



Clasificación del Cáncer de Acuerdo a Marcadores por Inmunohistoquímica: Distribución de Subtipos y Asociación con Variables Clínico Patológicas

Autores: Carlos S. Vallejos⁽¹⁾, Henry L. Gómez⁽¹⁾, Wilder R. Cruz⁽¹⁾, Joseph A. Pinto⁽¹⁾, Mauricio León⁽²⁾, Miguel A. de la Cruz⁽²⁾, Richard R. Dyer⁽³⁾; Juan F. Suazo⁽¹⁾, Silvia P. Neciosup⁽¹⁾, Calos E. Vigil⁽²⁾.

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mama es la segunda neoplasia más común entre las mujeres en Perú. La clasificación molecular ha demostrado ser la mejor variable pronóstica y predictiva. El objetivo de este estudio fue evaluar las diferencias en las características clínico-patológicas y la sobrevida global en los cuatro subtipos moleculares de cáncer de mama: Luminal A (RE+ y/o RP+, HER2-); Luminal B (RE+ y/o RP+, HER2+); Tipo Basal (RE-, RP-, HER2-) y Her2/neu (RE-, RP-, HER2+).

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de 1198 pacientes diagnosticados de cáncer de mama y tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima, Perú) entre el 2000 y 2002. La evaluación de RE, RP y HER2 se realizó por inmunohistoquímica, en tejidos fijados en formol e inclui-

(1) Departamento de Medicina, (2) Departamento de Cirugía en mama, (3) Departamento de Patología, (4) Departamento de Estadística.

• Este trabajo fue financiado por el Grupo de Estudios Clínicos Oncológicos Peruano (GECOPERU).

dos en parafina; la sobrevida global se calculó mediante el método de Kaplan-Meier. La prueba de log-rank se utilizó para determinar la significación estadística.

Resultados: De 1198 cánceres de mama invasivos, 591 (49.3%) fueron Luminal A, 158 (13.2%) Luminal B, 255 (21.3%) Tipo Basal y 194 (16.2%) HER2/neu. La media de edad en el momento del diagnóstico fue 51.5 años para Luminal A, 49.6 para Luminal B; 49.5 para el Tipo Basal y el 49.4 para HER2/neu. El subtipo HER2/neu mostró un mayor porcentaje de; ganglios linfáticos positivos (63.7%), casos en estadio III (42.3%) y casos en estadio IV (9.7%). El subtipo Basal presentó una mayor prevalencia de fenotipo histológico pobremente diferenciado (70.3%). La mediana de seguimiento fue de 60 meses. La Sobrevida Global de 5 años mostró diferencias significativas entre los cuatro grupos ($p < 0.0001$). Los Luminal A tiene la mayor Sobrevida Global, seguido de los Luminal B, Tipo Basal y HER2. Comparamos nuestros resultados con estudios de otras poblaciones y encontramos que las frecuencias relativas de los subtipos moleculares de nuestros pacientes son similares a las reportadas por la población de Carolina del Norte, pero diferentes a la población del Sur de Suiza y la población polaca.

Conclusiones: Este estudio muestra que existen diferencias significativas entre la distribución de los subtipos moleculares del cáncer de mama y las características clínico-patológicas. La inmunohistoquímica es útil para el manejo clínico de pacientes con cáncer de mama.

ABSTRACT

Background: Breast Cancer (BC) is the second most common neoplasm among women in Perú. The molecular classification has shown to be the best prognostic and predictive variable. The aim of this study was to evaluate differences in the clinicopathologic features and the overall survival (OS) in the four BC molecular subtypes: Luminal A (ER+ and/or PR+, HER2-); luminal B (ER+ and/or PR+, HER2+); Basal cell like (ER-, PR-, HER2-) and Her2/neu (ER-, PR-, HER2+)

Methods: We reviewed the clinical records of 1198 BC patients diagnosed and treated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima, Perú) from 2000 to 2002. Evaluation of ER, PR and HER2 was performed by IHC in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples; OS was calculated using the Kaplan-Meier method. The log-rank test was used to examine the statistical significance.

Results: Of 1198 invasive BC, 591 (49.3%) were luminal A, 158 (13.2%) luminal B, 255 (21.3%) basal like and 194 (16.2%) Her2. The mean of age at diagnosis was 51.5 years for luminal A; 49.6 for luminal B; 49.5 for Basal cell like and 49.4 for Her2. Her2 subtype showed the highest percentage of positive lymph nodes (63.7%), stage III cases (42.3%) and stage IV cases (9.7%). Basal Cell Like cases showed the highest prevalence of poorly differentiated phenotype (70.3%). The median follow-up was 60 months. The 5-year OS was different between the four groups ($p < 0.0001$). Luminal A had the highest OS followed by Luminal B, Basal Cell like and the HER2. We compared our results with other populations and we found that the relative frequencies of molecular subtypes of our patients are similar to that reported by the population of North Carolina, but different from Southern Switzerland (Ticino) and the Polish population.

Conclusions: This study shows that there are significant differences between the distribution of molecular subtypes of breast cancer and clinicopathologic features. Immunohistochemistry is useful in the clinical management of breast cancer patients.

