

"The Doctor and His Patient". Jan Steen.



## Patrones clínicos de los tumores de mama de acuerdo a su fenotipo en la población peruana

Henry L. Gómez<sup>1</sup>, Joseph A. Pinto<sup>1</sup>, Juan F. Suazo<sup>1</sup>, Wilder R. Cruz<sup>1</sup>, Carlos E. Vigil<sup>2</sup>, Franco R. Doimi<sup>3</sup>, Carlos Vallejos<sup>1</sup>.

### RESUMEN

**Introducción:** La clasificación de los tumores de mama estuvo basada en características histológicas, mientras que variables clinicopatológicas eran usadas como factores predictivos del curso clínico de la enfermedad. Los estudios de los perfiles genéticos consiguieron una clasificación molecular mucho más exacta. El objetivo de este estudio fue evaluar los patrones clínicos y de recurrencia de los tumores de mama de acuerdo a su fenotipo determinado por inmunohistoquímica.

**Material y métodos:** Evaluamos un cohorte de 1044 pacientes diagnosticados con cáncer de mama operable entre los años 2000-2002 diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Enferme-

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

<sup>2</sup> Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

<sup>3</sup> Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

dades Neoplásicas. Los fenotipos fueron caracterizado por inmunohistoquímica en [RE+ y/o RP+, HER2+], triple negativo [RE-, RP-, HER2-] y HER2+ [HER2+, sin importar el estado de los receptores hormonales]. Se evaluó la significancia pronóstica del fenotipo.

**Resultados:** En nuestros casos, el 519 (49.7%) presentaron tumores [RE+ y/o RP+, HER2-], 212 (20.3%) presentaron tumores triple negativo y 313 (30.0%) presentaron tumores HER2+. El 23.2% (242) de los casos presentaron recurrencia local o a distancia y el 22.5% (235) fallecieron. El fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2+] mostró una frecuencia más elevada de metástasis ósea (38.9%), seguido del fenotipo HER2 (27.2%) y triple negativo (23.6%). El fenotipo triple negativo mostró una baja tendencia a producir metástasis hepática (1.8%) comparado con [RE+ y/o RP+, HER2+] y HER2+ (21.1% y 19.6%, respectivamente). Se encontraron diferencias entre fenotipos en la sobrevida libre de enfermedad ( $P=0.001$ ) y sobrevida global ( $P=0.005$ ) los riesgos relativos de recurrencia y muerte fueron tiempo-dependientes.

**Conclusiones:** El fenotipo triple negativo y HER2+ se comportan como tumores altamente agresivos. La determinación del fenotipo por inmunohistoquímica es una excelente herramienta del pronóstico del curso de la enfermedad.

## ABSTRACT

**Introduction:** The classification of breast tumors was based on histologic features, while clinicopathologic variables were used as predictors of clinical course of the disease. Studies of genetic profiles obtained a more accurate molecular classification. The objective of this study was to evaluate the clinical patterns and recurrence of breast tumors according to their phenotype determined by immunohistochemistry.

**Material and methods:** We evaluated a cohort of 1044 patients diagnosed with operable breast cancer diagnosed between 2000-2002 and treated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. The phenotypes were characterized by immunohistochemistry in [ER + and / or PR +, HER2 +], triple negative [ER-, PR-, HER2-] and HER2 + [HER2 +, regardless of the status of hormone receptors]. We assessed significant prognostic phenotype.

**Results:** In our cases, 519 (49.7%) had tumors [ER + and / or PR +, HER2-], 212 (20.3%) had triple-negative tumors and 313 (30.0%) had HER2 + tumors. 23.2% (242) of cases had local or distant recurrence and 22.5% (235) died. The phenotype [ER + and / or PR +, HER2 +] showed a higher frequency of bone metastasis (38.9%), followed by HER2 phenotype (27.2%) and triple negative (23.6%). The triple negative phenotype showed a low tendency to produce liver metastases (1.8%) compared with [ER + and / or PR +, HER2 +] and HER2 + (21.1% and 19.6%, respectively). Differences were found between phenotypes in disease-free survival ( $P = 0.001$ ) and overall survival ( $P = 0.005$ ) relative risks of recurrence and death were time-dependent.

**Conclusions:** Triple negative phenotype and HER2 + tumors behave as highly aggressive. The determination of the phenotype by immunohistochemistry is an excellent tool for predicting the course of the disease.

## INTRODUCCIÓN

Durante décadas la clasificación de los tumores de mama estuvo basada en las características histológicas y varios factores clínicos como: edad al diagnóstico, estado menopáusico, tamaño del tumor, grado histológico, expresión de receptores hormonales y HER2 han sido usados como variables de pronóstico del curso clínico (Sotiriou y Piccart, 2007).

