

# Respuesta clínica y patológica tras el tratamiento sistémico neoadyuvante según los diferentes fenotipos moleculares y factores pronósticos en el cáncer de mama

Valeria D'Ottavio,\* Pablo Javier Díaz,\*\* Virginia Cardozo\*\*\*

## RESUMEN

### Objetivo

Objetivar la respuesta clínica y patológica tras el tratamiento sistémico neoadyuvante según los diferentes fenotipos moleculares y factores pronósticos, evaluando dicha respuesta en la mama y axila en nuestra población de estudio.

Se espera determinar de qué factores depende la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) en nuestro grupo y si existe algún marcador de predicción de la misma.

### Material y método

Estudio de relevamiento observacional retrospectivo que incluye 8.262 pacientes con cáncer de mama infiltrante intervenidas, recabadas del RCM. Se han identificado subtipos de carcinomas mamarios.

Los factores pronósticos a considerar fueron: edad, afectación ganglionar, tamaño tumoral, grado histológico, tipo histológico, índice de proliferación, receptores de estrógeno y progesterona, HER2.

### Resultados

La respuesta clínica completa a la QTNA fue mayor en los subtipos HER2 (48%), seguidos por los Luminal B HER2 + (28%), Triple Negativo (23%), Luminal B HER2 - (20%) y Luminal A (21%).

\*Servicio de Tocoginecología del HZGA  
Dr. Ricardo Gutiérrez, La Plata.

\*\*Servicio de Ginecología del HZGA  
Dr. Eduardo Wilde, Avellaneda.

\*\*\*Servicio de Cirugía del Hospital Municipal  
Santamarina, Montegrande.

Correo electrónico de contacto:  
valedottavio@hotmail.com

La respuesta patológica fue histológicamente completa en: HER2 (32%), Luminal B HER2 + (20%), Triple Negativo (16%), Luminal B HER2 – (7%) y Luminal A (3%).

### Conclusiones

Quienes más respuesta patológica y clínica obtuvieron fueron los subtipos HER2, Luminal B HER2 + y Símil Basal.

Es necesario continuar en la búsqueda de factores pronósticos que, asociados a distintas combinaciones de quimioterápicos, permitan obtener mayores respuestas patológicas.

### Palabras clave

Cáncer de mama. Quimioterapia neoadyuvante. Respuesta patológica completa. Subtipos moleculares. Factores pronósticos.

### SUMMARY

#### Objective

To identify the clinical and pathological response after neoadjuvant systemic treatment according to the different molecular phenotypes and prognostic factors, evaluating this response in the breast and axilla in our study population.

It is expected to evaluate which factors depends the response to the QTNA in our group and if there is any marker of prediction of it.

#### Materials and method

A retrospective observational survey study that included 8,262 patients with invasive breast cancer who had undergone RCM. Subtypes of mammary carcinomas have been identified.

The prognostic factors to be considered were: age, lymph node involvement, tumor size, histological grade, histological type, proliferation index, estrogen and progesterone receptors, HER2.

#### Results

The complete clinical response to the QTNA was greater in the HER2 subtypes (48%), followed by the Luminal B HER2 + (28%), Triple Negative (23%), Luminal B HER2 – (20%) and Luminal A (21%).

The pathological response was histologically complete in: HER2 (32%), Luminal B HER2 + (20%), Triple Negative (16%), Luminal B HER2 – (7%) or Luminal A (3%).

### Conclusions

Those who had the most pathological and clinical response were the HER2 subtypes, Luminal B HER2 + and Basal Simile.

It is necessary to continue in the search for prognostic factors that, associated with different combinations of chemotherapeutic drugs, obtain greater pathological responses.

### Key words

Breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy. Complete pathological response. Molecular subtypes. Prognostic factors.