I.- INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama comprende a un grupo de enfermedades heterogéneas con diferentes características biológicas, clínicas y moleculares (1). Estas diferencias podrían reflejar influencias genéticas, diferencias en el estilo de vida, nutricionales o exposiciones a elementos medio ambientales (2).

Actualmente, la expresión del receptor de estrógeno, progesterona y HER2, y variables clínico patológicas como el compromiso ganglionar, tamaño del tumor, tipo histológico, grado tumoral y márgenes quirúrgicos son usados comúnmente para seleccionar el tratamiento oncológico y para predecir el pronóstico de la enfermedad.

Perou et al. (2000), propusieron que la diversidad fenotípica de los tumores de mama podría estar acompañada por una diversidad en los patrones de expresión genético; para demostrar esto, analizaron perfiles genéticos de 42 tumores de mama empleando cDNA Microarrays, y usaron un método de agrupamiento jerárquico para agrupar a los genes en base a sus similitudes de patrones cuantitativos de expresión (3). Posteriormente Sorlie et al., demostraron que los carcinomas de mama pueden clasificarse en 5 diferentes subtipos: i) Luminal A; ii) Luminal B, que sobre expresan receptores hormonales y presentan perfiles genéticos semejantes a las células luminales de la glándula mamaria; iii) Tumores del tipo HER2, que presentan amplificación del gen Her2/neu; iv) Tumores del tipo basal, cuya principal característica es la ausencia de la expresión de receptores hormonales y HER2 y v) el grupo de tumores del tipo normal; describiéndose además que estos sub tipos moleculares influyen marcadamente en el pronóstico (4) y en la expresión de blancos terapéuticos (4,5).

Diversos estudios han demostrado que usando paneles de marcadores de inmunohistoquímica, se pueden estratificar los subtipos de cáncer de mama, similarmente a aquellos definidos por perfiles genéticos usando cDNA Microarrays. (6). Estos estudios han abierto la posibilidad de usar pruebas rutinarias de inmunohistoquímica que brinda información útil que guían el manejo clínico, sin tener la necesidad de realizar complicados estudios de perfiles genéticos que requieren condiciones técnicamente complicadas y costosos ensayos de genotipaje que solo se pueden realizar en laboratorios especializados.

La incidencia del cáncer de mama varía considerablemente entre grupos raciales/étnicos (7), así mismo se ha demostrado que la distribución de los subtipos moleculares de cáncer de mama presenta estas mismas variaciones (2,8).

El objetivo del presente estudio, es determinar la prevalencia de las características clínico patológicas y sobrevida global de pacientes con cáncer de mama de acuerdo a sus subtipos moleculares, definido por un panel de marcadores de inmunohistoquímica en una gran base de datos hospitalaria, que incluyó casos de cáncer primario de mama diagnosticados desde el 2000 hasta el 2002.

II.- PACIENTES Y MÉTODOS

Inclusión de pacientes

Se realizó una revisión retrospectiva de todos los casos de cáncer de mama diagnosticados entre el 01 de enero del 2000 hasta el 31 de diciembre del 2002 en el Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas. Los casos fueron seleccionados a partir de la base de datos del Departamento de Estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN, Lima, Perú).

Tinciones de Inmunohistoquímica

Los anticuerpos usados en la inmunohistoquímica fueron: anti - Receptor de Estrógeno (Clone 1D5, Dako), anti - Receptores de Progesterona (Clone PGR636, Dako), anti - HER2/neu (A0485 Dako). Los ensayos de inmunohistoquímica se llevaron a cabo en tumores primarios de mama fijados en formol e incluidos en parafina, seleccionados del archivo de patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Las tinciones de inmunohistoquímica se realizaron con los anticuerpos descritos anteriormente, los métodos de recuperación antigénica incluyeron digestión enzimática u otro medio de recuperación antigénica recomendado por el fabricante del anticuerpo. Los casos positivos para el receptor de estrógeno (RE) o el receptor de progesterona (RP) fueron definidos como un 10% o más de células tumorales con alguna intensidad de tinción nuclear; en el caso de HER2, fue considerado un caso positivo

cuando presentó una tinción de membrana de 3+.

Definición de los subtipos de cáncer de mama

En este estudio se ha considerado una clasificación sencilla, basada en la expresión de RE, RP y Her2/neu (Spitale et al., 2009). Por lo tanto los casos de cáncer de mama se clasificaron en cuatro subtipos: luminal A (RE+ y/o RP+, HER2-); luminal B (RE+ y/o RP+, HER2+); tipo basal (RE-, RP-, HER2-) y Her2/neu (RE-, RP-, HER2+). En este estudio se definió al subtipo basal por la ausencia de la expresión del RE, RP y HER2, basados en que diversos reportes muestran una confiabilidad de la evaluación de estos tres marcadores y que sugieren que los tumores triple negativo y tipo basal deberían considerarse sinónimos (9,10)

Comparación de los parámetros clínico patológicos

El grado histológico fue evaluado de acuerdo a la modificación de Elston-Ellis del sistema de Bloom Richardson (11,12,13). Los estadios clínicos en las pacientes se determinó de acuerdo al American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 6th Edition (14). Los pacientes con tratamiento neoadyuvante fueron excluidos de las pruebas basadas en tamaño y diámetro tumoral.