Los adelantos en la tecnología para evaluar el RNA mensajero con el objetivo de estudiar la expresión genética, condujo a Perou *et al.*, (2000) y posteriormente a Sorlie *et al.*, (2004) a identificar diferentes subtipos de tumores de mama que compartían características moleculares con comportamiento clínico similar. Estudios más profundos llegaron a establecer 4 grandes subtipos moleculares de cáncer de mama, los tipos luminal A, luminal B, HER2 y subtipo basal; los mismos que a pesar de haberse construidos con complejos algoritmos moleculares, eran capaces de ser identificados por inmunohistoquímica basado en la expresión del Receptor de Estrógeno, Progesterona, Citokeratina 5/6, EGFR, Ki-67 y HER2 (Carey *et al.*, 2006; Spitale *et al.*, 2009).

En la actualidad, muchos estudios apoyan la categorización de subtipos moleculares mediante el empleo de marcadores de inmunohistoquímica, técnica que tiene la ventaja de ser barata y de fácil acceso, a comparación de la evaluación de perfiles genéticos que emplean cDNA microarrays, que solo pueden ser ejecutados en laboratorios sofisticados. Un estudio realizado por de Ronde *et al.* (2010) describió que existe una alta concordancia entre la caracterización por subtipos moleculares y fenotipo por inmunohistoquímica. La equivalencia entre la inmunohistoquímica y los perfiles moleculares tiene un gran impacto en la práctica clínica diaria, ya que la determinación de marcadores es rápida, barata, y ampliamente disponible. Existen numerosos estudios que describen un comportamiento clínico similar en cada uno de estos fenotipos (Nguyen *et al.*, 2008; Onitilo *et al.*, 2009; Zhao *et al.*, 2009, Huber *et al.*, 2009, Wiechmann *et al.*, 2009).

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar los patrones clínicos y de recurrencia de los tumores de mama de acuerdo a su fenotipo determinado por inmunohistoquímica. Para ello categorizamos los fenotipos en aquellos que solo expresaron los receptores hormonales [RE+ y/o RP-, HER2-], aquellos que fue-

ron triple negativo (receptores hormonales negativos y HER2 negativo), y aquellos que sin importar la expresión de receptores hormonales expresaron HER2 [HER2+]. A pesar de que algunos autores separan a los tumores HER2 positivos en aquellos que expresan o no receptores hormonales (HER2 "puro" vs Luminal B, respectivamente), en este estudio los incluimos como un solo grupo, ya que consideramos que HER2 es una variable independiente importante (Ross *et al.*, 1998; Ross *et al.*, 2003; Fritz *et al.*, 2005).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Este es un estudio retrospectivo. Analizamos una gran base de datos hospitalaria que incluyó pacientes con cáncer de mama diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2000 al 2002.

### Pacientes

De todos los pacientes incluidos, 1.044 pacientes tuvieron los criterios de elegibilidad. Se revisaron las historias clínicas para determinar las principales características clinicopatológicas de la enfermedad.

### Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con cáncer de mama cuyo diagnóstico y tratamiento se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, que tuvieron cirugía como tratamiento de inicio, seguimiento completo y material biológico disponible. Los criterios de exclusión incluyeron ausencia de material biológico, tratamiento incompleto y pérdida de seguimiento.

### Clasificación de los fenotipos

Se realizó un estudio de inmunohistoquímica para determinar la expresión del receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (RP) y HER2. Para evaluar la expresión del RE y RP, se consideró a un caso positivo, cuando en la muestra  $\geq 10\%$  de las células tumorales presentaron tinción. En caso del HER2 se realizó una cuantificación en cruces; se consideró un caso positivo cuando la muestra fue catalogada negativa o una cruz, y positiva cuando presentó una expresión de tres cruces (+++). Los fenotipos fueron categorizados de acuerdo a su estado de expresión de RE,

RP y HER2. El primer fenotipo correspondió a [RE+ y/o RP+, HER2-], el segundo a triple negativo [RE-, RP- y HER2-], y el tercero a HER2 + [HER2+, sin importar la expresión del RE o RP]

### Análisis estadístico

Se realizó una descripción de las principales variables clínico-patológicas. La asociación entre las variables clínico patológicas y el fenotipo fue realizado mediante el test de Chi-cuadrado con una significancia del 95%.