## INTRODUCCIÓN

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es el tratamiento sistémico con quimioterápicos administrados antes del procedimiento quirúrgico definitivo del cáncer de mama. Sus objetivos son posibilitar la cirugía en casos inoperables de inicio, así como disminuir el tamaño tumoral para plantear cirugía conservadora en los casos en que la mastectomía sería la primera opción. Del mismo modo, permite evaluar la eficacia del tratamiento sistémico valorando *in vivo* la respuesta tumoral. Algunas publicaciones, además, le otorgan un papel en el tratamiento precoz de las micrometástasis, aunque sin que esto consiga impactar en la supervivencia.<sup>1</sup>

La presencia de respuesta patológica completa se ha asociado a un incremento de la supervivencia global y libre de enfermedad.<sup>2</sup> La forma definitiva para evaluar la respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante es el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Aunque hay criterios dispares, en líneas generales hablamos de respuesta patológica completa (RPC) cuando se evidencia una desaparición completa del componente infiltrante tanto en la mama como en la axila. La persistencia en la mama del componente intraductal se considera, del mismo modo, RPC.

La respuesta a la QTNA puede variar de acuerdo con la biología molecular de los tumores. Los estudios de expresión génica identificaron nuevos subtipos. Perou *et al.* y Sorlie *et al.* estudiaron la diversidad biológica del

cáncer de mama mediante la identificación de subtipos intrínsecos por medio de patrones de expresión génica usando *DNA microarrays*.<sup>3</sup> La aplicación de expresión génica en la práctica clínica es muy limitada por razones técnicas y económicas. Sin embargo, los marcadores utilizados en IHC pueden ser usados como sustitutos del *DNA microarrays* para determinar los subtipos moleculares para cáncer de mama, dando una buena aproximación a la información clínica más relevante. Es así como, utilizando 4 marcadores (Receptores Hormonales de Estrógeno, de Progesterona, HER2 y Ki 67) es posible aproximarse de forma efectiva a la clasificación de los subtipos moleculares. (Tabla I).

**Tabla I. Fenotipos moleculares**

Subtipo Intrínseco	Definición clínico-patológica
Luminal A	RE y RP +, HER2 -, Ki 67 bajo (menor 14%), RP >= 20
Luminal B (HER2 -)	RE +, HER2 -, Ki 67 bajo, RP - o bajo, riesgo recurrencia alto
Luminal B (HER2 +)	RE +, HER2 +, cualquier valor de Ki 67 y de RP
HER2	HER2 +, RE y RP-
Triple Negativo	RE y RP ausentes, HER2 negativo

El tratamiento neoadyuvante debe ser adaptado según el perfil biológico del tumor primario. Por eso, a todas las pacientes se les realiza una biopsia con aguja gruesa tipo Tru-cut con el fin de obtener material suficiente para determinación de receptores de estrógeno, progesterona, HER2 y Ki 67 y no modificar el tamaño tumoral. Si la respuesta es adecuada,

podrá indicarse cirugía conservadora si se dan las condiciones para su realización. La valoración de la respuesta se efectúa con la clínica y la comparación de los hallazgos mamográficos y ecográficos con los anteriores al tratamiento. La resonancia magnética permite valorar la respuesta con mejor aproximación a la respuesta patológica que la mamografía y la ecografía.<sup>4</sup>

El comportamiento y el pronóstico de los llamados subtipos intrínsecos son diferentes entre sí. En general, los tumores de tipo Luminal A y Luminal B HER2 - son los que menos respuestas clínicas y patológicas desarrollan a la QTNA, mientras que los subtipos no luminales son los que tienen mejores respuestas.<sup>5,6</sup> Paradójicamente, la supervivencia es mejor en los subtipos luminales y peor en los no luminales.<sup>7</sup> La QTNA tiene impacto disminuyendo la estadificación axilar o erradicando la enfermedad en los ganglios axilares. La anatomía patológica negativa de los ganglios axilares luego de la QTNA es un predictor pronóstico de valor.<sup>8,9</sup>

## OBJETIVO

La finalidad del presente estudio es objetivar la respuesta clínica y patológica tras el tratamiento sistémico neoadyuvante según los diferentes fenotipos moleculares y factores pronósticos de cáncer de mama, evaluando dicha respuesta en la mama y axila en nuestra población de estudio.

Se espera evaluar de qué factores depende la respuesta a la QTNA en nuestro grupo y si existe algún marcador de predicción de la misma.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio de relevamiento observacional retrospectivo que incluye a las 8.262 pacientes con cáncer de mama infiltrante intervenidas recabadas del RCM. De estas, se estudió solo a las pacientes que recibieron neoadyuvancia, que fueron 684 (8%) pacientes.

Los tumores mamarios fueron divididos en 5 grupos según la clasificación molecular basada en Inmunohistoquímica (IHQ) (Tabla I).

