



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Estado hormonal y estado del HER-2 como factores
pronósticos en pacientes con carcinoma infiltrante de
mama temprano y localmente avanzado**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Oncología Médica

AUTOR

Carlos Roberto DESPOSORIO LOZANO

ASESOR

Silvia FALCÓN LISARAZO

Lima, Perú

2010



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Desposorio, C. Estado hormonal y estado del HER-2 como factores pronósticos en pacientes con carcinoma infiltrante de mama temprano y localmente avanzado [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2010.

RESUMEN

AUTOR:

Carlos Roberto Desposorio Lozano

ASESOR:

Silvia Falcón Lisarazo

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea habiéndose determinado varios subtipos según pruebas genéticas, las cuales son de difícil acceso en la práctica clínica, por lo que se han diseñado subtipos similares empleando marcadores de inmunohistoquímica.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer infiltrante de mama del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre enero del 2003 y diciembre del 2005. Se les clasificó en 4 subtipos: Luminal A (RE+ y/o RP+ y HER2-), Luminal B (RE+ y/o RP+ y HER2+), HER2 (RE-, RP- y HER2+), Triple Negativo (RE-, RP- y HER2-). Se determinó las características clínicas y anatómo-patológicas y sus diferencias en cada subtipo. Los análisis de supervivencia se calcularon para pacientes con enfermedad temprana y localmente avanzada según los subtipos empleando la prueba Log-rank y las curvas de Kaplan Meier.

RESULTADOS:

Se incluyeron 639 pacientes de las cuales 64.8% fueron Luminal A, 7.5% Luminal B, 8.5% HER2 y 19.2% fueron Triple Negativo. Sólo la edad media, el tamaño tumoral (T) y grado histológico fueron estadísticamente diferentes entre los subtipos. Para enfermedad temprana el subtipo Triple Negativo presentó significativamente menor DFS y OS media (61.9 y 63.7 meses respectivamente), comparado al subtipo luminal A. Para enfermedad localmente avanzada los subtipos HER2 y Triple Negativo presentaron significativamente menores EFS media (28.6 y 29.9 meses respectivamente) y OS media (43.5 y 50.0 meses respectivamente).

DISCUSIÓN:

Nuestros resultados muestran similitudes con los de otros estudios poblacionales realizados en Europa como en Estados Unidos, en los cuales el subtipo Triple Negativo presenta características singulares, y aunque no es tan frecuente como en nuestra población, sí presenta mal pronóstico con menores tasas de sobrevividas.

CONCLUSIONES:

En nuestra población el subtipo Triple Negativo fue el segundo en frecuencia. Existen diferencias clínicas y anátomo-patológicas entre los subtipos de cáncer de mama. El subtipo Triple Negativo presenta la menor sobrevivida libre de enfermedad y menor sobrevivida global en enfermedad temprana y junto con el subtipo HER2 en enfermedad localmente avanzada.

PALABRAS CLAVE:

Cáncer de mama, subtipos, sobrevivida.

ESTADO HORMONAL Y DEL HER-2 COMO FACTORES
PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON CARCINOMA INFILTRANTE DE
MAMA TEMPRANO Y LOCALMENTE AVANZADO.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres en el mundo occidental, y en EEUU es la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón (1). Datos estadísticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, igualmente demuestran que el cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en el sexo femenino.

Actualmente se acepta que el cáncer de mama está conformado por tumores muy heterogéneos desde el punto de vista clínico, histopatológico y molecular.

Existen varias características clínicas e histológicas, como son la edad, grado histológico, tamaño del tumor, invasión linfovascular, compromiso ganglionar y el estado de los Receptores hormonales y del HER-2 que influyen en el pronóstico y en la probabilidad de respuesta a las diferentes terapias. Estas variables han permitido clasificar a las pacientes en grupos de riesgo (2,3). Sin embargo existe variabilidad dentro de cada uno de los grupos.

Actualmente se acepta que dicha variabilidad en el curso clínico de pacientes con tumores histológicamente similares son resultado de diferencias a nivel genético y molecular, por lo que un análisis molecular detallado de los diferentes tumores brinda mayor información sobre el pronóstico (4).

La diversidad a nivel molecular se manifiesta por diferentes patrones de expresión genética tanto a nivel de mRNA y microRNA, diferencias en la frecuencia y magnitud de la aberraciones genómicas, y una expresión proteica diferencial entre los tumores, incluso en aquellos con un patrón histológico similar (4,5,6).

Esta diversidad a nivel genético y molecular ha sido analizada por varios grupos de estudio en la presente década (7,8,9,10). Perou et al. fueron los pioneros y propusieron la clasificación “intrínseca” (7,8), en la cual se postuló la existencia de al menos 4 clases moleculares principales. Estas clases moleculares son Basal-like, que principalmente corresponde a tumores RE (Receptor de Estrógeno)-negativos, RP (Receptor de Progesterona)-negativos y HER2-negativos; Luminal A que son RE-positivo e histológicamente de bajo grado; Luminal B que corresponde a RE-positivo principalmente aunque con niveles bajos de expresión y generalmente de alto grado; HER2-positivo que tiene gran expresión de genes ErbB2 (4,5).

