

# Evaluación de la clasificación molecular por inmunohistoquímica en cáncer de mama avanzado tratado con epirubicina y docetaxel: diferencias clínicas, patológicas, terapéuticas y pronósticas

Nicolás Ramírez-Torres<sup>1\*</sup>, Paola Maycotte-González<sup>2</sup> y Rodolfo Rivas-Ruíz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología Oncológica, UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México; <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica de Oriente, IMSS, Puebla; <sup>3</sup> Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica, Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México

## Resumen

**Objetivo:** Describir las diferencias clinicopatológicas de los subtipos moleculares clasificados por inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) y examinar la supervivencia en cada subtipo. **Pacientes y métodos:** Se realizó tinción de IHQ del receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RPg) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) para clasificar el carcinoma en cinco subtipos moleculares. Los factores clínicos, patológicos y biológicos fueron analizados entre los subtipos usando las curvas de Kaplan-Meier y riesgos proporcionales de Cox. **Resultados:** Los tumores luminal A (LA) y triple negativo (TN) fueron los más frecuentes (40.4 y 24.6%, respectivamente) y tuvieron la mejor tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a cinco años (80 y 67%, respectivamente;  $p = 0.016$ ). Los tumores luminal B/HER2 negativo (LB/HER2-) mostraron características más agresivas: tamaño grande, indiferenciados, con afección ganglionar N2 y SLE reducida (48%), compartiendo semejanzas tumorales y mal pronóstico con los LB/HER positivo (LB/HER+). Los tumores HER2 son frecuentes en mujeres posmenopáusicas, son indiferenciados, con alto porcentaje ganglionar N2 asociado al estadio IIIB y pobre SLE (58%). En el análisis multivariante, el subtipo LA tuvo el mejor pronóstico. Los luminales B (ambos) y los TN tuvieron el peor pronóstico significativo en el riesgo de muerte, con una hazard ratio (HR) de 3.3 ( $p = 0.004$ ) y 3.4 ( $p = 0.003$ ), respectivamente. **Conclusión:** La clasificación molecular por IHQ es accesible, simplificada y nos permite establecer diferencias clínicas, patológicas, de tratamiento y pronóstico en los diferentes subtipos.

**Palabras clave:** Quimioterapia neoadyuvante. Inmunohistoquímica. Subtipo molecular. Cáncer de mama avanzado. Docetaxel. Epirubicina.

## Evaluation of molecular classification by immunohistochemistry in advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel: clinical, pathological, therapeutic and prognostic differences

### Abstract

**Objetivo:** To describe clinicopathological differences in molecular subtypes classified by immunohistochemistry (IHC) in patients with locally advanced breast cancer and to study the survival in each subtype. **Patients and Methods:** Immu-

#### Correspondencia:

N. Ramírez-Torres

E-mail: nicolasestudio14@yahoo.com.mx

1665-9201/© 2018 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-12-2017

Fecha de aceptación: 30-01-2018

DOI: 10.24875/j.gamo.M18000104

Gac Mex Oncol. 2018;17:15-27

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

toquímica staining of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) was performed in order to classify the carcinoma into five molecular subtypes. Clinical, pathological and biological factors were analyzed among subtypes using Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazards. **Results:** Luminal A (LA: 40.4%) and triple negative (TN: 24.6%) tumors were the most frequent and had the best rate of disease free survival (DFS) at 5-year (80% and 67%, respectively;  $P = 0.016$ ). Luminal B/HER2 (LB/HER2) negative tumors showed more aggressive characteristics: large and undifferentiated tumors with nodal involvement N2, and reduced DFS (48%); they share tumoral similarities and poor prognosis with the LB/HER2-positive. HER2 tumors are frequent in postmenopausal women, they are undifferentiated, with high percentage nodal N2 associated to Stage IIIB and poor DFS (58%). In the multivariate analysis, the subtype LA had the best prognosis. The luminals B (both) and TN had the worst prognosis in the death risk with a hazard ratio of 3.3 ( $P = 0.004$ ) and 3.4 ( $P = 0.003$ ), respectively. **Conclusion:** Molecular classification by IHC is accessible, simplified and allows us to establish clinical, pathological, treatment and prognosis differences in the different subtypes.

**Key words:** Neoadjuvant chemotherapy. Immunohistochemistry. Molecular subtype. Advanced breast cancer. Docetaxel. Epirubicin.

## Introducción

La clasificación histológica del cáncer de mama se basa principalmente en la morfología y el carcinoma ductal es la variante más común (70-86%)<sup>1</sup>, lo que supone una mayor morbilidad y mortalidad. Aun cuando los tumores tengan un perfil clínico, histopatológico o por estadio semejantes, pueden tener marcadas diferencias en las respuestas (conducta clínica y pronóstica del carcinoma) que se cree que son debidas a factores moleculares<sup>2-5</sup>.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y el diagnóstico histológico que se obtiene del tejido tumoral extraído por biopsia requiere del apoyo adicional de estudios con multigenes que identifiquen el perfil de expresión génica y su correlación con los diversos fenotipos, lo que permite cambiar la forma de clasificar el cáncer de mama<sup>2-6</sup>.

Los avances en las técnicas biológicas moleculares han permitido la clasificación molecular simplificada del cáncer de mama con un panel de biomarcadores por IHQ, ya que no siempre es factible obtener información de una matriz genómica, los marcadores más conocidos son el RE, el RPg, el HER2 y la Ki-67 que definen el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Lo que permite categorizar a los carcinomas en subtipos equivalentes, pero no idénticos a los subtipos intrínsecos<sup>2-14</sup>, siendo una alternativa válida frente a los microarreglos genómicos costosos<sup>7-11,14</sup>.

Existen biomarcadores específicos que permiten la subclasificación, como las citoqueratinas (Ck) basales (Ck5, Ck6, Ck14, Ck17) que pueden identificar el tumor basal *cell-like* (BCL)<sup>2,4,12-14</sup>. El Ki-67 permite discriminar los tumores luminales A y B<sup>13,14</sup>. Otros biomarcadores también son de apoyo en la subclasificación de los carcinomas (EGFR, p63, BCL-2, p53, MUC1 y COX-2)<sup>11,14</sup>.

Este reporte describe la prevalencia de las principales características clínicas, patológicas, de IHQ y curso clínico de cada subtipo molecular; también identificamos las implicaciones terapéuticas y el patrón de supervivencia de cada subtipo en las pacientes con CMLA que recibieron quimioterapia neoadyuvante (QN) con antraciclinas y taxanos.

## Pacientes y métodos

### Selección de las pacientes

Estudio retrospectivo longitudinal que evalúa pacientes con tumores mamarios malignos que recibieron atención médica en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, durante el periodo del 5 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2015. Fueron incluidas 126 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 75 años, con diagnóstico clínico de CMLA (estadio III) y carcinoma inflamatorio (cT4d) sin metástasis a distancia. El cáncer de mama se estadificó de acuerdo a los criterios del *American Joint Committee on Cancer* (6.ª edición)<sup>15</sup>.

La mama fue evaluada por examen físico y por estudios de imagen (mastografía y/o ultrasonido), a cada paciente se le realizaron estudios de imagen para fundamentar enfermedad a distancia: gammagrama óseo, ultrasonido hepático y radiografía de tórax.

De los tejidos obtenidos por biopsia trucut o biopsia insisional abierta se realizó el diagnóstico histológico de carcinoma invasor primario, el diagnóstico molecular se obtuvo mediante la tinción de IHQ del RE, RPg y del HER2. La tinción celular mayor del 1% en el receptor hormonal (RH: RE y RPg) por IHQ se consideró positiva (+). La amplificación del HER2 por IHQ se consideró positiva con tinción de 3+ o 2+ con técnica

de hibridación *in situ* cromogénica positiva. La tinción 1+ o 0 del HER2 se consideró negativa (-).