Los factores pronósticos a considerar fueron: edad, afectación ganglionar, tamaño tumoral, grado histológico, tipo histológico, índice de proliferación (Ki 67), receptores de estrógeno y progesterona, HER2.

Los agentes QTNA utilizados fueron antraciclinas (AC en 613 pacientes -89,6%-), taxanos (TAX en 448 pacientes -65,49%-) y ciclofosfamida + metrotexate + fluorouracilo (CMF en 22 pacientes -3,21%-). Se les asoció trastuzumab a 36 pacientes (54,54%) en el grupo HER2 y a 33 pacientes (57,89%) en el grupo Luminal B HER2 +. Se realizaron: en 395 pacientes (57,74%) de 1 a 6 ciclos; en 132 pacientes (19,29%) de 7 a 12 ciclos; y de 16 a 20 ciclos en 157 pacientes (22,95%).

La respuesta clínica a la QTNA se ha evaluado si la misma ha sido: completa, parcial, con progresión, sin cambios.

La respuesta patológica a la QTNA se ha evaluado si la misma en la pieza quirúrgica ha sido: enfermedad residual, enfermedad residual mínima (menor a 1 cm), respuesta histológica completa.

Figura 1. Distribución del nódulo

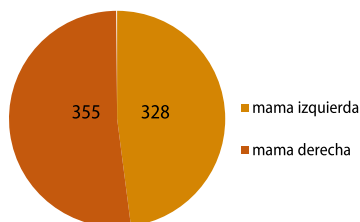
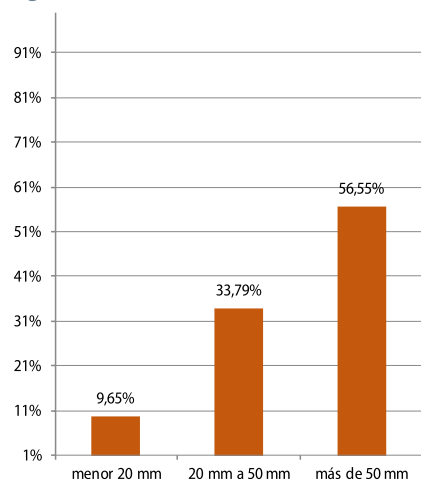


Figura 2. Tamaño del tumor



## RESULTADOS

### Descripción general de la población

La edad de diagnóstico en las pacientes que recibieron neoadyuvancia tuvo su media en los 50 años (entre los 19 y 98 años).

El nódulo fue palpable en 665 pacientes.

En cuanto a la localización, se presentó: en C. central en 60 pacientes; oculto (axila) en 6 pacientes; en CIE en 44 pacientes; en CII en 19 pacientes; en CSE en 339 pacientes; en CSI en 70 pacientes; en 4 cuadrantes en 60 pacientes; y fueron múltiples en 85 pacientes.

El tamaño del tumor fue: menor de 20 mm en (56 9,65%) pacientes; de 20 mm a 50 mm en 300 (33,79%) pacientes; de más de 50 mm en 327 (56,55%) pacientes. (Figura 2)

En cuanto a la estadificación clínica, se observó que la mayoría se ubicó en los E2a, E2b, E3a y E3b y luego de la QTNA en E3a, E2a y E1. (Figuras 3 y 4)