Estudios que utilizan la técnica de microarrays han mostrado mayores diferencias dentro de estas clases moleculares. Por ejemplo, los tumores de la clase Luminal expresan grandes cantidades de citoqueratinas luminales y marcadores genéticos de células epiteliales

luminales del tejido mamario normal; mientras que tumores de la clase Basal-like no sobreexpresan genes que tipifican células mioepiteliales del tejido normal (5,11). Todo esto ha llevado a la hipótesis que las diferentes clases moleculares de cáncer de mama se originarían en tipos celulares diferentes (5).

Todas estas técnicas para determinar el perfil de expresión genética se están empleando con la finalidad de desarrollar pruebas genómicas que puedan brindar mayor información pronóstica en términos de sobrevida, que la información clínica e histopatológica empleada en la actualidad (12,13), e incluso la posibilidad de evaluar la respuesta a los tratamientos (14,15).

Sin embargo, estas técnicas de microarrays son muy complejas, costosas y no se encuentran aún disponibles en la práctica clínica en nuestro medio. Por tal motivo se ha intentado aproximar estos subtipos moleculares de cáncer de mama, con diversas combinaciones de marcadores de inmunohistoquímica que sí forman parte de la práctica diaria, como son los Receptores de Estrogénos (RE), Receptores de Progesterona (RP), y HER-2, aunque aún no existe consenso (16,17,18,19).

En dichos estudios, tanto europeos como norteamericanos, se ha demostrado que existe una correspondencia bastante razonable entre las mencionadas clases moleculares y las diferentes combinaciones de marcadores de inmunohistoquímica, así como con marcadores de proliferación y grado histológico (5).

El presente estudio pretende valorar en nuestra población, si las diferentes combinaciones del estado hormonal y del estado del HER-2, evaluados mediante técnicas de inmunohistoquímica, son diferentes unas de otras y si cada subtipo tiene implicancia como factores pronósticos tanto en la sobrevida global y en la sobrevida libre de enfermedad, en pacientes con carcinoma infiltrante de mama en estadios tempranos y en enfermedad localmente avanzada.

2. PACIENTES Y MÉTODOS

En el presente estudio, se recopilaron los datos de los registros de las historias clínicas de todas las pacientes mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama, diagnosticadas entre el 1 de enero del 2003 hasta el 31 diciembre del 2005, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la ciudad de Lima – Perú.

Para los análisis descriptivos de la población de pacientes, se incluyeron todas las pacientes diagnosticadas y tratadas en la institución, con enfermedad temprana, así como todas aquellas con enfermedad localmente avanzada irresecable y con enfermedad metastásica.

Para los análisis de sobrevidas, las pacientes fueron agrupadas en dos grandes grupos:

- Un primer grupo de pacientes con enfermedad temprana, que fueron operadas en primera intención.

- Un segundo grupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable, que recibieron tratamiento con quimioterapia con/sin radioterapia preoperatoria.

Para los análisis de sobrevidas de pacientes, no se incluyeron las pacientes con enfermedad metastásica al debut por ser escaso el número de pacientes en dicha población.

Se excluyeron para los análisis de sobrevividas:

- Pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.
- Pacientes que no recibieron tratamiento estándar tanto quirúrgico, como de quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia, según las guías de manejo estándar.
- Pacientes con informes anatomopatológicos que no detallen los marcadores de inmunohistoquímica para RE (Receptor de Estrógeno), RP (Receptor de Progesterona) y HER-2.
- Pacientes que recibieron algún tipo de terapia biológica anti-HER2.
- Historias clínicas sin datos completos de seguimiento.

En todas las pacientes incluidas en el estudio, se recopiló de los registros de las historias clínicas, datos clínicos y anatomopatológicos como edad, antecedentes familiares, estadio clínico y patológico según el TNM, tipo histológico, grado histológico, embolia tumoral linfática, estatus del RE, del RP y del HER2.

Teniendo en cuenta los marcadores de inmunohistoquímica, las pacientes fueron clasificadas en 4 subtipos de cáncer de mama de la siguiente manera (Tabla 1)

Tabla 1. Subtipos de Cáncer de Mama

SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA	
LUMINAL A	RE (+) y/o RP(+), HER2(-)
LUMINAL B	RE(+) y/o RP(+), HER2(+)
HER-2	RE(-), RP(-), HER2(+)
TRIPLE NEGATIVO	RE(-), RP(-), HER2(-)

En el presente estudio se consideró que un resultado de Receptor de Estrógeno (RE) y Receptor de Progesterona (RP) eran negativos, si dichos receptores se expresaban en menos del 10% de las células neoplásicas.

Se consideró que un tumor era HER2-negativo si presentaba una tinción con score de 0 a 1+; mientras que una tinción intensa con score 3+ se consideraba HER2-positivo. En caso de un score 2+, se requería la positividad del análisis FISH, para considerar la prueba como positiva.

Dentro de los análisis de sobrevida, se evaluó la Sobrevida Global (SG), que correspondía al periodo comprendido entre la fecha del diagnóstico anatomopatológico y la fecha de muerte por cualquier causa, o la fecha del último control registrado en la historia clínica.

La Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE), correspondió al periodo comprendido entre la fecha del tratamiento quirúrgico del tumor primario con intención curativa y la fecha de recaída de la enfermedad tanto local, regional, en la mama contralateral o a distancia.

Para el grupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable, se empleó además el término Sobrevida Libre de Eventos (SLEV), que era el periodo comprendido entre la fecha del diagnóstico anatomopatológico y la fecha de ocurrencia de algún evento; considerándose un evento tanto la recaída de la enfermedad como la progresión de la misma durante el tratamiento preoperatorio, que impidiese la realización de la cirugía.

Análisis estadístico

Para evaluar las diferencias tanto en variables clínicas y anátomo-patológicas como edad, estadio clínico y patológico según el TNM, grado histológico, embolia tumoral linfática, entre los diferentes subtipos de cáncer de mama, se empleó el análisis de varianza ANOVA o la prueba de Chi-cuadrado según el tipo de variable evaluada. La significancia estadística fue determinada con una $p < 0.05$.

Los análisis de sobrevidas tanto libre de enfermedad, libre de eventos, como sobrevida global, se efectuaron con un seguimiento hasta Diciembre del 2009. La prueba Log-rank fue empleada para evaluar la significancia estadística de las diferencias encontradas entre los diferentes subtipos. Las curvas de sobrevidas se calcularon utilizando el método Kaplan-Meier. La sobrevida de cada subtipo fue comparada con el subtipo Luminal A que era considerada la de mejor pronóstico, empleando comparaciones de pares (Pairwise Comparison). La significancia estadística fue determinada con una $p < 0.05$.

Todos los análisis estadísticos de este estudio fueron efectuados con el soporte estadístico electrónico SPSS versión 16.0.

3. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2003 y el 31 de diciembre del 2005, se registraron 639 pacientes diagnosticadas y tratadas por cáncer de mama en nuestra institución. De ellas, 416 (65.11%) pacientes fueron diagnosticadas con enfermedad temprana operadas en primera intención. 198 pacientes (30.98%) debutaron con enfermedad localmente avanzada recibiendo tratamiento preoperatorio. Y finalmente, 25 pacientes (3.91%) presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

De estos 639 pacientes, 414 (64.8%) fueron del subtipo de cáncer de mama Luminal A; 48 pacientes (7.5%) fueron del subtipo Luminal B; 54 pacientes (8.5%) son del subtipo HER2 y 123 pacientes (19.2%) pertenecen al subtipo de Triple Negativo.

La distribución de las pacientes según los subtipos de cáncer de mama y tipo de enfermedad al momento del diagnóstico, se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de pacientes según subtipo de cáncer de mama y presentación de la enfermedad al diagnóstico

SUBTIPO	Enfermedad Temprana	Enfermedad Localmente Avanzada	Enfermedad Metastásica	TOTAL
LUMINAL A	277 (66.91%)	121 (29.23%)	16 (3.86%)	414 (64.8%)
LUMINAL B	24 (50.0%)	22 (45.83%)	2 (4.17%)	48 (7.5%)
HER-2	40 (74.07%)	11 (20.37%)	3 (5.56%)	54 (8.5%)
TRIPLE NEGATIVO	75 (60.98%)	44 (35.77%)	4 (3.25%)	123 (19.2%)
TOTAL	416 (65.11%)	198 (30.98%)	25 (3.91%)	639 (100%)

Se evaluaron los diferentes datos clínicos y anatomopatológicos de las 639 pacientes en general, y dicha distribución de datos se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Distribución de características clínicas y anátomo-patológicas en pacientes con cáncer de mama según subtipos.

	TOTAL (%) N=639	LUMINAL A (%) n=414	LUMINAL B (%) n=48	HER-2 (%) n=54	TRIPLE NEGATIVO (%) n=123	p
<i>Edad media</i> (meses)	56.52	57.39	57.11	53.63	56.02	0.038
<i>T (TNM)</i>						0.040
T1	179 (28.6)	126 (31.0)	6 (12.8)	14 (26.9)	33 (27.3)	
T2	232 (37.1)	147 (36.2)	18 (38.3)	26 (50.0)	41 (33.9)	
T3	162 (25.9)	101 (24.9)	20 (42.6)	7 (13.5)	34 (28.1)	
T4	53 (8.5)	32 (7.9)	3 (6.4)	5 (9.6)	13 (10.7)	
N/A	13	-	-	-	-	
T1-T2	411 (65.7)	273 (67.2)	24 (51.1)	40 (76.9)	74 (65.7)	0.031
T3-T4	215 (34.3)	133 (32.8)	23 (48.9)	12 (23.1)	47 (38.8)	
N/A	13					
<i>N (TNM)</i>						0.768
N0	248 (41.1)	162 (41.5)	16 (35.6)	23 (45.1)	47 (40.2)	
N1	238 (39.5)	159 (40.8)	19 (42.2)	17 (33.3)	43 (36.8)	
N2	68 (11.3)	39 (10.0)	8 (17.8)	6 (11.8)	15 (12.8)	
N3	49 (8.1)	30 (7.7)	2 (4.4)	5 (9.8)	12 (10.3)	
N/A	36	-	-	-	-	
<i>M (TNM)</i>						0.90
M0	610 (96.1)	396 (96.1)	45 (95.7)	50 (94.3)	119 (96.7)	
M1	25 (3.9)	16 (3.9)	2 (4.3)	3 (5.7)	4 (3.3)	