Realizamos el cálculo de la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida post recurrencia. La sobrevida global fue calculada desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de muerte o fecha de último seguimiento; la sobrevida libre de enfermedad fue calculada desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de recurrencia o último seguimiento. La sobrevida post recurrencia fue calculada desde el inicio de la recurrencia hasta la fecha de muerte o fecha de último seguimiento. Las diferencias entre las sobrevidas entre los grupos triple negativo versus no triple negativo fue realizado con el test de log Rank. Además se calcularon los riesgos relativos para los diferentes tiempos de sobrevida. En todas la pruebas se determinó la significancia estadística con  $P < 0.05$ .

## RESULTADOS

### Características clinicopatológicas

Se incluyeron 1.044 pacientes quienes reunieron los criterios de elegibilidad, de los cuales 519 (49.7%) presentaron tumores [RE+ y/o RP+, HER2-], 212 pacientes (20.3%) presentaron tumores triple negativo y 313 pacientes (30.0%) presentaron tumores HER2+. El 52.0% de las pacientes (543) tuvieron menos de 50 años al ser diagnosticadas con la enfermedad, el 39.7% (414) tuvieron entre 50 a 69 años y el 8.3% de los pacientes (87) tuvieron 70 años de edad o más. Los tumores HER2+ fueron los más frecuentes (55.0%) entre las mujeres menores a 50 años de edad al diagnóstico, mientras que el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] fue el más frecuente (11.6%) entre las mujeres de 70 años a más, encontrándose asociación significativa entre el grupo

etario y el fenotipo de cáncer de mama ( $P=0.006$ ). El 49.6% de los pacientes (518) fueron premenopáusicas y el 50.4% (526) fueron postmenopáusicas, no existió asociación significativa entre los fenotipos de cáncer de mama y el estado menopáusico ( $P=0.459$ ).

Con relación al estadio patológico, los tumores [RE+ y/o RP+, HER2-] se presentaron con más frecuencia (17.9%) entre las pacientes con estadio I. Asimismo, en el grupo de pacientes con estadio II el fenotipo triple negativo se presentó más frecuentemente (59.8%), mientras entre las pacientes en estadio III no se observaron grandes diferencias. No se observó asociación significativa entre el estadio patológico y el fenotipo tumoral ( $P=0.194$ ).

El tamaño tumoral se asoció significativamente con los fenotipos de cáncer de mama ( $P=0.002$ ), observándose que el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] se presentó con más frecuencia (30.8%) en tumores menores o iguales a 2 centímetros, mientras que se encontró una mayor presencia de tumores triple negativo (14.2%) mayores a 5 centímetros. En 59 casos no se pudo determinar el tamaño del tumor. Entre las pacientes con compromiso en los ganglios axilares el fenotipo triple negativo tuvo mayor frecuencia (55.7%), mientras que entre las pacientes sin compromiso axilar el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] se presentó con mayor frecuencia (55.7%); el compromiso axilar se asoció significativamente con el fenotipo de cáncer de mama ( $P=0.021$ ). El grado histológico se asoció significativamente al fenotipo ( $P < 0.001$ ). Entre las pacientes con tumores bien diferenciados el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] tuvo mayor frecuencia (19.9%), mientras que entre los tumores pobremente diferenciados se halló una alta frecuencia del fenotipo triple negativo (62.7%). Con relación a la invasión vascular o linfática, esta estuvo presente en el 47.7% (498) mientras que en el 52,3% (546) de los pacientes estuvo ausente, no encontrándose una asociación significativa.

Con respecto a la expresión de marcadores, el 62.5% de los casos (652) presentaron expresión del receptor de estrógeno, 48.5% (506) del receptor de progesterona y el 30.0% (313) presentaron expresión de HER2. Las características clinicopatológicas están descritas en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características de las pacientes con fenotipo triple negativo vs otros fenotipos de cáncer de mama, INEN (Lima, Perú) 2000 – 2002**