### **Plan de tratamiento multimodal**

En un estudio previo se describen los detalles del esquema de quimioterapia y cirugía<sup>16</sup>. Las pacientes recibieron un esquema de QN de seis a ocho ciclos a base de epirubicina y docetaxel (E-D) secuencial seguido de cirugía y radioterapia. Las pacientes con RH positivo por IHQ recibieron tamoxifeno adyuvante 20 mg/día al menos durante cinco años; ninguna paciente con reporte de HER2+ recibió trastuzumab neoadyuvante.

### **Definición de la respuesta patológica**

La respuesta patológica a la QN fue evaluada al extirpar la mama y los ganglios linfáticos (GL). La respuesta patológica completa (RPc) fue definida como la remisión tumoral completa de toda célula maligna invasora en la mama y en los GL axilares, la enfermedad residual en mama, como el carcinoma *in situ* (CIS), fue incluida en la RPc.

El carcinoma ductal infiltrante (CDI) y el carcinoma lobular infiltrante (CLI) constituyen casi la totalidad de los carcinomas de mama; para fines estadísticos establecimos tres grupos histológicos: CDI, CLI y otros carcinomas (p. ej., metaplásico, mixto, inflamatorio, entre otros de menor frecuencia) caracterizados por el peor pronóstico.

### **Clasificación de los subtipos moleculares**

De acuerdo con las recomendaciones de St. Gallen de 2013<sup>17</sup>, utilizamos la clasificación molecular al dividir el cáncer de mama en cinco subtipos. La novedad fue la inclusión del carcinoma LB/HER2- al definirlo como tumor con RE+ y RPg < 20%, con Ki-67 > 14% y HER2-. El grado histológico del tumor fue evaluado mediante el sistema modificado de Bloom-Richardson<sup>18</sup>.

Al no disponer de biomarcadores como el Ki-67, e-cadherina, receptor del factor de crecimiento epidérmico, CK5/6 y CK14, empleamos la alteración molecular de los tres biomarcadores evaluados por IHQ asociados al grado tumoral. Empleamos la clasificación biológica propuesta en el estudio de von Minckwitz<sup>8</sup>: LA, LB/HER2-, LB/HER2+, HER2+ y TN. De este último subtipo, optamos por la clasificación simple con base en la expresión negativa del RE, el RPg y el HER2.

### **Análisis estadístico**

El propósito principal fue describir las principales características clinicopatológicas de acuerdo con el subtipo molecular definido por IHQ. El segundo propósito fue examinar la relevancia pronóstica de cada uno de los subtipos en la SLE y la supervivencia global (SG) a cinco años.

La edad (años) y tamaño del tumor (cm) fueron considerados como variables continuas y evaluadas mediante la varianza de un factor (ANOVA). Las diferencias por pares entre los subtipos moleculares fueron evaluadas con la corrección de Tukey mediante valores de P ajustados. Se corroboraron los supuestos de normalidad mediante el cálculo de sesgo, curtosis, gráfico de barras y prueba de hipótesis de Shapiro-Wilk. La edad y tamaño del tumor también fueron evaluados como variables ordinales.

Las variables categóricas clínicas, patológicas y de IHQ (RE, RPg, HER2) en la población de estudio fueron descritas como frecuencias y porcentajes de acuerdo con el subtipo molecular del tumor primario y fueron evaluadas mediante las pruebas de  $\chi^2$ .

La prueba de Kruskal-Wallis se utilizó en las variables ordinales al comparar los cinco subtipos moleculares: edad (< 40 años, 41 a 50 años, > 51 años), tamaño del tumor (T2, T3, T4), ganglio clínico (N1, N2, N3) y estadio clínico (IIIA, IIIB, IIIC).

La SLE y la SG se calcularon con el método de Kaplan-Meier<sup>19</sup> y las pruebas de *log rank* se realizaron para comparar los grupos. El tiempo de SLE se registró a partir de la fecha de cirugía hasta la fecha del primer evento (recidiva local, regional o a distancia) o fecha de muerte por cualquier razón.

El tiempo de SG se registró a partir de la fecha de inicio de la QN hasta la fecha de muerte por cualquier razón o último contacto. Los casos perdidos sin eventos fueron eliminados. Los tiempos de SLE y SG se registraron en meses.

El análisis univariante de regresión de Cox<sup>20</sup> se realizó para identificar la relevancia pronóstica de la HR cruda de los factores moleculares (LA, LB/HER2-, LB/HER2+, HER2, TN) relacionados con las variables clínicas y patológicas que influyen en la supervivencia. Posteriormente, se incluyeron en el modelo multivariante aquellas variables que dieron un resultado univariante de P.10.

El análisis multivariante de regresión de Cox<sup>20</sup> se realizó usando el método de eliminación progresiva paso a paso con el modelo establecido en P.10. Los factores moleculares (subtipo) se ajustaron a las

variables primarias clínicas (edad, tamaño del tumor, ganglio) y patológicas (tipo histológico, grado histológico, invasión linfocelular [ILV]). Las variables *dummy* fueron categorizadas y los modelos fueron construidos con todos los factores predictores no obstante la significancia estadística.

En los modelos univariantes y multivariantes se usaron las pruebas de *log rank* para comparar las diferencias en el resultado del tiempo hasta el evento. Los resultados fueron expresados en HR con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%.

Todas las pruebas fueron de dos colas. El nivel de significancia estadística se estableció en  $p < 0.05$  o los IC 95% no debían incluir el valor 1. La base de datos y los análisis estadísticos fueron realizados en el programa estadístico SPSS versión 15 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## Resultados

### Correlación de las variables clinicopatológicas con los subtipos moleculares

Las características clínicas y patológicas de todos los casos asociados a cada subtipo molecular se describen en las [tablas 1 y 2](#). La mayoría de los casos fueron LA (40.4%) seguido de los tumores TN (24.6%).

Al momento del diagnóstico no se observaron diferencias significativas al comparar la edad media de la paciente entre los subtipos moleculares (ANOVA,  $F = 0.696$ ;  $p = 0.596$ ) ([Tabla 1](#)). Al evaluar por pares las diferencias, la mayor diferencia se observó, sin ser significativa, al comparar la edad media de las pacientes del subtipo LB/HER2- frente a los subtipos LB/HER2+ ( $p = 0.732$ ) y TN ( $p = 0.529$ ).

Al estratificar por grupo de edad, los tumores LB/HER2- (57.9%), LA (51%) y HER2 (50%) tienden a presentarse en mujeres de edad avanzada (> 50 años). Los casos LB/HER2+ fueron más frecuentes (46.2%) en el grupo de edad de 41 a 50 años. La ocurrencia de tumores TN es común en la mujer premenopáusica (61.3%) (v. [Tabla 1](#)).

Con respecto al tamaño del tumor primario al momento del diagnóstico, el mayor diámetro promedio del tumor inicial ocurrió en los tumores LB/HER2+ ( $9 \pm 2.9$  cm) seguido de los tumores LB/HER2- ( $8.7 \pm 2.3$  cm) y HER2 ( $8.8 \pm 3.3$  cm) (v. [Tabla 1](#)). Se observaron diferencias significativas en el tamaño del tumor (ANOVA,  $F = 4.063$ ;  $p = 0.004$ ). Al evaluar por pares, la mayor diferencia significativa se observó en los

tumores LA frente a los LB/HER2- ( $p = 0.037$ ) y LB/HER2+ ( $p = 0.036$ ).

Respecto al tumor clínico (cT), se presentó una mayor tendencia de cT4 (lesión en piel: úlcera, edema o eritema) en los tumores con alto riesgo: LB/HER2- (68.4%), HER2 (58.3%) y TN (58.1%), por el contrario, la tendencia de presentación de un cT3 o cT2 ocurre a menudo en los tumores LA (70.6%) y en los LB/HER2+ (53.8%) con grado moderado.