Análisis Estadístico

Para las variables cuantitativas se proporciona la media, mediana y desviación estándar (SD); mientras que para las variables cualitativas se muestran las proporciones. Se evaluó las diferencias entre los subtipos de cáncer de mama usando el análisis de varianza de un factor (ANOVA) para la edad (años) y el tamaño del tumor (en milímetros) hallado en la cirugía. Las diferencias entre parejas de subtipos moleculares fueron evaluadas mediante el método de Bonferroni para el control del nivel de significancia global con los valores ajustados de P. Se usó la prueba chi-cuadrado para evaluar la asociación entre los diferentes subtipos de cáncer de mama y las principales características clínico patológicas de importancia pronóstica; tales como el grado histológico (bien/moderado versus pobremente diferenciado), el estado menopáusico al diagnóstico, definido de acuerdo al tiempo (t) transcurrido entre la fecha de última regla (FUR) registrada en la historia clínica y la fecha de diagnóstico (t 1 versus t >1; para pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas res-

pectivamente), lateralidad (izquierda versus derecha), multifocalidad definida como cáncer multifocal y/o cáncer multicéntrico (sí versus no), estado de los ganglios linfáticos axilares (positivos versus negativos), presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (M1 versus M0), tamaño específico del tumor medido en la cirugía para aquellos pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante (2.0 cm, 2.0 – 5.0 cm, > 5.0 cm), tamaño clínico (T) evaluado de acuerdo a los criterios del AJCC (T1 o Tis, T2, T3, T4 y Tx) y Estadio Clínico AJCC (Estadios I, II, III, IV y no clasificados). Para verificar la correcta definición de los subtipos moleculares, se proporciona también la distribución de casos en función del estado de los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y HER2.

El análisis de supervivencia global (SG) se llevó a cabo considerando el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico de cáncer de mama hasta el fallecimiento o fecha de último control. Las curvas de supervivencia fueron calculadas usando el método de Kaplan-Meier. La prueba de log-rank se usó para determinar la significancia estadística de las diferencias observadas entre los subtipos moleculares. El análisis de supervivencia global también se realizó considerando los casos pertenecientes a Her2/neu en dos grupos, basados en el tratamiento con trastuzumab (Herceptin) y/o lapatinib.

Se determinó la significancia estadística con $P < 0.05$. El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago IL).

III.- RESULTADOS

Un total de 1768 casos fueron incluidos. En el 67.8% de los casos (n=1198), la inmunohistoquímica fue evaluada de manera completa para el RE, RP y Her2/neu (estado positivo o negativo), lo cual fue un prerrequisito para la inclusión de los pacientes en este estudio.

En la tabla 1 se resumen las características de los pacientes. Aproximadamente la mitad de los casos se clasificaron como subtipo Luminal A (49.3%), seguidos de los subtipo Basal (21.3%), Her2/neu (16.2%) y Luminal B (13.2%).

Asociación entre los subtipos moleculares de cáncer de mama y las variables de pronóstico

En el análisis de varianza para la media de la edad al diagnóstico no se encontraron diferencias significativas entre los subtipos moleculares (F test = 2.517, P = 0.057). Sin embargo, al comparar los subtipos con los dos subgrupos de edad que fueron formados se encontró asociación significativa ($=29.802, P=0.003$) y ($=12.856, P=0.045$) respectivamente. En el grupo de pacientes menor de 50 años se encontró un mayor porcentaje de tumores de tipo Luminal B (59.5%). Los tumores de tipo Her2/neu fueron más frecuentes en el grupo de 50-69 años de edad (47.9%). Mientras que los pacientes con 70 años o más presentaron un mayor porcentaje de tumores de tipo Luminal A (9.6%).

Los subtipos moleculares difieren significativamente para la media del tamaño tumoral (F test = 5.265, P = 0.001). Las pruebas de comparación en parejas arrojaron diferencias significativas entre los subtipos Luminal A y tipo basal (29.7 versus 36.0, P = 0.006), así como también para Luminal A y Her2/neu (29.7 versus 36.2, P = 0.023). Sin embargo estos subtipos no se asociaron significativamente con los grupos específicos de tamaño ($=7.021, P = 0.319$).

Por otra parte el tamaño del tumor de acuerdo a la clasificación clínica AJCC se asocia significativamente con los subtipos moleculares ($= 22.516, P = 0.007$), reportando para el tamaño T2 un alto porcentaje de tumores del subtipo Her2/neu (54.4%), mientras que para el grupo con T4 se encontró una frecuencia bastante alta de tumores del subtipo basal (38.6%).

Con respecto a la asociación entre el estado de los nodos linfáticos axilares y los subtipos IHQ, esta fue altamente significativa ($= 15.715, P = 0.001$). Se encontró un porcentaje mayor de tumores del subtipo Her2/neu (63.7%) en aquellos pacientes con nodos linfáticos positivos, mientras que el grupo que no presentó nodos linfáticos comprometidos tuvo una mayor prevalencia de tumores del subtipo Luminal A (52.8%).