Variable	Total n=1044	[RE+ y/o RP+, HER2-] n=519 (49.7%)	Triple negativo n=212 (20.3%)	HER2+ n=313 (30.0%)	P (prueba chi-cuadrado)
<b>Edad n (%)</b>					
<50	543 (52.0%)	257 (49.5%)	114 (53.8%)	172 (55.0%)	0.006
50-69	414 (39.7%)	202 (38.9%)	87 (41.0%)	125 (39.9%)	
70	87 (8.3%)	60 (11.6%)	11 (5.2%)	16 (5.1%)	
<b>Estado menopáusico n (%)</b>					
Premenopáusica	518 (49.6%)	243 (46.8%)	110 (51.9%)	165 (52.7%)	0.196
Postmenopáusica	526 (50.4%)	276 (53.2%)	102 (48.1%)	148 (47.3%)	
<b>Estadio AJCC n (%)</b>					
Estadio I	163 (16.3%)	89 (17.9%)	27 (13.6%)	47 (15.5%)	0.194
Estadio II	526 (52.7%)	247 (49.8%)	119 (59.8%)	160 (52.8%)	
Estadio III	309 (31.0%)	160 (32.3%)	53 (26.6%)	96 (31.7%)	
Desconocido <sup>a</sup>	46	23	13	10	
<b>Tamaño tumoral n (%)</b>					
≤ 2.0 cm	264 (26.8%)	151 (30.8%)	42 (21.3%)	71 (23.9%)	0.002
2.0 – 5.0 cm	629 (63.9%)	309 (62.9%)	127 (64.5%)	193 (65.0%)	
> 5.0 cm	92 (9.3%)	31 (6.3%)	28 (14.2%)	33 (11.1%)	
Indeterminado <sup>a</sup>	59	28	15	16	
<b>Compromiso axilar n (%)</b>					
Positivo	497 (47.6%)	230 (44.3%)	118 (55.7%)	149 (47.6%)	0.021
Negativo	547 (52.4%)	289 (55.7%)	94 (44.3%)	164 (52.4%)	
<b>Grado histológico (Elston/Ellis) n (%)</b>					
Bien diferenciado	97 (11.0%)	83 (19.9%)	1 (0.6%)	13 (4.6%)	<0.001
Moderadamente diferenciado	468 (53.2%)	256 (61.2%)	65 (36.7%)	147 (51.6%)	
Pobremente diferenciado	315 (35.8%)	79 (18.9%)	111 (62.7%)	125 (43.9%)	
Indeterminado <sup>a</sup>	164	101	35	28	
<b>Invasión vascular o linfática</b>					
Positivo	498 (47.7%)	252 (48.6%)	86 (40.6%)	160 (51.1%)	0.051
Negativo	546 (52.3%)	267 (51.4%)	126 (59.4%)	153 (48.9%)	
<b>RE</b>					
Positivo	652 (62.5%)	500 (96.3%)	0 (0.0%)	152 (48.6%)	NA
Negativo	392 (37.5%)	19 (3.7%)	212 (100.0%)	161 (51.4%)	
<b>RP</b>					
Positivo	506 (48.5%)	388 (74.8%)	0 (0.0%)	118 (37.7%)	NA
Negativo	538 (51.5%)	131 (25.2%)	212 (100.0%)	195 (62.3%)	
<b>Her2</b>					
Positivo	313 (30.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	313 (100.0%)	NA
Negativo	731 (70.0%)	519 (100.0%)	212 (100.0%)	0 (0.0%)	

Abreviaciones:

DE: desviación estándar; RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico; NA: no aplicable; AJCC: American Joint Committee on Cancer.

<sup>a</sup> No considerado en el cálculo de porcentajes ni en la prueba chi-cuadrado.

**Tabla 2.** Lugar de la primera recurrencia en pacientes con fenotipo triple negativo comparado con los otros fenotipos

Sitio de recurrencia	Total n=242	[RE+ y/o RP+, HER2-] n=95 (39.3%)	Triple negativo n=55 (22.7%)	HER2+ n=92 (38.0%)
Hueso	75 (31.0%)	37 (38.9%)	13 (23.6%)	25 (27.2%)
Pulmón	56 (23.1%)	22 (23.2%)	11 (20.0%)	23 (25.0%)
Hígado	39 (16.1%)	20 (21.1%)	1 (1.8%)	18 (19.6%)
Nodos distantes	17 (7.0%)	5 (5.3%)	5 (9.1%)	7 (7.6%)
Pleural/peritoneal	17 (7.0%)	9 (9.5%)	2 (3.6%)	6 (6.5%)
Cerebro	16 (6.6%)	3 (3.2%)	5 (9.1%)	8 (8.7%)
Otros tejidos blandos	91 (37.6%)	25 (26.3%)	27 (49.1%)	39 (42.4%)
Otros	15 (6.2%)	6 (6.3%)	4 (7.3%)	5 (5.4%)

**Patrones de recurrencia de acuerdo al fenotipo (primer lugar de recurrencia)**

Con respecto al lugar de primera recurrencia, entre las pacientes que tuvieron metástasis ósea como primera localización, el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] presentó una mayor frecuencia (38.0%). Los tumores triple negativo mostraron una tasa bastante baja en el hígado (1.8%) a comparación de los tumores [RE+ y/o RP+, HER2-] y HER2+ (21.1% y 19.6%, respectivamente). Con respecto a la recurrencia cerebral, los tumores triple negativo y HER2+ mostraron tasas de recaída más altas (9.1% y 8.7%, respectivamente). Con respecto a la primera recurrencia en el pulmón, los tres fenotipos mostraron frecuencias de presentación similares. Los lugares de primera recurrencia se encuentran descritos en la Tabla 2.