<i>Estadio (AJCC)</i>						0.199
I	105 (16.9)	69 (17.2)	5 (10.6)	7 (13.2)	24 (20.0)	
II	240 (38.6)	165 (41.0)	15 (31.9)	25 (47.2)	35 (29.2)	
III	252 (40.5)	152 (37.8)	25 (53.2)	18 (34.0)	57 (47.5)	
IV	25 (4.0)	16 (4.0)	2 (4.3)	3 (5.7)	4 (3.3)	
<i>Enfermedad</i>						0.118
Temprano	416 (65.11)	276 (67.0)	24 (51.1)	40 (75.5)	75 (61.0)	
Loc. avanzado	198 (30.98)	120 (29.1)	21 (44.7)	10 (18.9)	44 (35.8)	
Metastásico	25 (3.91)	16 (3.9)	2 (4.3)	3 (5.7)	4 (3.3)	
<i>Grado Histol.</i>						<0.001
1						
2	49 (9.4)	39 (11.7)	0 (0.0)	1 (2.2)	9 (8.7)	
3	286 (54.6)	205 (61.6)	24 (58.5)	16 (34.8)	41 (39.4)	
N/A	189 (36.1)	89 (26.7)	17 (41.5)	29 (63.0)	54 (51.9)	
	115	-	-	-	-	
<i>Grado Histol.</i>						<0.001
1-2	335 (63.9)	244 (73.3)	24 (58.5)	17 (37.0)	50 (48.1)	
3	189 (36.1)	89 (26.9)	17 (41.5)	29 (63.0)	54 (51.9)	
N/A	115	-	-	-	-	

Solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subtipos de cáncer de mama con lo que respecta a edad media, tamaño del tumor (T) según el TNM y el grado histológico.

ANÁLISIS DE SOBREVIVAS

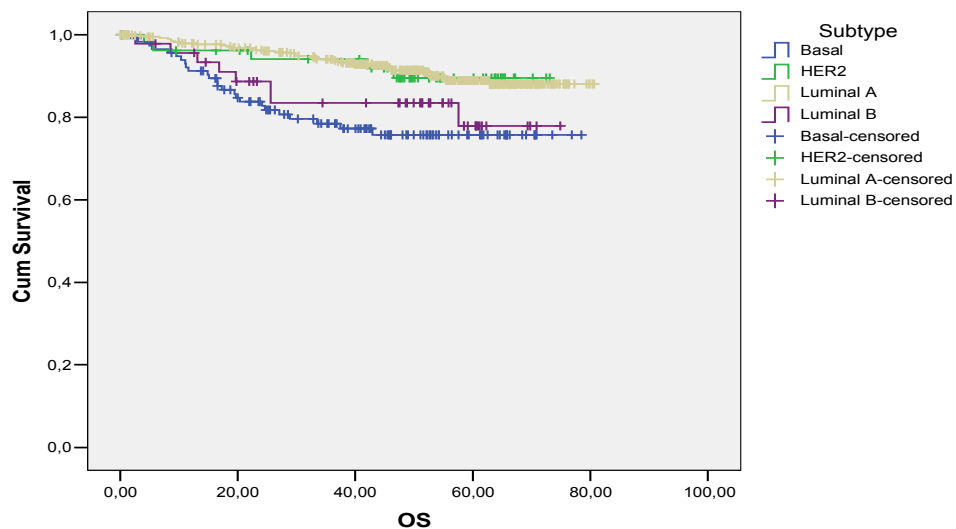
La Sobrevida Global (OS) media fue calculada para 619 pacientes en general, que contaban con datos completos de seguimiento registrados en las historias clínicas. Se comparó la sobrevida de los diferentes subtipos de cáncer de mama con el subtipo Luminal

A, que era considerado como el subtipo de mejor pronóstico. En este análisis, se encontró diferencias estadísticamente significativas entre la sobrevida global media de los subtipos Luminal B ($p=0,05$) y Triple Negativo ($p<0,0001$) en comparación con el subtipo Luminal A. Con el subtipo HER-2, igualmente la sobrevida global fue menor que la sobrevida global en el subtipo Luminal A, pero dicha diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 4 y Figura 1).

Tabla 4. OS de pacientes según subtipo de cáncer de mama.

SUBTIPO	N	No Muertes (%)	OS media (meses)	p
LUMINAL A	402	36 (9.0%)	75.10	-
LUMINAL B	46	8 (17.4%)	64.27	0.05
HER-2	53	5 (9.4%)	68.07	0.955
TRIPLE NEGATIVO	118	25 (21.2)	63.98	<0.0001
TOTAL	619	74 (12.0%)	72.79	-

Figura 1. Curvas de Kaplan Meier para la Sobrevida Global según subtipos de cáncer de mama.



