos concluir que:

- las pacientes con tumores Luminal A son las que tienen mejor pronóstico y, por tanto, mejor supervivencia;
- las pacientes Luminal B presentan un pronóstico intermedio;
- y las pacientes con tumores Triple Negativos y HER2 son las que tienen peor supervivencia.

En conclusión, la utilización de la clasificación del perfil inmunohistoquímico en la práctica clínica diaria posibilita una mejor definición pronóstica del cáncer de mama y ayuda a programar los tratamientos en forma individualizada para obtener el mayor beneficio con el menor riesgo posible. A su vez, brinda la posibilidad de informar al paciente sobre la posible evolución de la enfermedad y permite elegir el tratamiento apropiado para cada uno.

## REFERENCIAS

1. GLOBOCAM 2008 IARC. Sección Cancer Information 2013.
2. Registro Provincial de Tumores. Gobierno de Mendoza. [Publicación en prensa].
3. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist* 2003; 8 (6): 521-30.
4. Juárez A. Age and Stage of with breast cancer. Public Hospital Cordoba 1998/2003. *Revista Salud Pública* 2009; 12: 33-42.
5. Martínez Vásquez P. Cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Arg Mastol* 2014; 33 (118): 28-38.
6. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A (editors). American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer, 2010.
7. Perou CM, Sorlie T, Essen MB, Van de Rijn M, Jeffrey S, Rees C. *et al.* Molecular portraits of breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747-752.
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 USA* 2003; 100 (14): 8418-23.
9. Cheang MC, Chia SK, Voduc D *et al.* Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with Luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (10): 736-50.
10. 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.

11. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Van Leeuwen FE, Wesseling J *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 Med* 2010; 7: e1000279.
12. Bosch C, Lain J, Torras M. *et al.* Características epidemiológicas e histopatológicas de los subtipos moleculares de cáncer de mama. 30 Congreso de SEGO 2009. <www.sego 2009>.
13. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K *et al.* Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-5685.
14. 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.
15. Smid M, Wang Y, Zhang Y *et al.* Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008; 68 (9): 3108-14.
16. O'Brien KM, Cole Sr, Tse CK *et al.* Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6100-10.
17. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28 (10): 1684-91.
18. Hugh J, Hanson J, Cheang MC *et al.* Breast cancer subtypes and response to docetaxel in nodepositive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (8): 1168-76.

## DEBATE

**Dr. Elizalde:** Está en discusión el trabajo de la doctora Berra y colaboradores. ¿Alguna pregunta?

**Dr. Cassab:** Muy bueno el trabajo. Dado que, generalmente, en los estadios avanzados se suele comenzar con una terapia neoadyuvante para reducir el tumor en el caso de ser quirúrgico, quería preguntarles: ¿Por qué razón tuvieron neoadyuvancia solo en el 5% de los casos?

**Dra. Berra:** El hospital nuestro es público, la quimioterapia se hace en otro hospital y la paciente a veces se nos pierde; entonces, ante la mínima duda entre operarla o hacerle una adyuvancia, preferimos operarla. Si no tenemos la posibilidad de operarla y hacerle reconstrucción, preferimos operarla y lograr un resultado estético mediano, pero por lo menos que no se nos pierda. Actualmente estamos mucho mejor con la quimioterapia porque, desde hace 4 años, hay un oncólogo en el Servicio, el doctor Galleano. Gracias a esto nos es más fácil poder acompa-

ñar a la paciente, que nos siga y que no se nos pierda. Pero, al principio, la mayoría de las pacientes iban a otro centro, que no queda lejos, pero es otro centro. Cuesta mucho conseguir los turnos; todo cuesta mucho. Entonces, la mayoría se nos perdía.

**Dr. Martín:** Probablemente, como la mayoría eran 3 A, pudieron ser operadas de entrada. Porque no tenían tanto compromiso de piel o de la pared del tórax. Digo esto porque, si no, prácticamente serían inoperables al inicio.

**Dr. Petracci:** Imagino que esas pacientes eran antiguas y no recibieron Herceptin neoadyuvante, o al menos adyuvante, porque, si no, el pronóstico hubiese sido más favorable, por más que sean 3 A o 3 B; uno sabe que el impacto de la terapia anti HER impacta en la supervivencia.

**Dra. Berra:** El problema es que son pocas pacientes, aunque esos son los números que nos dieron.

- Dr. Petracci:** ¿Ustedes sí recibieron trastuzumab adyuvante?
- Dra. Berra:** Sí, lo recibimos, pero en las más nuevas, en las otras no.
- Dr. Elizalde:** Creo que los números son escasos y es muy difícil tomar decisiones, ni siquiera tendencia. Es lo que tienen y es loable, porque, de alguna manera, es la expresión de lo que uno hace y de lo que es el trabajo cotidiano. Pero los números que están allí no concuerdan mucho con la realidad. Primero los Luminales tienen un porcentaje de recidiva demasiado alto en los primeros años y, cuando los Luminales sí dan recidiva, la dan más tardíamente. Más allá del patrón o modelo que tengan. ¿Vos decís que los Luminales A no son de dar más tardíamente?
- Dr. Martín:** Al revés, casualmente los Luminales A tienen una forma de recaer de tipo bimodal en los primeros años y después recaen tardíamente.
- Dr. Elizalde:** Pero acá recayeron demasiados en los primeros años.
- Dr. Martín:** Pero son todos Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Son tumores enormes. Lo que muestra esta curva es que estos tumores se comportan con el mismo perfil inmunofenotípico que los iniciales. Los Luminales son mejores, los HER son peores. Estos tumores grandes o localmente avanzados por ahí no lo son, porque, si no, hubieran sido quirúrgicos inicialmente.
- Dr. Elizalde:** Pero no creo que todos sean tumores grandes.
- Dr. Martín:** Por eso, puede ser que sean todos tumores grandes, si no no cumplen las condiciones para el trabajo.
- Dr. Martín:** Yo creo que lo más probable es que no hayan recibido trastuzumab. Lo que digo es que estos confirman la forma de comportarse como lo hacen los mismos con esos inmunofenotipos en estadios iniciales.
- Dr. Elizalde:** Me parece que no es una curva bimodal la que presentaron acá.
- Dr. Martín:** Se mueren antes. Estas pacientes no tienen tiempo de hacer una curva bimodal. Las pacientes con Carcinoma de Tipo Luminal Localmente Avanzado no tienen 20 años para hacer una recaída. La recaída la hacen en los primeros meses. Pero, en general, los Luminales tienen forma de recaída de tipo bimodal, me refiero a los carcinomas iniciales. Hay recaídas iniciales porque son tumores grandes.
- Dr. Elizalde:** Por lo cual se están mezclando dos cosas: los tumores grandes con los tumores más pequeños. Porque, si no, no puede haber una curva bimodal. En los tumores pequeños, los Luminales A se comportan de una manera, dan tardía la metástasis.
- Dr. Elizalde:** Bueno, como ves, no hay mucho acuerdo, ni siquiera entre nosotros; así que menos puede haberlo cuando los números son chicos. Te agradezco y te felicito por el trabajo
- Dra. Berra:** Muchas gracias.