En relación a la enfermedad ganglionar axilar clínica (cN), en el análisis de los tumores HER2 con sobreexpresión se detectó mayor prevalencia de ganglios cN2 en los subtipos LB/HER2+ (69.2%) y HER2 (66.7%) y en ausencia de expresión del HER2, los ganglios cN2 fueron más prevalentes en los subtipos LB/HER2- (68.4%) y TN (51.6%). Se detectó una tendencia de enfermedad ganglionar cN1 axilar en los LA (58.8%) (v. [Tabla 1](#)).

La enfermedad en estadio avanzado (estadio III) presentó diferencias significativas ( $p = 0.012$ ). Los subtipos LB/HER2- (63.2%), HER2 (50%) y TN (54.8%) presentaron mayor porcentaje de casos en estadio IIIB, por el contrario la tendencia de tumor estadio IIIA fue más frecuente en los subtipos LA (70.6%) y LB/HER2+ (53.8%). La estadio IIIC fue el subgrupo con menor frecuencia (tres casos) (v. [Tabla 1](#)).

De acuerdo con el grado histológico, los carcinomas grado 2 (G2) predominaron sobre todo en los subtipos LA (100%) y LB/HER2+ (61.5%). El grado 3 (G3) fue común en los LB/HER2- y HER2 (100% y 83.3%, respectivamente), que se les relaciona con tumores de mayor tamaño (v. [Tabla 2](#)).

La histogénesis del CDI predominó en cuatro subtipos, particularmente en los LB/HER2- (73.7%) y TN (74.2%). En cambio, la histogénesis del CLI se observó principalmente en las pacientes con subtipo LA (60.8%) ([Fig. 1](#)). Se observó mayor porcentaje de RPc en los grupos fenotípicamente con sobreexpresión del HER2 sin importar el estado del RH: HER2+/HR- (41.7%) y HER2+/HR+ (38.5%). El subtipo LB/HER2- presentó la tasa más baja de RPc (21.1%) ([Fig. 2](#)).

Para el grupo entero, al momento del diagnóstico se observó un ligero predominio del tumor en la mama izquierda (52.4%). Al evaluar por subtipo, el tumor se localizó principalmente en el cuadrante superior externo (52.9 a 83.4%) en todos los subtipos moleculares. Todos los tumores luminales: LA (27.5%), LB/HER2- (15.7%) y LB/HER2+ (15.4%) tuvieron una tendencia de desarrollo hacia la región central de la mama (v. [Tabla 2](#)).

La expresión de enfermedad RH+ fue dominante en todos los subtipos luminales, los tumores se tiñeron positivamente para los RE y RPg en el 65.8% y el

**Tabla 1.** Características clinicopatológicas basales de los subtipos moleculares

Subtipo molecular: Característica	LA (RH+, HER2-)	LB (RH+, HER2-)	LB/HER2 (RH+/-, HER2+)	HER2 (RH-, HER2+)	TN (RH-, HER2-)	p
	n = 51 (40.4%)	n = 19 (15.0%)	n = 13 (10.3%)	n = 12 (9.5%)	n = 31 (24.6%)	
Edad (años) Promedio ± DE	51.2 ± 8.6	53.6 ± 9.0	49.5 ± 11.1	51.0 ± 7.6	49.4 ± 10.3	0.596
Edad (estrato)						
< 40 años	4 (7.8)	2 (10.5)	1 (7.6)	1 (8.3)	7 (22.6)	0.212
41 a 49 años	21 (41.2)	6 (31.6)	6 (46.2)	5 (41.7)	12 (38.7)	
> 50 años	26 (51.0)	11 (57.9)	6 (46.2)	6 (50.0)	12 (38.7)	
Tumor (cm) Promedio ± DE	7.0 ± 1.6	8.7 ± 2.3	9.0 ± 2.9	8.8 ± 3.3	8.0 ± 2.2	0.004
Tumor clínico (cT)						
cT2	3 (5.9)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.037
cT3	33 (64.7)	3 (15.8)	7 (53.8)	5 (41.7)	13 (41.9)	
cT4	15 (29.4)	13 (68.4)	6 (46.2)	7 (58.3)	18 (58.1)	
Ganglio clínico (cN)						
cN1	30 (58.8)	5 (26.3)	4 (30.8)	3 (25.0)	14 (45.2)	0.032
cN2	21 (41.2)	13 (68.4)	9 (69.2)	8 (66.7)	16 (51.6)	
cN3	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (3.2)	
Estadio clínico (cIII)						
cIIIA	36 (70.6)	6 (31.6)	7 (53.8)	5 (41.7)	13 (41.9)	0.012
cIIIB	15 (29.4)	12 (63.2)	6 (46.2)	6 (50.0)	17 (54.8)	
cIIIC	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (3.3)	
RE por IHQ						
Positivo	51 (100)	19 (100)	13 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.000
Negativo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100)	31 (100)	
RPg por IHQ						
Positivo	42 (82.4)	14 (73.7)	8 (61.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.000
Negativo	9 (17.6)	5 (26.3)	5 (38.5)	12 (100)	31 (100)	
HER2 por IHQ						
Negativo	51 (100)	19 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (100)	0.000
Positivo	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (100)	12 (100)	0 (0.0)	

LA: luminal A; LB: luminal B/HER2-; LB/HER2: luminal B/HER2+; HER2 puro: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TN: triple negativo; c: clínico; DE: desviación estándar; RE: receptor de estrógeno; RPg: receptor de progesterona; IHQ: inmunohistoquímica.

50.7%, respectivamente. La sobreexpresión del HER2 ocurrió en el 19.8% de los casos. Las mujeres posmenopáusicas representaron ligeramente un mayor número de casos (n = 72). Los tumores LB/HER2- (57.9%) y LB/HER2+ (30.8%) tuvieron mayor afección de ILV por su histología agresiva. El carcinoma inflamatorio se asocia a menudo con los tumores de peor pronóstico: LB/HER2- (15.8%) y TN (19.4%).

### Supervivencia de los subtipos moleculares

Durante un seguimiento medio de 57.7 ± 2.4 meses (IC 95%: 52.8 a 62.6 meses) se registró un periodo de 6,535 persona-año, 51 recidivas (40.4%) y 35 muertes (31.7%).

El análisis univariante de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier detectó diferencias evidentes entre los subtipos moleculares, los casos con HER2 (58%) y LB/HER2- (48%) mostraron una SLE reducida a cinco años comparado con los casos LA, TN y LB/HER2+, que presentaron una mejor tasa en la SLE no obstante la RPc (80%, 67% y 63%, respectivamente). La principal diferencia en la SLE se presentó en los tumores LA frente a los LB/HER2- y HER2 (p = 0.016) (Fig. 3A).