Enfermedad Temprana

Del total de 416 pacientes con cáncer de mama con enfermedad temprana, 390 pacientes fueron incluidos en el análisis de la Sobrevida Libre de Enfermedad (DFS). Cada una de las sobrevidas de los subtipos se comparó con el subtipo Luminal A, catalogado como el de mejor pronóstico. Se encontró que sólo las pacientes con el Subtipo Triple Negativo presentaban una Sobrevida Libre de Enfermedad significativamente menor que el subtipo Luminal A (61.9 meses vs 71.6 meses $p=0.01$); mientras que no se encontraron diferencias significativas con los subtipos Luminal B y HER2 (Tabla 5).

Tabla 5. DFS de pacientes con enfermedad temprana según subtipo de cáncer de mama.

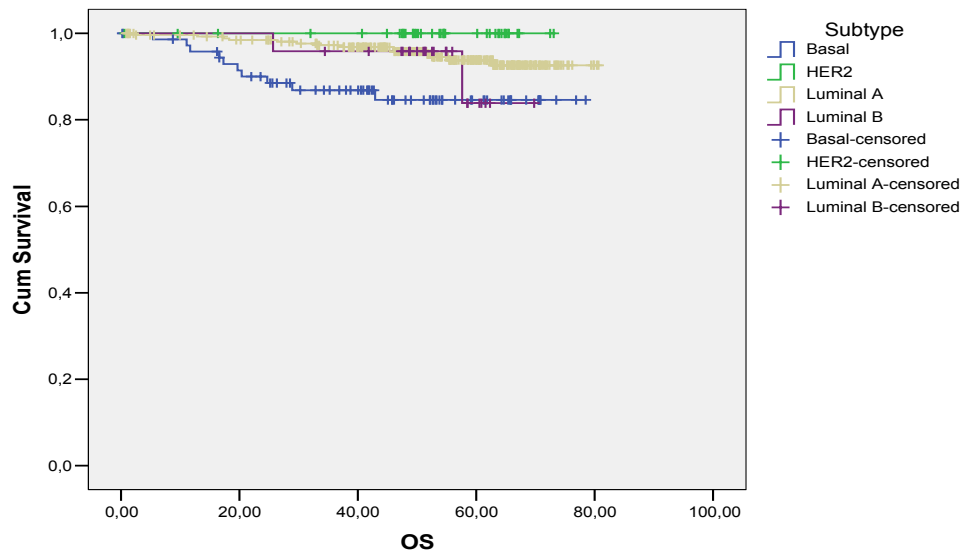
SUBTIPO	N	No Recaídas (%)	DFS media (meses)	P
LUMINAL A	258	39 (15.1%)	71.6	-
LUMINAL B	24	5 (20.8%)	60.5	0.45
HER-2	39	9 (23.1%)	63.2	0.25
TRIPLE NEGATIVO	69	18 (26.1%)	61.9	0.01
TOTAL	390	71 (18.2%)	69.7	-

409 pacientes fueron incluidos en el análisis de Sobrevida Global (OS), comparándose cada uno de los subtipos de cáncer de mama con el subtipo Luminal A de mejor pronóstico. Igualmente se encontró que solamente el subtipo Triple negativo presentó una sobrevida global media significativa menor (63.7 meses vs. 72.3 meses $p=0.004$) (Tabla 6, Figura 2).

Tabla 6. OS de pacientes con enfermedad temprana según subtipo de cáncer de mama.

SUBTIPO	N	No Muertes (%)	OS media (meses)	P
LUMINAL A	271	14 (5.2)	72.3	-
LUMINAL B	24	2 (8.3)	67.6	0.504
HER-2	40	0 (0.0)	N/A	-
TRIPLE NEGATIVO	74	10 (13.5)	63.7	0.004
TOTAL	409	26		

Figura 2. Curvas de Kaplan Meier para la Sobrevida Global según subtipos de cáncer de mama con enfermedad temprana.



Enfermedad Localmente Avanzada

De los 198 pacientes con enfermedad localmente avanzada, 121 (61.11%) fueron del subtipo luminal A; 22 (11.11%) del subtipo Luminal B; 11 (5.56%) del subtipo HER-2; y 44 (22.22%) del subtipo Triple Negativo. Se pudo observar que un mayor porcentaje de pacientes del Subtipo Triple Negativo (27.27%) progresaron durante el tratamiento neoadyuvante; mientras que esta situación no se presentó en ningún paciente del subtipo HER-2 (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución de pacientes con enfermedad localmente avanzada que presentaron progresión durante tratamiento preoperatorio, según subtipos.