Figura 3. Estadios clínicos

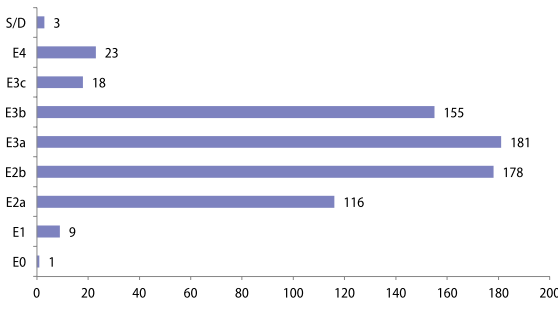


Figura 4. Estadio final PTNM

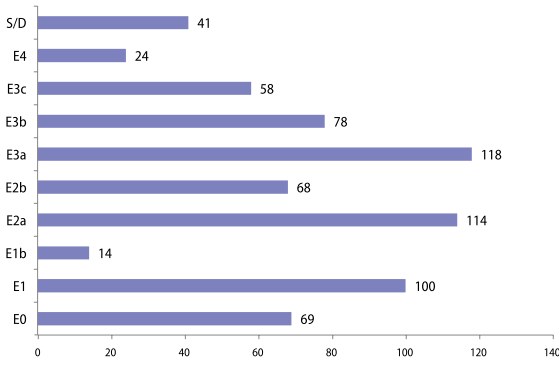


Tabla II. Distribución por histología

Tipo histológico	Pacientes
Invasivo adenoide	1
Invasivo apócrino	2
Invasivo ductal	530 (77,48%)
Invasivo escamoso	4
Invasivo lobular	56 (8,18%)
Invasivo medular	3
Invasivo mixto	22 (3,21%)
Invasivo mucinoso	12 (1,75%)
Otros	6
Invasivo papilar	9
CDIS alto grado	7
CDIS bajo grado	18 (2,63%)
Oculto verdadero	2

En 586 pacientes se realizó diagnóstico por core biopsia, cuyo resultado fue positivo en 581 y negativo en 4 pacientes. En 70 pacientes se hizo diagnóstico por biopsia incisional, cuyo resultado fue positivo en todas.

En cuanto al tipo de cirugías, encontramos que se realizó mastectomías en 425 (64%) pacientes y resecciones sectoriales en 236 (36%) pacientes.

El tipo histológico hallado luego de la QTNA fue: invasivo adenoide en 1 paciente; invasivo apócrino en 2 pacientes; invasivo ductal en 530 pacientes; invasivo escamoso en 4 pacientes; invasivo lobular en 56 pacientes; invasivo medular en 3 pacientes; invasivo mixto en 22 pacientes; invasivo mucinoso en 12 pacientes; invasivo otros en 6 pacientes; invasivo papilar en 9 pacientes; no invasivo CDIS alto grado en 7 pacientes; no invasivo CDIS no de alto grado en 18 pacientes; oculto verdadero en 2 pacientes. (Tabla II)

Los receptores de estrógeno fueron negativos en 210 (31%) pacientes y positivos en 442 (64%). Los receptores de progesterona fueron negativos en 260 (38%) pacientes y positivos en 390 (57%). El HER2 por IHQ fue incierto en 20 (3%) pacientes, negativo en 462 (68%), positivo en 120 (17%). El HER2 por ISH fue negativo en 12 pacientes y positivo en 8. De las 20 inciertas por IQH, 6 fueron negativas, 7 fueron positivas y 7 no se realizaron. Se les hicieron marcadores de proliferación a 409 pacientes, dando alto en 193 (40%), bajo en 138 (28%) e intermedio en 78 (20%) pacientes –tomando como valores: alto los mayores de 25; intermedio los valores entre 15 y 25; y bajo los valores iguales o menores a 14.

El grado histológico fue: GH1 en 71 (10%) pacientes, GH2 en 215 (31%), GH3 en 271 (40%).

El índice mitótico fue: IM1 en 243 (36%) pacientes, IM2 en 192 (28%) e IM3 en 102 (15%).

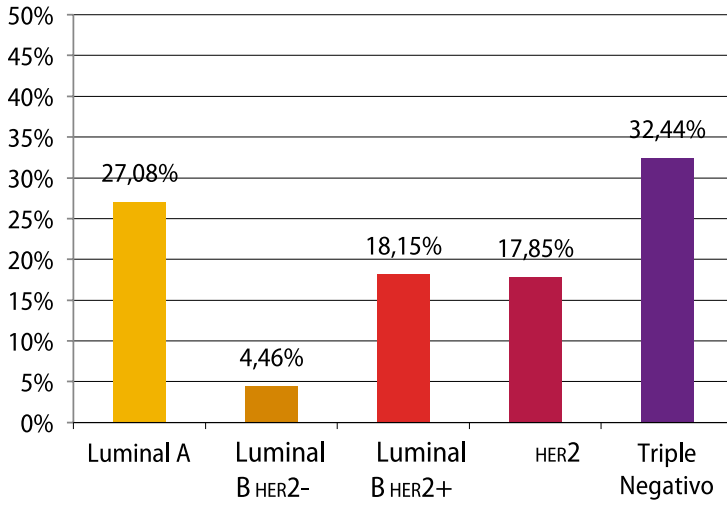
El grado nuclear fue: GN1 en 69 (10%) pacientes, GN2 en 264 (39%) y GN 3 en 212 (31%) pacientes.