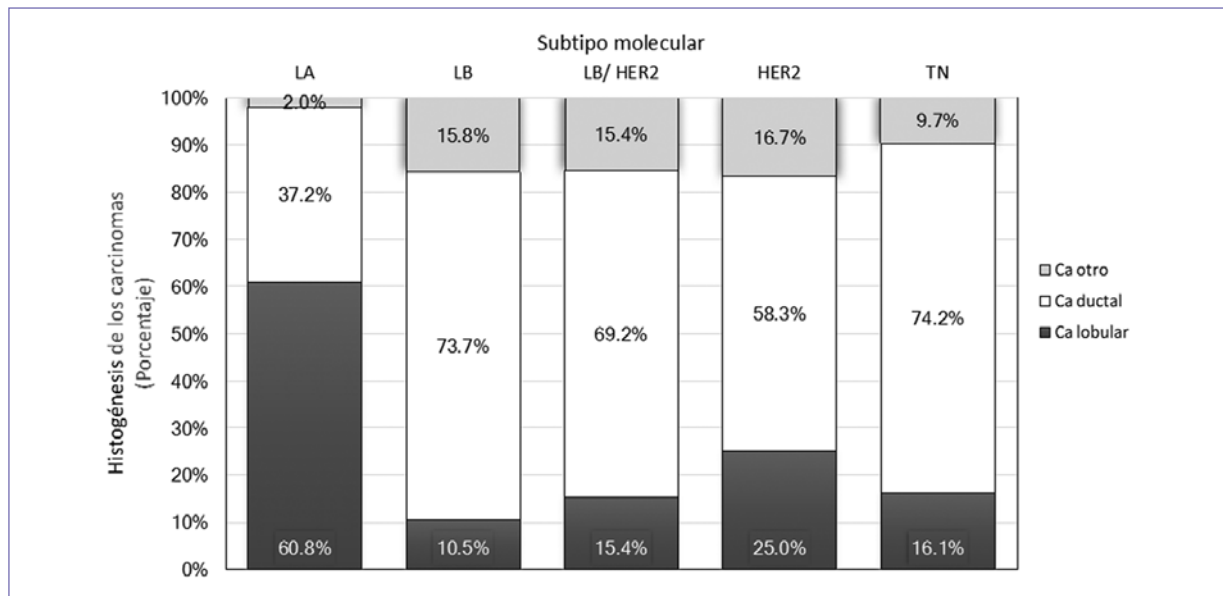
Solo dos subtipos tras recibir QN mostraron un efecto superior en la SG a cinco años: LA (84%) y TN (67%). Los subtipos con peor supervivencia fueron los de las pacientes con tumores LB/HER2-, LB/HER2+ y HER2 (53%, 48% y 51%, respectivamente). La mayor diferencia significativa en la SG ocurrió en los tumores



**Tabla 2.** Características clinicopatológicas basales de los subtipos moleculares

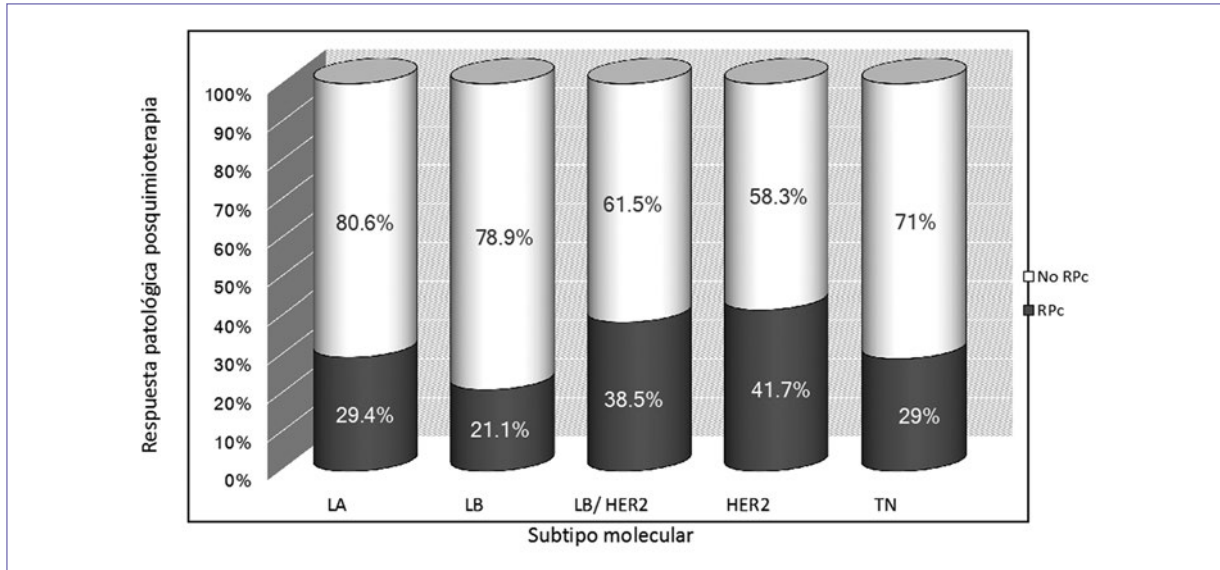
Subtipo molecular:	LA (RH+, HER2-)	LB (RH+, HER2-)	LB/HER2 (RH+/-, HER2+)	HER2 (RH-, HER2+)	TN (RH-, HER2-)	p
Característica	n = 51 (40.4%)	n = 19 (15.0%)	n = 13 (10.3%)	n = 12 (9.5%)	n = 31 (24.6%)	
Grado histológico						
Grado 2	51 (100.)	0 (0.0)	8 (61.5)	2 (16.7)	17 (54.8)	0.000
Grado 3	0 (0.0)	19 (100.)	5 (38.5)	10 (83.3)	14 (45.2)	
Invasión LV						
No	39 (76.5)	8 (42.1)	9 (69.2)	10 (83.3)	23 (74.2)	0.067
Sí	12 (23.5)	11 (57.9)	4 (30.8)	2 (16.7)	8 (25.8)	
Lado afectado						
Mama derecha	27 (52.9)	6 (31.6)	7 (53.8)	5 (41.7)	15 (48.4)	0.562
Mama izquierda	24 (47.1)	13 (68.4)	6 (46.2)	4 (58.3)	16 (51.6)	
Cuadrante						
CSE	27 (52.9)	14 (73.7)	8 (61.5)	10 (83.4)	20 (64.5)	0.400
CIE	3 (5.9)	1 (5.3)	1 (7.7)	1 (8.3)	2 (6.5)	
CSI	6 (11.8)	1 (5.3)	2 (15.4)	1 (8.3)	5 (16.1)	
CII	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	
Central	14 (27.5)	3 (15.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (6.5)	
Menopausia						
Premenopausia	21 (41.2)	7 (36.8)	7 (53.8)	4 (33.3)	15 (48.4)	0.770
Posmenopausia	30 (58.8)	12 (63.2)	6 (46.2)	8 (66.7)	16 (51.6)	
Carcinoma inflamatorio						
No	50 (98.0)	16 (84.2)	12 (92.3)	11 (91.7)	25 (80.6)	0.099
Sí	1 (2.0)	3 (15.8)	1 (7.7)	1 (8.3)	6 (19.4)	

LA: luminal A; LB: luminal B/HER2-; LB/HER2: luminal B/HER2+; HER2 puro: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TN: triple negativo; LV: linfovascular; CL: carcinoma lobular infiltrante; CDI: carcinoma ductal infiltrante.

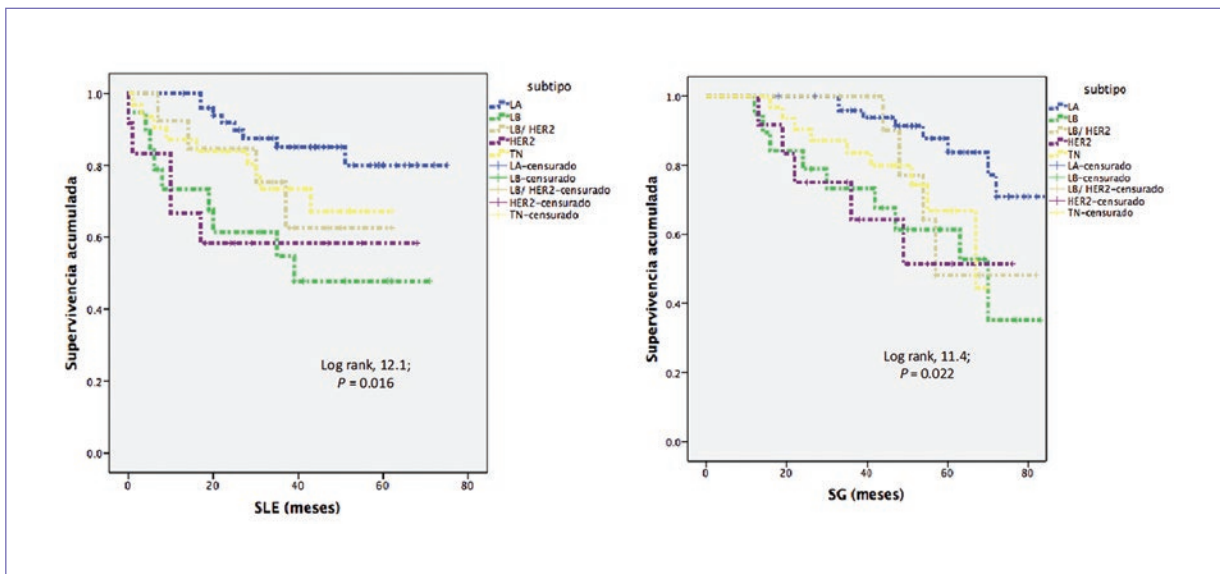


**Figura 1.** Distribución de los carcinomas de acuerdo a la histogénesis en los subtipos moleculares. El carcinoma lobular predominó en el subtipo LA (60.8%) y el carcinoma ductal en cuatro subtipos, particularmente en los LB (73.7%) y TN (74.2%).