La metástasis a distancia se asoció significativamente con los subtipos moleculares ($= 10.677, P = 0.014$). En aquellas pacientes de tipo M1 existe una mayor prevalencia de tumores de tipo Her2/neu (8.8%).

Los subtipos moleculares también mostraron asociación significativa con el estadio clínico AJCC ($= 53.471, P < 0.0001$). En este sentido es importante mencionar que para los estadios I y II se encontró una ma-

yor prevalencia de tumores de tipo Luminal A (17.9% y 54.2% respectivamente), mientras que para estadios más avanzados como III y IV el subtipo Her2/neu se presentó con más frecuencia (42.3% y 9.7%).

El grado histológico se asoció significativamente con los subtipos IHQ ($= 136.179, P < 0.0001$). De esta manera los tumores bien o moderadamente diferenciados se presentaron con mayor frecuencia en el subtipo Luminal A (76.6%), mientras que los pobremente diferenciados tuvieron un mayor porcentaje de tumores del subtipo tipo basal (70.3%).

No se encontró asociación significativa entre los subtipos moleculares y la lateralidad ($= 1.143, P = 0.767$). De la misma manera el estado menopáusico no mostró asociación significativa con los subtipos IHQ de cáncer de mama ($=5.121, P = 0.163$), encontrándose pocas diferencias entre las frecuencias de pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas.

Sobrevida y subtipos moleculares de cáncer de mama

En el análisis de sobrevida, se consideraron los 1198 pacientes divididos en los cuatro subtipos moleculares de cáncer de mama. Durante el periodo de 5 años de seguimiento fallecieron 307 pacientes describiéndose una probabilidad de sobrevida global (SG) de 73.5%.

Basándonos en el método de Kaplan-Meier, para el análisis de sobrevida univariado, estratificado según las características clínico patológicas de los tumores de mama; se identificó al estadio clínico, metástasis a distancia al diagnóstico, grado histológico, nodos linfáticos axilares y tamaño específico (mm) de los tumores extraídos en cirugía; como factores de pronóstico significativos para la sobrevida global del cáncer de mama ($P < 0.0001$ para cada uno). Además se obtuvo diferencia significativa para la SG según el primer grupo específico de edad ($P = 0.002$). Por el contrario no se encontraron diferencias significativas en la SG según el estado menopáusico, T. clínico AJCC y el segundo grupo específico de edad.

En la sobrevida global según los subtipos moleculares de cáncer de mama se encontró diferencias significativas (log-rank test = 45.375, $P < 0.0001$). Es así que la más alta probabilidad de sobrevida a los 5 años fue para los tumores del subtipo Luminal A (81.9%), seguido de los subtipos Luminal B (72.8%), subtipo

Basal (67.1%) y finalmente el subtipo de cáncer de mama con el peor pronóstico de supervivencia global fue el Her2/neu (62.4%). Luego de realizar la estratificación de los tumores del subtipo Her2/neu basado en el tratamiento con trastuzumab o lapatinib (7 tratados versus 187 no tratados) se mantuvieron las diferencias significativas entre los subtipos moleculares de cáncer de mama (log-rank test = 46.195, $P < 0.0001$), en particular los pacientes Her2/neu no tratados reportaron una probabilidad de supervivencia global bastante baja (62%), mientras que los pacientes Her2/neu tratados reportaron una notable mejoría en la supervivencia global (100% hasta los tres años y 71.4% hasta los 5 años).

IV.- DISCUSIÓN

Por mucho tiempo, los tumores de mama fueron clasificados de acuerdo a características histopatológicas; posteriormente, técnicas que permitieron el análisis masivo de expresión de genes categorizó a los tumores de mama en subtipos moleculares, los cuales difieren marcadamente en términos de raza/etnicidad, distribución de factores de riesgo, pronóstico y respuesta a la terapia (4,5). Aunque las pruebas de inmunohistoquímica no proporcionan mucha información biológica del tumor como lo hacen las pruebas de cDNA Microarrays, las pruebas de inmunohistoquímica permiten una clasificación válida de los tumores a un costo menor y en la ausencia de tejido tumoral fresco (6).

Distribución de subtipos de cáncer de mama

Omitiendo las desigualdades raciales o entre grupos étnicos que influyen las tasas de supervivencia descrita por Virnig et al. (2009) (15); la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama muestra diferencias entre los distintos grupos étnicos/poblacionales; estas diferencias pueden atribuirse a que los perfiles genéticos de los tumores son distintos en cada grupo y podría ser el resultado de factores ambientales o ciertas características genéticas de la población (16,17).