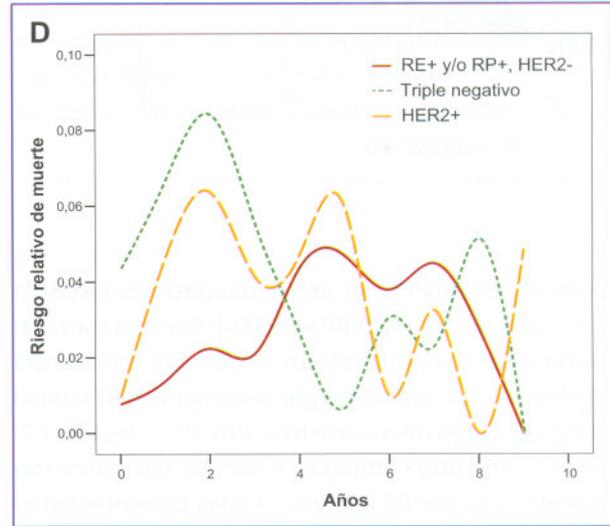
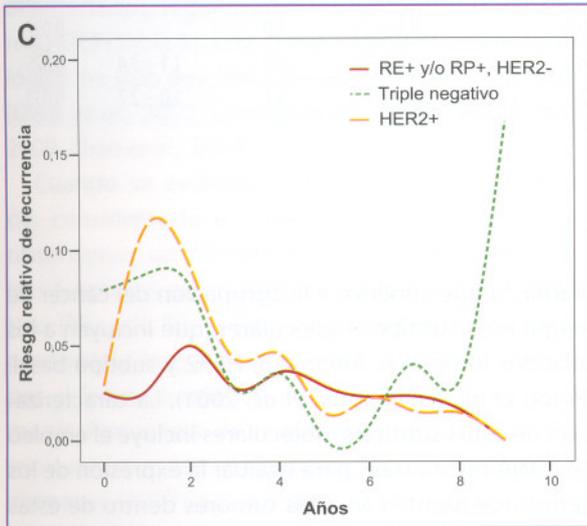
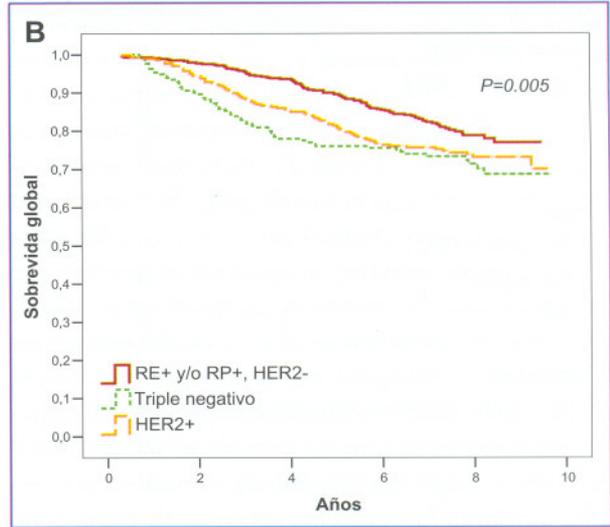
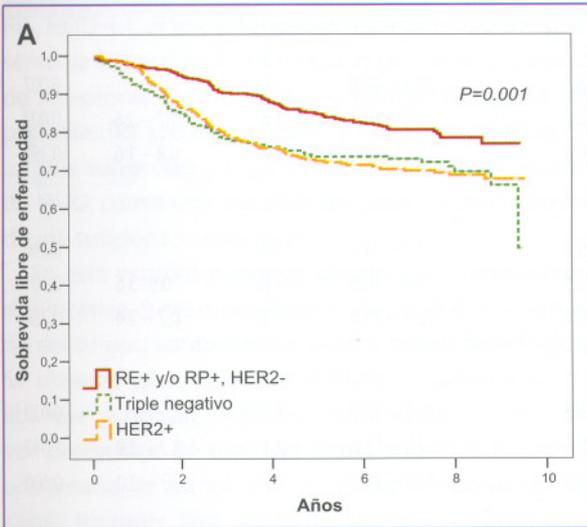
**Fenotipo y la sobrevida en pacientes con cáncer de mama**