Ca: carcinoma; LA: luminal A; LB: luminal B/HER2-; LB/HER2: luminal B/HER2+; HER2 puro: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TN: triple negativo.



**Figura 2.** Distribución de la RPC de acuerdo a los subtipos moleculares. Los subtipos LB/HER2 (38.5%) y HER2 (41.7%) mostraron la mejor tasa de RPC y el subtipo LB la tasa más baja de RPC (21.1%). LA: luminal A; LB: luminal B/HER2-; LB/HER2: luminal B/HER2+; HER2 puro: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TN: triple negativo; RPC: respuesta patológica completa.



**Figura 3.** Análisis de las curvas Kaplan-Meier. Las pacientes con cáncer de mama avanzado fueron estratificadas por subtipos moleculares, existen diferencias significativas en la SLE (A) y la SG (B).

LA frente al grupo con fenotipo HER2 positivo (HER2+ y LB/HER2+;  $p = 0.022$ ) (Fig. 3B).

### Significancia pronóstica de los subtipos moleculares

El análisis univariante y multivariante de Cox se realizó a fin de examinar diferencias entre los subtipos con

relación a los factores clínicos y patológicos. Los parámetros del RE, RPg y HER2 han sido utilizados para definir cada uno de los subtipos moleculares, por lo que estos parámetros no se utilizaron para modelizar sus datos.

Los resultados del análisis univariante de Cox muestran que edad, tamaño del tumor, histología y ganglio fueron predictores independientes en algunos subtipos

**Tabla 3.** Impacto pronóstico de las características clinicopatológicas por subtipo molecular en la SLE mediante análisis univariante y multivariante de Cox (n = 126)

Análisis univariante	LA		LB		LB/HER2		HER2		TN	
	Ref.		HR	p	HR	p	HR	p	HR	p
Edad: < 50 vs. > 50	1		3.8	0.006	2.2	0.178	4.1	0.013	2.0	0.128
Tumor: < T3 vs. T4	1		2.4	0.079	1.9	0.283	3.4	0.032	1.4	0.416
GL: N1 vs. N2-3	1		3.3	0.014	2.0	0.252	3.7	0.025	1.9	0.167
Grado: G2 vs. G3	1		1.8	0.386	1.6	0.467	1.9	0.356	1.3	0.586
Carcinoma: L vs. D	1		4.7	0.005	2.6	0.133	5.0	0.009	2.4	0.099
Análisis multivariante	HR*	p	HR*	p	HR*	p	HR*	p	HR*	p
Tumor: < T3 vs. T4	3.2	0.004	3.3	0.003	3.3	0.004	3.1	0.005	3.4	0.003
Grado: G2 vs. G3	1.8	0.219	2.4	0.040	2.5	0.019	2.2	0.046	2.5	0.019

SLE: supervivencia libre de enfermedad; HR: *hazard ratio* cruda; LA: luminal A; LB: luminal B/HER2-; LB/HER2: luminal B/HER2+; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TN: triple negativo; Ref: referencia; L: lobular; D: ductal; GL: ganglio linfático. HR\* ajustada a edad, tumor, ganglio, grado e histología.

en la SLE, sin embargo, en el análisis multivariante solo el tamaño del tumor y el grado tuvieron relevancia pronóstica significativa.

En el análisis multivariante, el tamaño tumoral fue el predictor clínico independiente en la SLE en todos los subtipos. El riesgo de muerte de las pacientes con tumores cT4 en los TN es 3.4 veces ( $p = 0.003$ ) alto como en los tumores LB/HER2- (HR = 3.3;  $p = 0.003$ ), LB/HER2+ (HR = 3.3;  $p = 0.004$ ) y HER2 (HR = 3.1;  $p = 0.005$ ) (Tabla 3).

El predictor patológico que impactó significativamente en el pronóstico fue el G3, se observó un riesgo de muerte semejante tanto en los tumores LB/HER2- y LB/HER2+ (grupo RH+) como en los tumores HER2 y TN (grupo RH-), con un HR de 2.4 ( $p = 0.040$ ), 2.5 ( $p = 0.019$ ), 2.2 ( $p = 0.046$ ) y 2.5 ( $p = 0.019$ ), respectivamente. Los otros factores patológicos también fueron evaluados sin tener relevancia pronóstica significativa.

El promedio de la SLE de LA fue de  $66.1 \pm 2.8$  meses, para LB/HER2- de  $42.5 \pm 6.9$  meses, para LB/HER2+ de  $47.9 \pm 5.8$  meses, para HER2 de  $42.8 \pm 8.6$  meses y para TN de  $48.5 \pm 3.8$  meses. Por lo que la SLE fue mejor en los LA en comparación con los otros cuatro subtipos, que se caracterizan por su mal pronóstico.

## Discusión

Los estudios del RH y HER2 con tinción de IHQ pueden ser usados para aproximar la categoría o clase molecular del cáncer de mama, han demostrado su

utilidad al clasificar a los tumores según los resultados clínicos en estratos similares, tal como se define en el perfil de expresión génica, lo que sugiere que esta clasificación es robusta<sup>2,4,6,9-11,14</sup>.

Varios estudios sugieren utilizar de cuatro a cinco biomarcadores (RE, RPg, HER2, HER1 y CK5/6), otros sugieren incluir además el biomarcador Ki-67 para clasificar en forma específica a los carcinomas, observando que existe una buena correlación entre el perfil génico y el perfil por IHQ<sup>4,6,9-14</sup>.

## Perfil clinicopatológico de los subtipos moleculares

### SUBTIPO LUMINAL A

Es el tumor más frecuente registrado en diversos estudios (39 a 67%)<sup>6,8-11,21-24</sup>. Los tumores con fenotipo RH+ y HER2- de moderado grado histológico (G2) o grado 1 (42 a 89%)<sup>6,10,21</sup> son más probables que sean LA. Presentan características clínicas favorables, es el subtipo que incluye mayor porcentaje de CLI (15 a 23%)<sup>22</sup>. Al momento del diagnóstico son relativamente tumores pequeños (< 2 cm) o en estadio I-II (44 a 47%)<sup>6,11,21</sup>.

Es frecuente la alta expresión de enfermedad RH+ (RE alfa y/o RPg), sobre todo el CLI muestra positividad a los RE (60 a 90%), genes relacionados con la activación de los RE (p. ej., LIV1, ciclina D1)<sup>3,25</sup>, expresan altos niveles de BCL-2 y GATA3<sup>26</sup> y bajos índices de Ki-67 (7 a 33.9%)<sup>5,10,11,22,24</sup>. Expresan bajo índice mitótico (69%)<sup>6</sup> y menor frecuencia de



mutación de p53 (15%)<sup>5,6,11</sup>, no expresan HER2/neu y se caracterizan por perder la expresión de e-caderina, la cual está presente en los carcinomas ductales<sup>4</sup>.