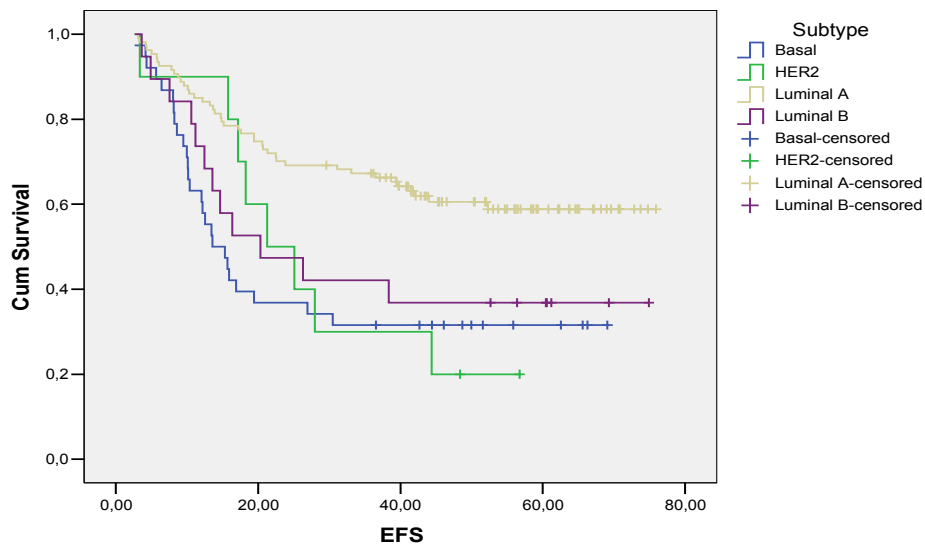
SUBTIPO	N (%)	RT (%)	Progresión durante neoadyuvancia (%)
LUMINAL A	121 (61.11)	42.97%	12.39%
LUMINAL B	22 (11.11)	31.82%	18.18%
HER-2	11 (5.56)	27.27%	0%
TRIPLE NEGATIVO	44 (22.22)	38.64%	27.27%

174 fueron incluidos en el análisis de Sobrevida libre de Eventos, en el cual se definía como evento a la recaída de la enfermedad luego de la cirugía, progresión de la enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante o muerte por cualquier causa, lo que ocurriese primero. Al compararse la sobrevida de los diferentes subtipos de cáncer de mama con el subtipo Luminal A, se encontró una Sobrevida Libre de Eventos significativamente menor para cada uno de los diferentes subtipos (Tabla 8, Figura 3).

Tabla 8. EFS de pacientes con enfermedad localmente avanzada según subtipos de cáncer de mama.

SUBTIPO	N	No Eventos (%)	EFS media (meses)	p
LUMINAL A	107	42 (39.3)	52.782	-
LUMINAL B	19	12 (63.2)	37.065	0.032
HER-2	10	8 (80.0)	28.670	0.019
TRIPLE NEGATIVO	38	26 (68.4)	29.989	<0.0001
TOTAL	174	88 (50.6)	45.417	-

Figura 3. Curvas de Kaplan Meier para la Sobrevida Libre de Eventos (EFS) según subtipos de cáncer de mama con enfermedad localmente avanzada.

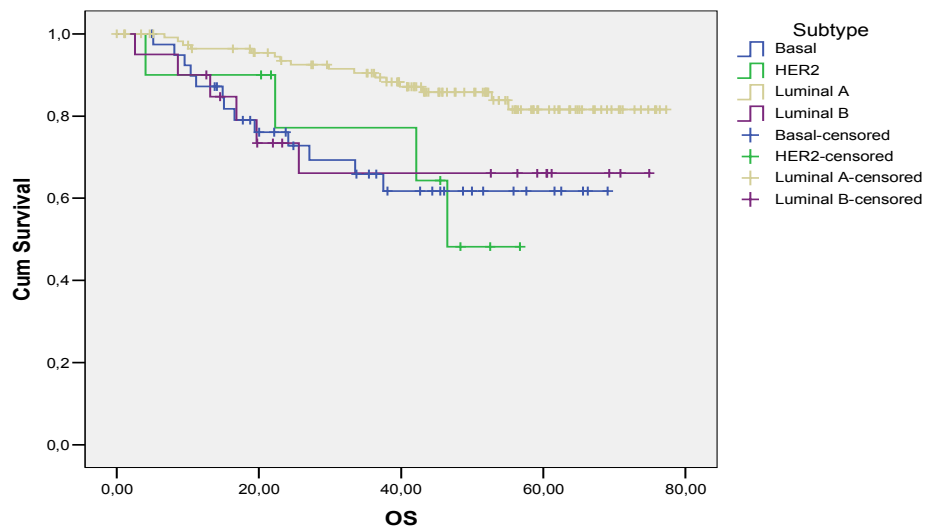


Se incluyeron 186 pacientes para el análisis de Sobrevida Global (OS) media. Igualmente, se encontró que la sobrevida global media de los pacientes de los diferentes subtipos de cáncer de mama era significativamente menor que la sobrevida del subtipo Luminal A (Tabla 9, Figura 4).

Tabla 9. OS de pacientes con enfermedad localmente avanzada según subtipos de cáncer de mama.

SUBTIPO	N	No Muertes (%)	OS media (meses)	p
LUMINAL A	106	16 (13.8)	68.97	-
LUMINAL B	20	6 (30.0)	54.69	0.033
HER-2	10	4 (40.0)	43.52	0.016
TRIPLE NEGATIVO	40	13 (32.5)	50.05	0.001
TOTAL	186	39 (20.96)	63.85	-

Figura 4. Curvas de Kaplan Meier para la Sobrevida Global (OS) según subtipos de cáncer de mama con enfermedad localmente avanzada.