Durante el periodo de seguimiento el 23.2% (242) de los casos presentaron recurrencia local o a distancia y el 22.5% (235) de los pacientes fallecieron. Al evaluar la sobrevida libre de enfermedad estratificada según el fenotipo, se encontró diferencias significativas (prueba de log-rank; P=0.001); las pacientes con tumores [RE+ y/o RP+, HER2-] tienen una sobrevida libre de enfermedad significativamente más alta (sobrevida 8 años=78.5%, IC 95% 76.5 - 80.5) a compa-

ración de las pacientes con tumores triple negativo (sobrevida 8 años=69.5%; IC 95% 65.9 - 73.1) o HER2+ (sobrevida 8 años=68.8%; IC 95% 66.1 - 71.5) quienes tuvieron una sobrevida libre de enfermedad más corta, ver Gráfico 1A. Se observó algo similar cuando se calculó la sobrevida global estratificada por fenotipos (prueba de log-rank; P=0.005); los tumores [RE+ y/o RP+, HER2-] tienen una sobrevida global significativamente más alta (sobrevida 8 años=78.9%, IC 95% 76.9 - 80.9) en comparación con las pacientes con tumores triple negativo (sobrevida 8 años=71.3%; IC 95% 68.0 - 74.6) o HER2+ (sobrevida 8 años=73.2%; IC 95% 70.6 - 75.8) quienes tuvieron una menor sobrevida libre de enfermedad, ver Gráfico 1B.

Los riesgos de recurrencia o fallecimiento entre los tres fenotipos analizados se estimaron en periodos anuales. Se observaron diferencias cuantitativas entre las tasas de recurrencia entre los fenotipos de cáncer de mama; las pacientes con fenotipo triple negativo y HER2+ presentaron un mayor riesgo de recurrencia hasta los dos años después de la cirugía, momento a partir del cual en los tres grupos se pueden observar tasas similares de recurrencia, ver Gráfico 1C. Estas diferencias se hicieron mucho más notorias con respecto al riesgo de muerte, donde los pacientes con fenotipo triple negativo y HER2+ mostraron un riesgo de muerte mucho mayor durante los primeros tres años después de la cirugía, ver Gráfico 1D.

**Grafico 1:** (A) Sobrevida libre de enfermedad según el fenotipo de cáncer de mama. (B) Sobrevida global según el fenotipo de cáncer de mama. (C) Riesgo de recurrencia según fenotipo de cáncer de mama. (D) Riesgo de muerte según el fenotipo de cáncer de mama



**Efecto del fenotipo en la sobrevida postrecurrencia**

El fenotipo de cáncer de mama fue una variable predictiva de la sobrevida postrecurrencia altamente significativa ( $P=0.007$ ). Se observó que los casos con tumores triple negativo tuvieron una mediana de sobrevida postrecurrencia mucho más corta (8.0 meses) comparado con las pacientes con tumores [RE+ y/o RP+, HER2-] y HER2+ (25.5 y 16.0 meses, respectivamente). Al agrupar los casos según el lugar donde ocurrió la primera metástasis, se observaron diferencias significativas entre los fenotipos en los casos cuya recurrencia se produjo en los tejidos blandos o vísceras ( $P=0.022$  y  $P=0.037$ , respectivamente), observán-

dose una mediana de sobrevida postrecurrencia significativamente menor en las pacientes con primera recurrencia en los tejidos blandos y en tumores triple negativo (8.6 meses). Asimismo, entre las pacientes con primera metástasis en vísceras, los casos triple negativo y HER2+ tuvieron un corto periodo de sobrevida postrecurrencia (6.5 y 7.6 meses, respectivamente). Mediante el modelo de regresión de Cox, se observó que el riesgo de muerte de las pacientes con tumores triple negativo fue 1.8 veces más alto con respecto a las pacientes con tumores [RE+ y/o RP+, HER2-]. Resultados similares se observaron al evaluar a las pacientes con primera recurrencia en tejidos blandos, donde los tumores triple negativo tuvieron

**Tabla 3.** Efecto del status triple negativo en la supervivencia postrecurrencia, según el lugar de la primera recurrencia