Proporcionalmente, en el grupo de pacientes evaluadas, se observó una mayor frecuencia de tumores de mama Luminal A, al igual que otros grupos raciales/étnicos. El segundo subtipo más frecuente observado fue el tipo basal, cuya proporción encontrada difiere muy significativamente de otros grupos evaluados, con la excepción de los pacientes incluidos en The

Carolina Breast Cancer Study, que observó una mayor frecuencia de tumores de tipo basal en mujeres africanas pre menopáusicas (2). En el registro de cáncer de Ticino (8) y en the Polish Breast Cancer Study (18), el segundo subtipo más frecuente fue el cáncer de mama de tipo Luminal B y tipo HER2, respectivamente; señalando que el número de pacientes evaluables por inmunohistoquímica evaluados en este estudio fue similar al número de pacientes del registro de cáncer de Ticino y significativamente superior a The Carolina Breast Cancer Study y the Polish Breast Cancer Study.

Características clínico patológicas de los subtipos de cáncer de mama

Con respecto a la edad, los tumores tipo basal se presentan en la población evaluada en mujeres más jóvenes (media de 49.5 años), que lo reportado en Ticino (58.5 años), en Polonia (53.7 años) y en California (54 años) (19), sin embargo en el grupo en que se reportó una media de edad menor fue en Carolina del Norte (46 años) (2). Cuando se comparó la frecuencia de tumores de tipo basal en pacientes menores de 50 años, se observó que existió una proporción mayor de mujeres en nuestro estudio (55.3%) en comparación con Ticino (35.5%) y California (36.2%), en las otras publicaciones no se describió el porcentaje de pacientes mayores de 50 años.

Con respecto al estado menopáusico, no se observó una relación con el subtipo molecular ($P=0.163$), tal como lo describe Yang et al. (2007) (18); sin embargo difiere de lo descrito por Spitale et al. (2009) y Carey et al. (2006) (8,2), quienes si describen una asociación estadísticamente significativa. Yang et al. (2007) sugiere que esta diferencia puede deberse a la selección de pacientes realizada en los distintos estudios, especialmente al incluir pacientes de cierto margen de edad (18). En contraste con lo reportado por Yang et al. y Spitale et al., quienes encontraron que los subtipos HER2 son más frecuentes en mujeres post menopáusicas (86.8% y 77% respectivamente), en este estudio se describe una menor frecuencia de este subtipo (53.6%), mientras que Carey et al., describen una frecuencia aun mucho menor (45%).

En relación al tamaño del tumor, existen diferencias significativas entre los subtipos evaluados, observándose que los subtipos basal y Her2 presentaron un diámetro promedio mayor (36.0 y 36.2, respectivamente). Yang et al. y Spitale et al, también reportaron

que estos subtipos presentaban un tamaño tumoral mayor, aunque con un menor diámetro. La diferencia en el promedio del tamaño tumoral en nuestros pacientes se debe a que un mayor número de nuestros pacientes se presentaron con estadios clínicos avanzados.

En nuestro estudio pudimos observar que los subtipos evaluados estaban significativamente asociados con el status ganglionar y la presencia de metástasis a distancia al diagnóstico, observación que contrasta con lo reportado por Spitale et al. y Yang et al.; no obstante similarmente a lo observado por Spitale et al.; Yang et al.; Carey et al. y Bauer et al., se encontraron diferencias en la distribución de los subtipos moleculares con relación al estadio clínico según la AJCC, lo que confirma según Spitale et al., el efecto del diámetro del tumor primario.

Al igual que lo descrito en otras poblaciones, se encontró una asociación entre los subtipos moleculares y el grado histológico, y a diferencia de lo descrito en la población de Carolina y Polonia, en nuestros pacientes se observó un mayor número de casos de subtipo basal con metástasis ganglionar (2009),

Análisis de sobrevida de los subtipos de cáncer de mama

Con respecto al pronóstico en términos de sobrevida, se produjeron resultados comparables con estudios previos (2,8). Con un seguimiento de 5 años, el análisis de Log-rank mostró que el subtipo Her2 tiene el peor pronóstico en sobrevida global, lo mismo fue descrito por Carey et al. (2006); no obstante en un corto seguimiento de 3 años, Spitale et al. (2009) describió que el subtipo basal presenta el peor pronóstico.

En este estudio se describe que el subtipo Luminal A presenta un mejor pronóstico, sin embargo Spitale et al. y Carey et al. describen que en sus grupos poblacionales, el subtipo luminal B presenta mejor sobrevida (2,8). A pesar de observarse diferencias entre nuestros pacientes y las otras poblaciones descritas, existe poca diferencia en el tiempo sobrevida global entre los subtipos Luminal A y Luminal B. Un estudio que describió el efecto de la raza sobre la respuesta al tratamiento, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, en tumores de mama triple negativos, realizado en 471 pacientes, determinó que no existía ninguna influencia de la raza (20).

Spitale et al. (2009), sugiere que la clasificación molecular tiene un valor pronóstico a corto plazo, superior al de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS); sin embargo describe que el valor pronóstico a largo plazo aún debe ser evaluado; en nuestro estudio, describimos que la sub tipificación por inmunohistoquímica presenta un valor pronóstico superior a largo plazo que el sistema de clasificación tradicional de la OMS.V.-

V.- CONCLUSIONES

Este estudio que incluyó pacientes de una gran base de datos hospitalaria de subtipos moleculares de cáncer de mama definidos por marcadores de inmunohistoquímica, mostró que existe diferencias significativas entre la distribución de subtipos y características clínico patológicas en comparación a otros estudios basados en poblaciones. Se concluye que la sub tipificación de los tumores de mama por inmunohistoquímica es útil para el manejo clínico del paciente.