4. DISCUSIÓN

Este estudio pretende evaluar el comportamiento clínico de las pacientes con cáncer de mama según los diferentes subtipos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, de la ciudad de Lima – Perú.

Como se mencionó anteriormente el cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea con diferentes subtipos los cuales han sido evaluados en diferentes plataformas genéticas. No obstante dicha tecnología es aún experimental y no se encuentra disponible en la práctica clínica diaria. Por dicho motivo diferentes estudios en diferentes poblaciones han tratado de aproximar dichos subtipos empleando marcadores de inmunohistoquímica, los cuales sí forman parte de nuestro arsenal diagnóstico.

Aunque los análisis con inmunohistoquímica no brindan mucha información sobre la biología del tumor como lo hacen los estudios genéticos, éstos se están empleando con mayor frecuencia como sustituto de los perfiles genéticos – moleculares, debido a que permiten la clasificación de los tumores con menores costos y no requieren muestras de tejido en fresco (20).

Los estudios poblacionales son poco frecuentes. Se debe resaltar que la mayoría de los estudios previos han sido retrospectivos y los análisis con inmunohistoquímica que se efectuaron, se realizaron en tejido que fue recuperado de los diferentes archivos. Son pocos los estudios que evalúan la totalidad de una población específica y que obtienen información

de los reportes de inmunohistoquímica realizados como rutina, lo cual es similar a la metodología empleada en nuestro estudio (18,21,22,23,24).

Importante para resaltar en nuestro estudio es que se incluyó la totalidad de pacientes diagnosticadas y tratadas en nuestra institución, lo que representó la realidad exacta de la epidemiología del cáncer de mama en nuestro hospital, con una cantidad significativa de pacientes. No obstante, se debe hacer hincapié que como el Hospital E. Rebagliati Martins es un centro de referencia nacional, la población es bastante diversa con orígenes geográficos variados, siendo principalmente, de la misma ciudad de Lima así como del sur y oriente del país. También es importante resaltar que en la totalidad de las pacientes se encontró el status del RE, RP y HER-2 en los informes anatomopatológicos, estudios que fueron realizados en la institución por los mismos patólogos lo cual garantiza la reproducibilidad de los resultados.

Lo primero que se debe resaltar en nuestro estudio es una elevada incidencia de pacientes del subtipo Triple Negativo, los cuales constituyeron el 19.2% de todas las pacientes. Con respecto a otros estudios poblacionales éste porcentaje es mayor que el reportado por Spitale et al. con 7.4% (18); Bauer et al. con 12.5% (22); y Yang et al. con 8.0% (24).

Diversas características tanto clínicas como patológicas fueron evaluadas para encontrar diferencias significativas entre los diferentes subtipos de cáncer de mama. Sólo la edad media, el tamaño tumoral según el TNM y el grado histológico mostraron diferencias significativas entre los diferentes subtipos. Con respecto a la distribución por edades, el

subtipo HER-2 presentó una edad media significativamente menor, seguido del subtipo Triple Negativo (53.63 meses y 56.02 meses; $p=0.038$). En otros estudios poblacionales, el subtipo Triple Negativo fue el de menor edad como en el estudio de Spitale en Suiza con 58 años (18), Bauer en California con 54 años (22) y Yang en Polonia con 53.7 años (24).

Con respecto al tamaño tumoral según el TNM, los subtipos Luminal B y Triple Negativo mostraron un mayor porcentaje de tumores primarios que se presentaron al diagnóstico como T3 ó T4 (48.9% y 38.8% respectivamente; $p=0.031$). Es interesante hacer notar que en nuestra población las pacientes del subtipo HER-2 fueron diagnosticadas con tumores T1 y T2 más frecuentemente. En cuanto al compromiso ganglionar y la presencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico, no se encontraron diferencias significativas en los diferentes subtipos de cáncer de mama. Igualmente no se encontró diferencias en cuanto al estadio clínico según AJCC. Resultados similares se reportaron en los estudios de Spitale en Suiza (18), Carey en Carolina del Norte (23) y de Bauer en California (22), en los cuales se demostró que los subtipos Triple Negativo y HER-2 debutaron con tumores primarios de mayor tamaño, sin encontrarse igualmente diferencias significativas con respecto al compromiso ganglionar y metástasis a distancia.

Como se ha reportado en varios estudios previos, el grado histológico se encuentra significativamente asociado con los subtipos moleculares de cáncer de mama; y en nuestro estudio también se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p<0.001$). Carcinomas bien/moderadamente diferenciados, G1 y G2, se encontraron predominantemente en tumores del subtipo Luminal A (73.3%); mientras que los subtipos

HER-2 y Triple Negativo presentaron un mayor porcentaje de tumores pobremente diferenciados G3 (63.0% y 51.9% respectivamente). En el estudio de Spitale en Suiza (18), Bauer en California (22), Carey en Carolina del Norte (23), y Yang en Polonia (24), el subtipo Triple Negativo fue el que presentó un mayor porcentaje de tumores pobremente diferenciado (75.9%, 82%, 71.1% y 72% respectivamente), con porcentajes inclusive mucho mayores que lo reportado en nuestro estudio.