Lugar de recurrencia	N° pacientes con recurrencia	N° de muertes	Mediana de supervivencia postrecurrencia <sup>a</sup> (meses)	IC 95% <sup>a</sup>	RR	IC 95% <sup>b</sup>	P <sup>b</sup>
Todas las localizaciones							
[RE+ y/o RP+, HER2-]	95	69	25.5	20.1–31.0	1.0		0.007
Triple negativo	55	48	8.0	4.8–10.8	1.8	1.2–2.6	0.002
HER2+	92	67	16.0	10.6–21.4	1.2	0.8–1.6	0.393
Hueso							
[RE+ y/o RP+, HER2-]	37	27	25.7	17.7–33.7	1.0		0.246
Triple negativo	13	11	3.6	0.0–15.6	1.8	0.9–3.6	0.101
HER2+	25	17	16.2	12.0–20.8	1.3	0.7–2.4	0.386
Tejidos blandos							
[RE+ y/o RP+, HER2-]	29	20	26.8	21.3–32.2	1.0		0.022
Triple negativo	29	25	8.6	4.8–12.0	2.1	1.2–3.9	0.012
HER2+	42	31	21.5	14.3–28.7	1.2	0.7–2.0	0.600
Viscera							
[RE+ y/o RP+, HER2-]	44	33	20.7	9.4–32.1	1.0		0.037
Triple negativo	20	19	6.5	2.4–9.6	1.9	1.1–3.4	0.025
HER2+	46	38	7.6	2.9–12.3	1.7	1.0–2.7	0.033

Abreviaciones: RR: riesgo relativo.

<sup>a</sup> Método de Kaplan Meier

<sup>b</sup> Modelo de regresión de Cox para el tiempo postrecurrencia

un riesgo de muerte 2.1 veces más alto con respecto a los tumores [RE+ y/o RP+, HER2-]. Por otra parte, al dividir a las pacientes según su primera recurrencia en vísceras, los tumores triple negativo y HER2+ mostraron un riesgo de muerte más alto (RR=1.9 y RR=1.7, respectivamente) comparados con las pacientes con tumores [RE+ y/o RP+, HER2-]. En las pacientes quienes presentaron metástasis ósea como primer sitio de metástasis, no se observaron diferencias significativas entre su supervivencia postrecurrencia o su riesgo de muerte, ver Tabla 3.

## DISCUSIÓN

Este estudio demuestra la importancia que tiene el perfil genético del tumor en el curso clínico de la enfermedad. Hasta hace una década las variables que se evaluaban estaban basadas en hallazgos clínicos y patológicos. Posteriormente, gracias a notables avances en la evaluación de la expresión genética, se pudieron construir perfiles moleculares de los tumores de

mama, lo que conllevó a la agrupación del cáncer de mama en 4 subtipos moleculares, que incluyen a los subtipos luminal A, luminal B, HER2 y subtipo basal. (Perou *et al.*, 2000; Sorlie *et al.*, 2001). La caracterización de estos subtipos moleculares incluye el empleo de cDNA microarrays para evaluar la expresión de los genes que identifican a los tumores dentro de estas cuatro categorías. No obstante, esta es una técnica cara y no es disponible en la rutina diaria, por lo que se ha creado una equivalente de estos subtipos moleculares mediante la evaluación del Receptor de estrógeno, receptor de progesterona y HER2 por inmunohistoquímica.

Un estudio realizado en la población peruana mostró la distribución de los subtipos moleculares, donde el subtipo luminal A fue el más frecuente, seguido del triple negativo (21.3%), HER2 (16.2%) y el luminal B (13.2%) (Vallejos *et al.*, 2010), observándose que nuestra población tiene una frecuencia de tumores triple negativo más alta que la población caucásica (Spitale *et al.*, 2009)

En este trabajo decidimos agrupar a los tumores de mama en tres fenotipos. El primer fenotipo estu-

vo caracterizado solo por la expresión de receptores hormonales [ER+ y/o RP+, HER2 negativo]. El segundo fenotipo, triple negativo, estuvo caracterizado por la ausencia de la expresión de cualquier marcador [RE-, RP-, HER2-]. Y el tercer fenotipo se caracterizó por presentar la expresión de HER2 sin importar la expresión de receptores hormonales. Decidimos agrupar a los pacientes [RE y/o RP+, HER2+] y [RE- y RP-, HER2+] en un solo subgrupo, ya que consideramos la expresión de HER2 como una variable de pronóstico independiente suficientemente fuerte.

En este estudio pudimos observar una asociación significativa entre el fenotipo y grupo etario, el tamaño del tumor, compromiso axilar y grado histológico. Se observó que los tumores triple negativo y aquellos que expresan HER2 son más agresivos. Un mayor porcentaje de tumores Triple negativo presentó un tamaño de tumor  $\geq 5$  cm, compromiso axilar, así como tumores con grado histológico pobremente diferenciados, seguidos por los tumores que expresaron HER2 (Tabla 1). Este comportamiento clinicopatológico ha sido descrito extensamente en la literatura (Dent *et al.*, 2007; Liedtke *et al.*, 2008; Onitilo *et al.*, 2009; Zhao *et al.*, 2009).