Tabla 1. Características clínico patológicas de los subtipos moleculares de cáncer de mama, INEN (Lima, Perú) 2000 - 2002

Variable	Total n=1198	Basal n=255 (21.3%)	Her2/neu n=194 (16.2%)	Luminal A n=591 (49.3%)	Luminal B n=158 (13.2%)	P
Edad						
Media ± SD (años)	50.5 ± 12.2	49.5 ± 12.1	49.4 ± 10.9	51.5 ± 12.5	49.6 ± 12.3	0.057
Edad en grupos, n (%)						
<40	214 (17.9%)	51 (20.0%)	37 (19.1%)	96 (16.2%)	30 (19.0%)	0.003
40-49	420 (35.1%)	90 (35.3%)	54 (27.8%)	212 (35.9%)	64 (40.5%)	
50-59	309 (25.8%)	63 (24.7%)	74 (38.1%)	135 (22.8%)	37 (23.4%)	
60-69	158 (13.2%)	33 (12.9%)	19 (9.8%)	91(15.4%)	15 (9.5%)	
≥ 70	97 (8.1%)	18 (7.1%)	10 (5.2%)	57(9.6%)	12 (7.6%)	
Edad en grupos, n (%)						
<50	614 (52.9%)	141 (55.3%)	91 (46.9%)	308 (52.1%)	94 (59.5%)	0.045
50-69	467 (39.0%)	96 (37.6%)	93 (47.9%)	226 (38.2%)	52 (32.9%)	
≥ 70	97 (8.1%)	18 (7.1%)	10 (5.2%)	57 (9.6%)	12 (7.6%)	
* Premenopáusica, n (%)	601 (50.2%)	131 (51.4%)	90 (46.4%)	289 (48.9%)	91 (57.6%)	0.163
* Postmenopáusica, n (%)	597 (49.8%)	124 (48.6%)	104 (53.6%)	302 (51.1%)	67 (42.4%)	
Tamaño del tumor						
Media ± SD (mm)	32.1 ± 20.0	36.0 ± 24.1	36.2 ± 22.1	29.7 ± 18.4	32.1 ± 15.9	0.001
Tamaño en grupos, n (%)						
≥ 2.0 cm	213 (28.4%)	38 (25.9%)	21 (21.2%)	126 (31.0%)	28 (28.3%)	0.319
2.0 – 5.0 cm	460 (61.3%)	90 (61.2%)	65 (65.7%)	246 (60.6%)	59 (59.6%)	
> 5.0 cm	78 (10.4%)	19 (12.9%)	13 (13.1%)	34 (8.4%)	12 (12.1%)	
Indeterminado	78	23	13	37	5	
T. clínico, n (%)						
T1 o Tis	194 (17.9%)	38 (16.7%)	33 (18.3%)	96 (17.7%)	27 (20.5%)	0.007
T2	479 (44.2%)	83 (36.4%)	98 (54.4%)	242 (44.6%)	56 (42.4%)	
T3	95 (8.8%)	19 (8.3%)	11 (6.1%)	55 (10.1%)	10 (7.6%)	
T4	315 (29.1%)	88 (38.6%)	38 (21.1%)	150 (27.6%)	39 (29.5%)	
Tx	115	27	14	48	26	
RE						
Positivo	714 (59.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	568 (96.1%)	146 (92.4%)	<0.0001
Negativo	484 (40.4%)	255 (100.0%)	194 (100.0%)	23 (3.9%)	12 (7.6%)	
RP						
Positivo	554 (46.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	435 (73.6%)	119 (75.3%)	<0.0001
Negativo	644 (53.8%)	255 (100.0%)	194 (100.0%)	156 (26.4%)	39 (24.7%)	
Her2						
Positivo	352 (29.4%)	0 (0.0%)	194 (100.0%)	0 (0.0%)	158 (100.0%)	<0.0001
Negativo	846 (70.6%)	255 (100.0%)	0 (0.0%)	591 (100.0%)	0 (0.0%)	
Nodos linfáticos, n (%)						
Positivo	587 (52.2%)	130 (54.9%)	114 (63.7%)	264 (47.2%)	79 (53.0%)	0.001
Negativo	537 (47.8%)	107 (45.1%)	65 (36.3%)	295 (52.8%)	70 (47.0%)	
Indeterminado	74	18	15	32	9	
Metástasis a distancia al diagnóstico						
No metástasis (M0)	1142 (95.3%)	249 (97.6%)	177 (91.2%)	566 (95.8%)	150 (94.9%)	0.014
Metástasis (M1)	56 (4.7%)	6 (2.4%)	17 (8.8%)	25 (4.2%)	8(5.1%)	
Estadio AJCC, n (%)						
Estadio I	150 (13.9%)	19 (8.6%)	19 (10.9%)	97 (17.9%)	15 (10.3%)	<0.0001
Estadio II	539 (49.9%)	109 (49.5%)	65 (37.1%)	293 (54.2%)	72 (49.7%)	
Estadio III	336 (31.1%)	86 (39.1%)	74 (42.3%)	126 (23.3%)	50 (34.5%)	
Estadio IV	56 (5.2%)	6 (2.7%)	17 (9.7%)	25 (4.6%)	8 (5.5%)	