### Respuesta al tratamiento

Estos tumores fenotípicamente RH+ y HER2-, generalmente muestran baja respuesta o resistencia a la quimioterapia<sup>8,11,14</sup>. Otros estudios opinan lo contrario, recomiendan un tratamiento con quimioterapia prolongada (mayor de 16 semanas)<sup>27</sup>. A menudo tienen alta sensibilidad a la terapia endocrina<sup>11,14,27</sup>.

### Pronóstico

La mayoría de los casos cursan con buen pronóstico al mostrar mayor supervivencia y baja tasa de recurrencias<sup>2,3,9-11</sup>. La tasa de RPc varía de 3 a 8.9%, indicaría que la RPc no sería un marcador de supervivencia para este subtipo<sup>8,11,22,25,27,28</sup>.

### Del estudio

Fue común el tumor T3 (64.7%) y la afección ganglionar cN1 (58.8%). Contrariamente a otros estudios<sup>9-11,22,24,27</sup>, los datos mostraron mayor porcentaje de RPc (29.4%), una posible explicación es el mayor número de casos de CLI con G2 en los tumores LA y un menor registro de CLI con RPc en los otros subtipos. Observamos la mejor tasa de SLE a favor de los tumores LA (80%) y una tasa de mortalidad del 22.9%. En el análisis multivariante, el riesgo de muerte es 2.2 veces más probable que ocurra en los tumores cT4 (estadio IIIB) en comparación a los tumores <T3.

### SUBTIPO LB/HER2- (o LB)

Su frecuencia es menor al subtipo LA (8.5 a 39.8%)<sup>8,22,24</sup>. El consenso de St. Gallen<sup>17</sup> divide el subtipo luminal B en dos grupos: LB con HER2- (RE+/RPg- o bajo con HER2- y altos índices de Ki-67 o G3) y LB con HER2 positivo (RE+/cualquier RPg y Ki-67 con HER2+). No todo el grupo LB es HER2- (aproximadamente el 30% son HER2+)<sup>6,13</sup>.

No tiene estabilidad en la clasificación, ya que es excluido en muchos estudios, por lo que no está claro su patrón molecular y curso clínico. Ante la falta de información uniforme de este subtipo, nos basamos en los datos del estudio. Se caracterizan por presentar características más agresivas, ocurre a menudo en

mujeres posmenopáusicas con edad promedio de 53.6 ± 9 años, es principalmente CDI (73.7%), incluye histologías agresivas (p. ej., carcinomas mixtos), el estadio IIIB es común (63.2%) y se asocia a tumores indiferenciados (100%) con conglomerados ganglionares cN2 (68.4%). La expresión de enfermedad RH+ es común (RE: 100% y RPg: 73.7%) con baja o nula expresión del HER2.

Además, expresan altos índices de BCL2, Ki-67<sup>11,13,24</sup> y presentan mutación del p53<sup>3,11</sup>. El grado establece diferencias en los tumores luminales A y B<sup>13,14,22</sup>, son mutuamente excluyentes (el tumor LB/HER2- no puede ser LA y viceversa).

### Respuesta al tratamiento

Es el subtipo con más desafío en el tratamiento<sup>22</sup>, algunos reportes señalan que la enfermedad RH+/HER2- tiene poca respuesta a la quimioterapia convencional, con baja tasa de RPc (8.2 a 16%)<sup>8,22,27,28</sup>. Diversos estudios han mostrado un efecto benéfico al adicionar quimioterapia a la hormonoterapia en los carcinomas con fenotipo LB/HER2- con alto índice proliferativo de Ki67<sup>13,27,28</sup>, por lo que las antraciclinas con mayor dosis acumuladas tienen un efecto sobre el tumor y los fármacos que dañan el DNA o microtúbulos son activos mediante mecanismos no mitóticos<sup>22,29</sup>. La condición de ser menos hormonosensibles no impide su tratamiento con hormonoterapia.

### Pronóstico

Muestran resultados menos favorables comparados a los tumores LA<sup>13,22,28</sup>. Aunque comparten semejanzas tumorales, los tumores LB/HER2- y LB/HER2+ tienen diferencias pronósticas. Aún existen controversias sobre si existen algunas características para discriminar entre aquellos que se benefician de la adición de quimioterapia a la hormonoterapia (p. ej., LB/HER2- con pocos GL positivos < 3)<sup>14,28</sup>. Las diferencias en los grados y en algunas variantes histológicas probablemente se deban a la variancia interobservador en los diferentes estudios<sup>6,8-11,21-24,28,30</sup>.

### Del estudio

Mostró la tasa más baja de RPc (21.1%) y mayor tasa de tumor residual (78.9%). A pesar del menor porcentaje de RPc en los LB frente a los LA (p = 0.484) y LB/HER2+ (p = 0.282), no hubo diferencias significativas. Este subtipo representó la peor SLE (48%) y mayor

porcentaje de muertes (25.7%). En el análisis multivariante, los tumores cT4 (estadio IIIB) tuvieron un riesgo de muerte de 3.3 veces, semejante a los otros subtipos. En nuestra cohorte, la RPc no parece ser un marcador de la SG.

### SUBTIPO LB/HER2+

Representa del 6 al 18%<sup>8,10,11,21-24,28,30</sup>. Su definición corresponde a una mezcla de enfermedad RH+ con HER2+. Algunos estudios lo definen como luminal B (RE+ y/o RPg+, HER2+)<sup>9-11,21</sup>. Tiene características clínicas y patológicas semejantes al LB. El estadio I-II es común (39 a 54%)<sup>6</sup>.

Nuestros datos mostraron una edad promedio de 49.5 ± 11.1 años, se caracterizan por ser tumores CDI (69.2%) que incluyen tipos histológicos de mal pronóstico, de gran tamaño (> 5 cm). Predominó ligeramente el estadio IIIA (53.8%) y es notoria la enfermedad ganglionar cN2 (69.2%) y G2 (61.5%).

La enfermedad RH+ es común (RE: 100% y RPg: 61.5%), con alta expresión del HER2, el HER1 y la ciclina E1<sup>5</sup>. También expresan Ki-67 (32 a 44.1%)<sup>10,24</sup>, bajo índice mitótico (68%) y menor mutación de p53 (23%)<sup>6</sup>. Son mutuamente excluyentes con el subtipo HER2+ (ya que HER2+ no puede ser LB/HER2+).

### Respuesta al tratamiento

El empleo de antraciclinas y taxanos es el tratamiento de elección<sup>8-10,14</sup>, sin embargo, son menos quimio-sensibles que los tumores que solo sobreexpresan HER2. Tienen alta sensibilidad a la terapia dirigida anti-HER2. Aunque la sensibilidad a la terapia endocrina es baja, pueden recibir terapia hormonal con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasasa<sup>14</sup>.

### Pronóstico

Por lo general cursan con mal pronóstico, como los LB. Debido a su fenotipo mixto pueden presentar un patrón heterogéneo en el estado del RE y RPg con variabilidad en los resultados. El registro de la RPc varía del 17.2 al 40%<sup>8,22,27,28</sup>.

### Del estudio

Este subtipo presentó la segunda mejor tasa de RPc (38.5%) y una favorable SLE a cinco años (63%). Para esta cohorte, al igual que el subtipo LB, la RPc no parece ser un marcador de la SG. Presentó una tasa baja

de mortalidad (11.4%) a pesar de su inherente biología agresiva. Según el análisis multivariante, el riesgo de muerte para los tumores cT4 (estadio IIIB) es 2.3 veces superior que si fuesen tumores cT3 (estadio IIIA).

### SUBTIPO HER2

Su frecuencia es baja (5.6 a 29.9%)<sup>8-11,21-24,30</sup>. También es conocido como C-erbB2. El tumor con amplificación del gen *HER2/neu* y expresión nula del RE y RPg es más probable que sea fenotípicamente un tumor HER2 puro<sup>2,3,6,14</sup>.