Cuando se evaluaron los patrones de recurrencia, considerando el lugar de primera recurrencia, observamos un comportamiento distinto entre los tres fenotipos estudiados. En primer lugar, el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] mostró tener una mayor predisposición para hacer metástasis ósea, seguido por el fenotipo HER2 y triple negativo (Tabla 2). La menor frecuencia de metástasis ósea en los casos triple negativo ha sido descrita previamente por Liedtke *et al.* (2009) quien reporta un 13% de casos que presentaron recurrencia ósea como primer sitio de metástasis, que no obstante, es una frecuencia mucho menor a la reportada en este estudio. El hígado constituyó el órgano con menor frecuencia de recurrencias en tumores triple negativo, pero se pudo observar que los tumores con el fenotipo [RE+ y/o RP+, HER2-] fueron los que presentaron mayor recurrencia en este órgano como primer sitio de metástasis.

Cuando se evaluó el curso clínico de la enfermedad, se pudo observar el comportamiento agresivo de los fenotipos HER2 y triple negativo, observándose que los tumores [RE+ y/o RP+, HER2] presentan un mejor pronóstico en términos de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global; previamente se ha descrito extensamente en la literatura que los tumores de mama con fenotipo luminal (aquellos que expresan receptores hormonales) presentan un mejor pronóstico (Carey *et al.*, 2006; Onitilo *et al.*, 2009; Spitale *et al.*, 2009; Vallejos *et al.*, 2010). Cuando analizamos los riesgos relativos de recurrencia, pudimos observar que la diferencia en el riesgo de recurrencia que existe entre los tres fenotipos solo se mantiene hasta los dos años posteriores a la cirugía, luego de este periodo el riesgo de recurrencia es similar entre los fenotipos. Un hecho similar se observa cuando se evalúa el riesgo relativo de muerte, ya que una vez transcurridos tres años luego de la cirugía, el riesgo es el mismo para los tres fenotipos (Gráfico 01). Al analizar la sobrevida luego de la recurrencia, pudimos observar que el fenotipo triple negativo fue el que tuvo un comportamiento más agresivo y presenta un riesgo relativo mucho más alto que los otros dos fenotipos.

En este estudio pudimos observar como el fenotipo determinado por inmunohistoquímica es útil para predecir el curso clínico de la enfermedad. A pesar de que observamos que los fenotipos triple negativo y HER2 presentan ciertos patrones de agresividad similares, debemos señalar y resaltar que con la terapia blanco-dirigida anti HER2, esto va a cambiar (Untch *et al.*, 2008; Normanno *et al.*, 2009). Nuestra cohorte evaluada incluyó a pacientes que fueron manejados bajo estándares de tratamiento, que en ese entonces no incluían el uso de drogas anti HER2 como trastuzumab o lapatinib, por lo que se esperaría que exista una mayor diferencia en el pronóstico de los casos HER2+ y triple negativo.

En conclusión, el fenotipo triple negativo y HER2+ se comportan como tumores altamente agresivos. La determinación del fenotipo por inmunohistoquímica es una excelente herramienta de pronóstico del curso de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, *et al*. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-502.
2. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, *et al*. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-34.
3. Fritz P, Cabrera CM, Dippon J, *et al*. *c-erbB2* and topoisomerase IIa protein expression independently predict poor survival in primary human breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Research* 2005, 7:R374-R384.
4. Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy. *Semin Radiat Oncol*. 2009;19:204-10.
5. Lakhani S, Van De Vijver M, Jacquemier J, *et al*. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2310-2318.
6. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, *et al*. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1275-81.
7. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, *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 May 10;26:2373-8.
8. Normanno N, Morabito A, De Luca A, *et al*. Target-based therapies in breast cancer: current status and future perspectives. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:675-702.
9. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, *et al*. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*. 2009;7:4-13.
10. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, *et al*. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
11. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, *et al*. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2302-2310.
12. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells*. 1998;16:413-28.
13. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8:307-25.
14. Sørlie 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.
15. Sotiriou C, Piccart MJ. Taking gene-expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant to patient care? *Nat Rev Cancer*. 2007;7:545-53.
16. Spitale A, Mazzila 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. *Annals of Oncology* 2009, 20: 628-635.
17. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, *et al*. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008;19:1090-6.
18. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, *et al*. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian hospital database. *Clinical Breast Cancer* 2010 in press.
19. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2705-10.
20. Zhao J, Liu H, Wang M, *et al*. Characteristics and prognosis for molecular breast cancer subtypes in Chinese women. *J Surg Oncol*. 2009;100:89-94. 2009.