Variable	Total n=1198	Basal n=255 (21.3%)	Her2/neu n=194 (16.2%)	Luminal A n=591 (49.3%)	Luminal B n=158 (13.2%)	
Grado histológico (Elston/Ellis), n (%)						
Bien/moderadamente diferenciado	484 (58.5%)	51 (29.7%)	51 (38.6%)	317 (76.6%)	65 (59.6%)	<0.0001
Pobremente diferenciado	343 (41.5%)	121 (70.3%)	81 (61.4%)	97 (23.4%)	44 (40.4%)	
No determinado	371	83	62	177	49	
Lateralidad, n (%)						
Derecha	617 (52.0%)	138 (54.8%)	100 (51.8%)	296 (50.8%)	83 (52.5%)	0.767
Izquierda	569 (48.0%)	114 (45.2%)	93 (48.2%)	287 (49.2%)	75 (47.5%)	
Desconocido	12	3	1	8	0	

Tabla 2. Distribución de los subtipos moleculares de cáncer de mama en Lima Perú (INEN) y otros estudios.

Características estudiadas	Pacientes peruanas	Southern Switzerland	The Polish Breast Cancer Study	TheCaroline Breast Cancer Study
Total de pacientes considerados en el estudio	1768	1339	2386	1153
Numero de pacientes con marcadores IHQ	1198 (68%)	1214 (91%)	804 (34%)	496 (43%)
Periodo de interés	2000 - 2002	2003 - 2007	2000 - 2003	1993 - 1996
Edad de selección	Todas las edades	Todas las edades	20 - 74 años	20 - 74 años
Raza	Hispanica	Caucásica	Caucásica	African and non-African American
Subtipos de cáncer de mama				
Luminal A	49.3%	73.2%	69.0%	54.8%
Luminal B	13.2%	13.8%	6.0%	16.6%
Basal	21.3%	7.4%	8.0%	21.5%
Her2/new	16.2%	5.6%	12.0%	7.1%

Gráfico 1: Sobrevida Global a lo largo de Kaplan Meier para los subtipos moleculares de cáncer de mama en INEN (Lima-Perú)