Tienen similitudes clínicas y patológicas con el TN, son frecuentes en mujeres posmenopáusicas (77 a 86.8%)<sup>10,21</sup>; la mayoría de los carcinomas son tumores grandes > 2 cm o en estadio avanzado (IIB/III) (53 a 68%)<sup>6,10,11,21</sup>, con alta prevalencia de ser indiferenciados (35.1 a 70%)<sup>6,21,30</sup>, los conglomerados ganglionares están presentes y se asocian al G3 como en los TN<sup>6</sup>, se acompañan de CIS en alto porcentaje (55.9%)<sup>10</sup>.

Pueden expresar otros marcadores de mal pronóstico como GATA4, genes de angiogénesis, altos niveles de Ki-67 (50 a 63.2%)<sup>6,10,11,24</sup>, mutación de p53 (43 a 80%)<sup>5,6,11,23</sup> y alto índice mitótico (69%)<sup>6</sup>.

### Respuesta al tratamiento

Estos tumores son sensibles al trastuzumab y/o al lapatinib<sup>31</sup> simultáneo con antraciclinas y taxanos neoadyuvantes; se recomienda un número limitado de ciclos preoperatorios de terapia anti-HER2.

El efecto benéfico de integrar terapia monoclonal anti-HER2 a la QN incrementa la oportunidad de obtener una RPc (32 a 58%)<sup>8,14,15,22,27,31</sup>. En un metaanálisis<sup>27</sup>, la terapia anti-HER2 con QN tuvo mayor porcentaje de RPc en todos los casos de HER2+, hasta del 46.4% vs. 25.4% sin trastuzumab. Al comparar los grupos HER+, el grupo HER2+/HR- (38.5%) obtuvo una mejor RPc que el grupo HER2+/HR+ (18.4%).

### Pronóstico

Los altos niveles de linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) se asocian con buenos resultados en la enfermedad HER2+ tratada con carboplatino<sup>32</sup>, es necesario validarlo en otros estudios. La agresividad de la enfermedad se debe a su alto potencial de recurrencia y metástasis a distancia. El pronóstico es pobre al compararlo con los subtipos luminales<sup>6,8-11,21-24</sup> y presentan tiempos más cortos en la SLE y SG.

## Del estudio

Aunque presentó la mejor tasa de RPC (41.7%), mostró un tiempo corto en la SLE (58.3%). La tasa de mortalidad fue 14.3%. Del análisis multivariante, los tumores cT4 (estadio IIIB) tuvieron un incremento en el riesgo de muerte de 3.1 veces.

### SUBTIPO TRIPLE NEGATIVO (TN)

Representa del 7.4 al 30%<sup>6,8-11,21-24,30</sup>. Su característica primordial inmunofenotípica es la falta de expresión del HER2, RE y RPg<sup>2-6,14,33-35</sup>. Fue denominado inicialmente por Perou como BCL o basal<sup>2</sup>. La mayoría de los tumores TN caen dentro del espectro basal, son comúnmente HER2- (70 a 90%)<sup>11,33-36</sup>. También la mayoría de los tumores bajos en claudina son clínicamente TN. Al parecer, un 10% de los tumores basales y un 15 a 25% de los tumores bajos en claudina son RH+<sup>6,9</sup>.

Aunque no existe una clasificación absoluta, este subtipo ha sido subcategorizado en cinco o seis grupos específicos y un grupo desconocido<sup>2,5,25,36</sup>, todos ellos con respuestas diferentes a la QN, el subgrupo BCL-1 mostró una tasa más alta (52%) de RPC que los subgrupos BCL-2 (0%) y luminal AR+ (10%)<sup>36</sup>, lo que indica que no son carcinomas homogéneos<sup>14,25,36</sup>.

Si bien los conceptos TN y basal no son sinónimos, tienden a ser intercambiables, ya que comparten en más del 70% características moleculares (p. ej., falta de expresión de los biomarcadores HER2, RE y RPg)<sup>14,33,34</sup>.

La mayoría de los casos basal son esporádicos. Es común encontrarlos en mujeres jóvenes premenopáusicas (26 a 39%)<sup>6,10,21</sup>, con menarquía temprana, múltiples paros con incremento del índice de masa corporal<sup>4-6,21</sup>. Por raza, las mujeres afroamericanas (24.3 a 39%) tienen mayor riesgo de padecer enfermedad TN<sup>6,35</sup>.

Se caracterizan por ser CDI (80%) con histología agresiva (p. ej., metaplásico, medular atípico)<sup>6</sup>, son tumores > 2 cm (42 a 62%)<sup>10,21,22,34,35</sup> o en estadio II o III (62 a 81.8%)<sup>6,11,34</sup> y son poco diferenciados (57.5 a 82%)<sup>6,10,11,21,30,34</sup>. La afección ganglionar es evidente (54 a 59%)<sup>6,10,11,21</sup> y se asocian con CIS (14.4%)<sup>10</sup>.

La mayoría de las portadoras con mutación BCRA1 menores de 50 años son TN<sup>2,5,34,35</sup>; expresan intensamente HER1 (60%) y citoqueratinas (Ck5, Ck6, Ck14, Ck17) en un 50-80% que son características de la capa epitelial basal<sup>4,6,33,34</sup>, además expresan alto índice proliferativo de ki-67 (68 a 75.3%)<sup>4,6,11,24,25</sup>, de p-cadherina<sup>4,34</sup> y altas cuentas mitóticas (87%)<sup>6</sup>. Se asocian a la mutación de p53 (44 a 82%)<sup>4,6,11,24,34</sup>.

## Respuesta al tratamiento

Aunque no son susceptibles de una terapia convencional dirigida, son sensibles a las antraciclinas más taxanos<sup>8,9,14</sup> y a la ciclofosfamida<sup>14</sup>.

Las portadoras de la mutación disfuncional del gen supresor *BCRA1* se benefician con el uso de platino<sup>14,37,38</sup>. Existe la necesidad de encontrar tratamientos diana, como los inhibidores de poli ADP ribosa polimerasa (PARP) y/o anti-CSC para definir su complejidad biológica y el tratamiento más adecuado<sup>38</sup>. Los genes asociados a la RPC son diferentes en los subtipos HER2 y TN, por lo que la quimiosensibilidad puede variar<sup>9,33</sup>. La falta de RH no hace posible el uso de terapias endocrinas habituales<sup>2-5,14,27</sup>.

## Pronóstico

Aunque presentan altas tasas de RPC (20 al 43%)<sup>8,9,22,27</sup>, alto grado y alta sensibilidad a la QN no guardan relación pronóstica con la capacidad metastásica ganglionar<sup>6,10,11,34</sup>. Las pacientes con altos niveles de TIL se asocian con buenos resultados en la RPC<sup>32,39</sup> pero presentan tiempos más cortos en la SLE y SG sobre todo las pacientes con tumor residual postquimioterapia, ya sea por la falta de opciones terapéuticas o debido a su naturaleza agresiva biológica.

Al compararlo con los subtipos luminales tras ajustar por enfermedad ganglionar y otras variables, estas pacientes tienen el peor pronóstico (aunque no es uniforme), ya que este subtipo muestra mayor agresividad por su potencial metastásico a distancia (p. ej., órganos viscerales)<sup>2-6,21,34</sup>. Por lo que este subgrupo de carcinomas con fenotipo RH- y HER2- pueden constituir una mezcla de tumores heterogéneos con diferencia biológica y pronóstica<sup>33-36</sup>.

## Del estudio

La tasa de RPC (29%) fue semejante al subtipo LA. Una subpoblación pequeña tenía edad < 40 años (22.6%). En contraste a otros estudios<sup>6,9-11,21,34</sup>, el grado 3 fue menos frecuente en los tumores TN (45.2%) y observamos la segunda mejor tasa de SLE (67%). A pesar del buen pronóstico, mostró el primer lugar en muertes (25.7%), semejante al LB. En el análisis multivariante, el riesgo de muerte es 2.4 veces más probable que ocurra en los tumores cT4 (estadio IIIB) que en los tumores cT3 (estadio IIIA).