En el análisis de sobrevida global de toda la cohorte de pacientes se pudo determinar diferencias significativas entre los diferentes subtipos, siendo el subtipo Triple Negativo el que presentó la menor sobrevida global con 63.98 meses, siendo estadísticamente menor comparado con el subtipo Luminal A ($p < 0.0001$); seguido del subtipo Luminal B con 64.27 meses ($p = 0.05$). El subtipo HER-2 presentó una sobrevida global media de 68.07 meses la cual fue menor que la del subtipo Luminal A, aunque no estadísticamente significativa.

Al evaluar los otros estudios poblacionales revisados, se encontró igualmente que el subtipo Triple Negativo fue el subtipo con menor sobrevida global media, así como el subtipo HER-2 especialmente en aquellas no tratadas con trastuzumab, inclusive con seguimientos cortos como en el estudio de Spitale (18).

Al hacer la división de las pacientes con cáncer de mama en pacientes que se diagnosticaron con enfermedad temprana y localmente avanzada se encontraron resultados interesantes. En enfermedad temprana los subtipos Luminal B, HER-2 y Triple Negativo presentaron sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad menor que el subtipo Luminal

A, pero solamente con el subtipo Triple Negativo, las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0.01$).

En cambio, en el grupo de pacientes con enfermedad localmente avanzado todos los subtipos Luminal B, HER-2 y Triple Negativo mostraron sobrevidas libre de enfermedad, sobrevida libre de eventos y sobrevida global significativamente menor comparados con el subtipo Luminal A.

Nuestro estudio demuestra diferencias entre los diferentes subtipos de cáncer de mama, clasificados empleando marcadores de inmunohistoquímica de uso rutinario. Además, claramente se distingue al subtipo Triple Negativo como frecuente en nuestra población, con mal pronóstico, que presenta menor sobrevida libre de enfermedad y menor sobrevida global comparado con los otros subtipos, lo cual sugiere que debe ser reconocido como una entidad diferente y hace necesaria investigar en el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas dirigidas a esta población.

5. CONCLUSIONES

- En nuestra población el subtipo Luminal A es el más frecuente, seguido del subtipo Triple Negativo.
- Existen diferencias clínicas y anátomo-patológicas entre los subtipos de cáncer de mama como son la edad media, el tamaño del tumor primario (T) y el grado histológico.
- El subtipo Triple Negativo presenta la menor sobrevida libre de enfermedad y menor sobrevida global.
- Con respecto a pacientes con cáncer de mama con enfermedad temprana, el subtipo Triple Negativo presentó la menor sobrevida libre de enfermedad y la menor sobrevida global, lo cual fue estadísticamente significativo.
- Con respecto a pacientes con enfermedad localmente avanzada, los subtipos HER2 y Triple Negativo presentaron sobrevidas libre de enfermedad, libre de eventos y sobrevida global significativamente menores.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58:71-96.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
3. Goldhirsch A, Glick J, Gelber R, Coates A, Thürlimann B, Senn H, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16:1569–1583.
4. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans F. Molecular Classification of Breast Cancer: Limitations and Potential. *The Oncologist* 2006; 11:868–877.
5. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:790-800.
6. Brenton J, Carey L, Ahmed AA, Caldas C. Molecular Classification and Molecular Forecasting of Breast Cancer: Ready for Clinical Application?. *J Clin Oncol* 2005; 23:7350-7360.
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-52.
8. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:10869-74.

9. 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 U S A* 2003;100:10393-8.
10. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7:96.
11. Rakha E, El-Sayed M, Green A, et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol* 2007; 25:4772-8.
12. Van de Vijver M, He Y, Van't Veer L, Dai H, Hart A. A Gene-Expression signature as a predictor of survival in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1999-2009.
13. Fan C, Oh D, Wessels L, Weigelt B, Nuyten D, et al. Concordance among gene-expression based predictors for breast cancer. *N Eng J Med* 2006; 355:560-569.
14. Conforti R, Boulet T, Tomasic G, Taranchon E, Arriagada R et al. Breast cancer molecular subclassification and estrogen receptor expression to predict efficacy of adjuvant anthracyclines-based chemotherapy: a biomarker study from two randomized trials. *Ann Oncol* 2007; 18:1477–1483.
15. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-85.
16. 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; 10:5367–5374.
17. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004; 203:661–671.

18. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. 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 - 635.
19. Nguyen P, Taghian A, Katz M, Niemierko A, Abi Raad R, et al. Breast Cancer Subtype Approximated by Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER-2 Is Associated With Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:1-6.
20. Tang P, Wang J, Bourne P. Molecular classifications of breast carcinoma with similar terminology and different definitions: are they the same? *Hum Pathol* 2008; 39(4): 506-513.
21. Millikan RC, Newman B, Tse CK et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(1): 123-139
22. Bauer KR, Brown M, Cress RD et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007; 109(9): 1721-1728.
23. Carey L, Perou C, Livasy C, et al. Race, Breast Cancer Subtypes and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295(21): 2492-2502.
24. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 17(3): 439-443.