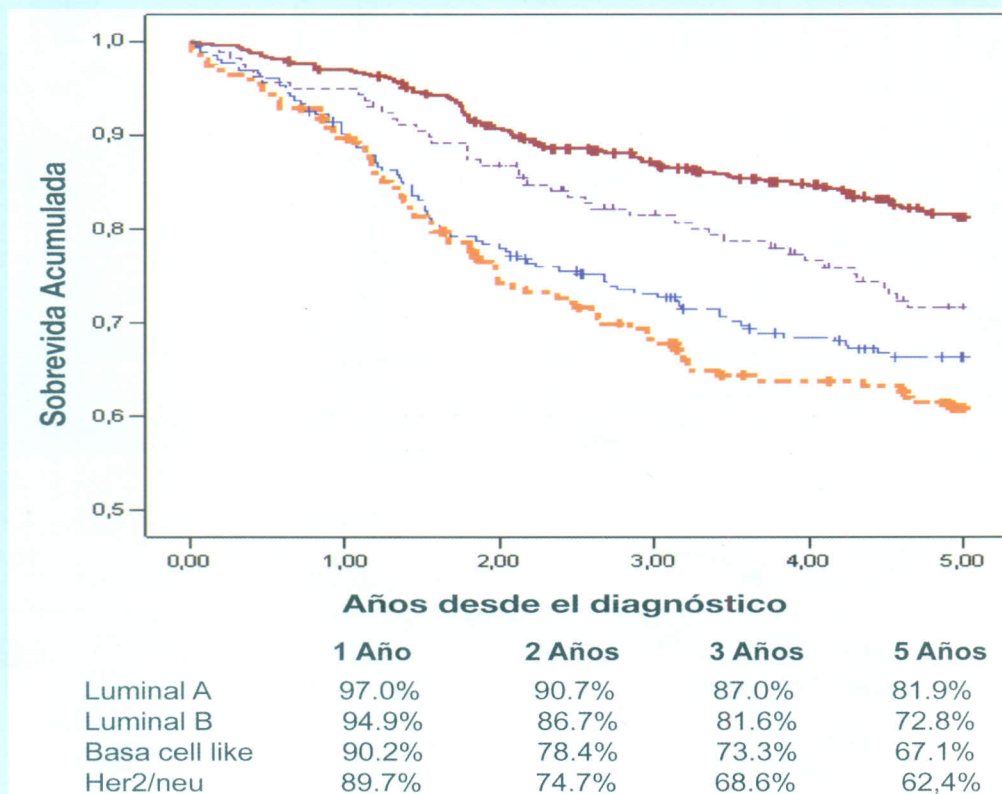
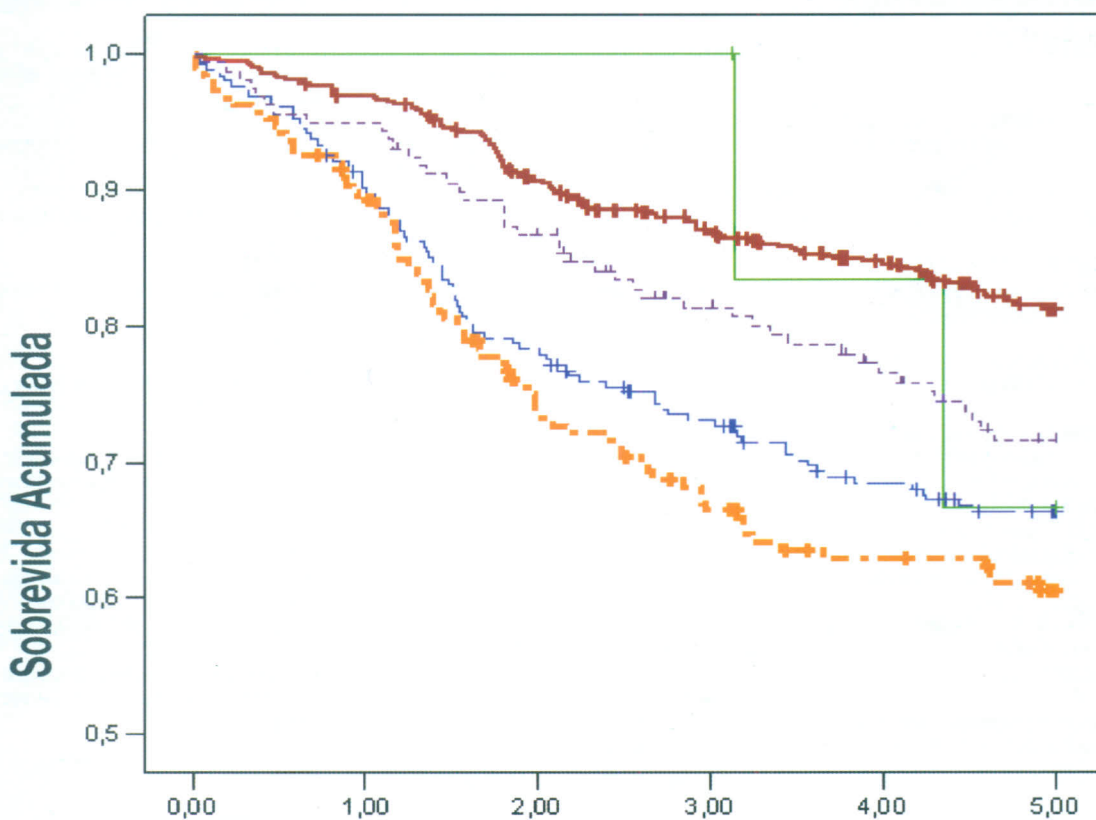


Gráfico 2: Sobrevida Global a lo largo de Kaplan Meier para los subtipos moleculares de cáncer de mama en INEN (Lima-Perú), luego de la estratificación para Her2 neu en pacientes tratados y no tratados con trastuzumab o lapatinib.



Años desde el diagnóstico

	1 Año	2 Años	3 Años	5 Años
Luminal A	97.0%	90.7%	87.0%	81.9%
Luminal B	94.9%	86.7%	81.6%	72.8%
Basa cell like	90.2%	78.4%	73.3%	67.1%
Her2/neu	100.0%	100.0%	100.0%	71.4%
Her2/ neu no tratados	89.3%	73.8%	67.4%	62.0

VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simpson PT, et al. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005;205:248-54.
2. Carey LA et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295:2492 – 2502.
3. Perou CM, et al. Molecular portrait of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
4. Sorlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS* 2001;98:10869-74.
5. Sorlie T, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *PNAS* 2003;100:8418-23.
6. 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.
7. Ghafoor A, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity. *CA Cancer J Clin* 2003;53:342–55.
8. Spitale A, 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 of Oncol* 2009; 20: 628-635.
9. Dent R, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429–4434.
10. Kreike B, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R65.
11. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359–377.
12. 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: 403–410.
13. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In Page DL, Anderson TJ (eds): *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987; 300–311.
14. Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition. New York: Springer-Verlag 2002.
15. Virnig BA, et al. A matter of race: early-versus late-stage cancer diagnosis. *Health Aff* 2009;28:160-8.
16. Setiawan VW, et al. Racial/ethnic differences in postmenopausal endogenous hormones: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 ;15:1849-55.
17. Fejerman L, et al. Genetic Ancestry and Risk of Breast Cancer among U.S. Latinas. *Cancer Res* 2008;68:9723–8.
18. Yang XR, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 439–443.
19. Bauer KR, 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.
20. Dawood S, et al. Triple receptor-negative breast cancer: the effect of race on response to primary systemic treatment and survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27:220-6.