Existe variabilidad en los resultados de los subtipos moleculares en diferentes ensayos puede ser debida

al tipo de selección del paciente, la variabilidad de la evaluación interobservador (histología y grado) y de la evaluación interlaboratorio por IHQ (p. ej., varios anticuerpos anti-RE disponibles en el mercado), y el tipo de clasificación molecular (4 o 5 grupos)<sup>6-11,21-26,30</sup>; también existe diversidad en los resultados con respecto a los tumores luminales definidos por IHQ (4 a 5 biomarcadores) o por clasificación molecular (4 o 5 subtipos)<sup>2-6,9-11,22-25,28,30</sup>, por lo que no es fácil establecer comparaciones.

Las limitaciones de este estudio son de mencionar, la clasificación por IHQ de los tumores moleculares pudiera ser menos robusta ante la falta de biomarcadores específicos para definir los tumores luminales y TN, el hecho de que el subtipo LB/HER2- no se utiliza en todos los grupos internacionales y un número limitado de casos en algunos subtipos (LB, LB/HER2+, HER2) pudiera sobreestimar o subestimar la proporción de supervivientes o el riesgo de muerte. Nuestro estudio investigó principalmente las diferencias clínicas, patológicas e inmunofenotípicas del comportamiento heterogéneo del CMLA con la ayuda de marcadores moleculares sustitutos por IHQ.

La ventaja de esta serie es el tratamiento oncológico homogéneo en el cual el 80% de las pacientes tuvieron acceso a un esquema completo recomendado de ocho ciclos con E-D secuencial con dosis convencional en un solo hospital, y el estudio de los RE, RPg y HER2 por IHQ fue llevado a cabo por un solo laboratorio, esto nos permitió encontrar diferencias con mayor fuerza estadística.

La RPC depende del subtipo molecular y establece diferencias significativas en la supervivencia. Las pacientes con subtipos LA y TN en términos de SLE fueron quienes tuvieron un efecto benéfico tras recibir E-D secuencial con un incremento en la supervivencia. La prueba de *log rank* (12.1;  $p = 0.016$ ) de la SLE mostró que los carcinomas LB, LB/HER+ y HER2 tuvieron la peor SLE a cinco años. Los tumores TN y LB mostraron el mayor porcentaje de muertes.

El análisis multivariante confirmó en todos los subtipos que las pacientes con tumor T4 (estadio IIIB) tienen un riesgo de muerte de 2.1 a 2.4 veces mayor que aquellas con tumores T3 (estadio IIIA), ajustado a edad, tumor, ganglio, grado e histología; la diferencia fue significativa al considerarlos en conjunto ( $p = 0.010$ ). Nuestros datos tienen semejanzas con otros estudios<sup>2-13,21-30</sup>, al confirmar que la clasificación molecular por IHQ nos permite establecer diferencias en la respuesta a la QN y evaluar el valor pronóstico en cada subtipo.

## Conclusión

Esta investigación proporciona información adicional clínica, patológica y biológica a lo ya establecido en la investigación de esta compleja enfermedad. No todos los carcinomas responden igualmente a la quimioterapia y la clasificación molecular utilizada en este estudio nos permitió identificar diferencias significativas en los distintos subtipos al determinar la prevalencia, su relación con las características clínicas, del tumor, del tratamiento y en el patrón de supervivencia en esta cohorte de estudio.

El valor clínico de los factores pronósticos y predictores de los carcinomas ha sido fortalecido con la adición de la clasificación molecular en la práctica clínica diaria, la cual tiene gran utilidad para comprender la biología del tumor. El pronóstico es el reflejo de los diferentes resultados, esto sugiere desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para los subtipos moleculares con menor respuesta.

## Conflicto de Interés

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A todas las pacientes por su valiosa colaboración en la información de su enfermedad que nos permitió desarrollar este manuscrito. A las secretarías Guadalupe, Gisela y Estefanía por su apoyo en la recopilación de datos.

## Reconocimiento

Este trabajo se presentó en el XXXV Congreso Nacional de Oncología llevado a cabo del 17 al 21 de octubre de 2017 en Querétaro, Qro., México.

## Bibliografía

1. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406:747-52.
3. Sotiriou 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 USA*. 2003;100:10393-8.
4. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-74.
5. Sørlie 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;100:8418-23.
6. Carey IA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-502.
7. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal



- growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4273-8.
8. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30:1796-804.
  9. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5678-85.
  10. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol.* 2009;20:628-35.
  11. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, et al. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar.* 2011;34:219-33.
  12. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol.* 2008;26:2568-81.
  13. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:736-50.
  14. Loibl S, von Minckwitz G, Untch M, et al. Predictive factors for response to neoadjuvant therapy in breast cancer. *Oncol Res Treat.* 2014;37:563-8.
  15. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:37-47.
  16. Ramírez-Torres N, Moctezuma-Meza C, Asbun-Bojalil J, et al. Análisis de la efectividad del tratamiento neoadyuvante al añadir docetaxel secuencial a fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama avanzado: resultados preliminares de respuesta tumoral. *GAMO.* 2015;14:3-12.
  17. 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;24:2206-23.
  18. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19:403-10.
  19. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ.* 1998;317:1572.
  20. Ruíz-Canela, Toledo E, López-Fidalgo J, et al. Aspectos avanzados de regresión de Cox. En: Martínez González MA, Sánchez Villegas A, Toledo Atucha E, et al. Editores. *Bioestadística amigable.* 3ª ed. Elsevier;2014.
  21. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-base study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:439-43.
  22. Balmativila D, Marchio C, Maule M, et al. Pathological non-response to chemotherapy in a neoadjuvant setting of breast cancer: an inter-institutional study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148:511-23.
  23. Gerson R, Alban F, Villalobos A, et al. Recurrencia y supervivencia en cáncer mamario temprano con inmunofenotipo triple-negativo. *Gac Méd Méx.* 2008;144:27-34.
  24. Ruvalcaba Limón E, Barreda Zelaya LE, García Orozco N, et al. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes con cáncer de mama. *Gac Méd Méx.* 2014;150(Suppl 2):161-70.
  25. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:10869-74.
  26. Usary J, Llaca V, Karaca G, et al. Mutation of GATA3 in human breast tumors. *Oncogene.* 2004;23:7669-78.
  27. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48:3342-54.
  28. Criscitiello C, Disalvatore D, De Laurentiis M, et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in Luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer. *Breast.* 2014;23(1):69-75.
  29. Mitchison TJ. The proliferation rate paradox in antimetabolic chemotherapy. *Mol Biol Cell.* 2012;23(1):1-6.
  30. Ornelas-Aguirre JM, Pérez-Michel LMA. Clasificación molecular del cáncer de mama: relación con las características clínico-patológicas y el grado histológico en mujeres del noroeste de México. *Cir Cir.* 2013; 81:496-507.
  31. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:135-44.
  32. Denkert C, Loibl S, Salat C, et al. Increased tumor-associated lymphocytes predict benefit from addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer in the Gepar-Sixto trial (GBG 66). *Cancer Res.* 2013;73:S1-06.
  33. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res.* 2007;9:R65.
  34. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol.* 2008;26:2568-81.
  35. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:5652-7.
  36. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2013;19:5533-40.
  37. Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, et al. BCRA1 expression modulates chemosensitivity of BCRA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer.* 2003;88:1285-91.
  38. Rottenberg S, Jaspers JE, Kesbergen A, et al. High sensitivity of BCRA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105:17079-84.
  39. Vinayak S, Gray RJ, Adams S, et al. Association of increased tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) with immunomodulatory (IM) triple-negative breast cancer (TNBC) subtype and response to neoadjuvant platinum-based therapy in PrE- COG0105. *J Clin Oncol.* 2014;32:S100.