No se llevó a cabo ganglio centinela en 341 pacientes, no se identificó en 7 pacientes, y se realizó en 174 pacientes. Se encontraron: micrometástasis en 9 ganglios centinelas, macrometástasis en 41 pacientes y células tumorales aisladas en los ganglios centinela de 5 pacientes.

Se realizó linfadenectomía en 558 pacientes, y no se efectuó en 99.

En cuanto a los subtipos histológicos, se encontraron: Triple Negativos en 109 (32,44%) pacientes; Luminal A en 91 (27,08%); Luminal B HER + en 61

Figura 5. Subtipos histológicos

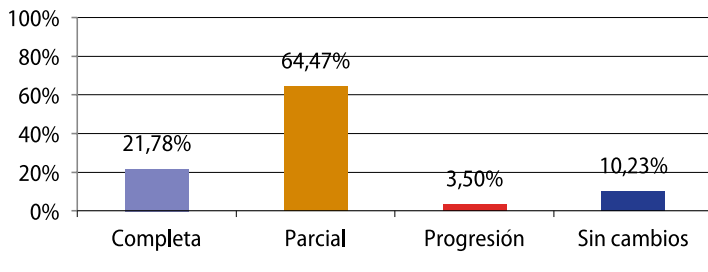


(18,15%); HER2 en 60 (17,85%); y Luminal B HER2 - en 15 (4,46%). (Figura 5)

Como ya dijimos anteriormente, la respuesta clínica a la QTNA se evaluó según la misma haya sido: completa, parcial, con progresión, sin cambios. La respuesta patológica a la QTNA se ha evaluado según la misma haya sido en la pieza quirúrgica: enfermedad residual, enfermedad residual mínima (menor a 1 cm), respuesta histológica completa.

De acuerdo con esto, la respuesta clínica a la QTNA ha sido completa en 149 pacientes (21,78%) y ha sido histológica completa en 87 pacientes (12,71%). (Figuras 6 y 7)

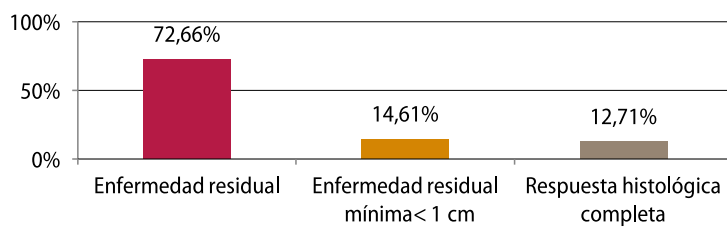
Figura 6. Respuesta clínica a la neoadyuvancia (QTNA)



### Estado Axilar

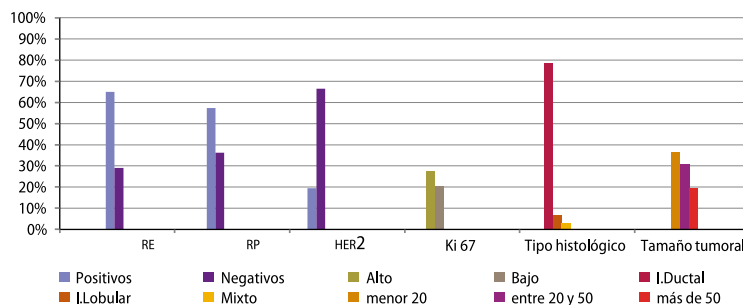
La axila fue clínicamente positiva en 471 pacientes (68,85%). De las mismas, en 254 (54%) continuó siendo positiva luego de la QTNA, y 134 (28%) fueron negativas luego de la QTNA. La axila fue clínicamente negativa en 210 pacientes (30,70%). En ese grupo, 76 (37%) continuaron siendo negativas tras la QTNA y 67 (32%) fueron positivas.

Figura 7. Respuesta patológica a la neoadyuvancia (QTNA)



En las axilas clínicamente positivas previo a la QTNA se evaluaron los factores predictivos, encontrándose que: eran altamente significativos entre los que poseían receptores de estrógeno y progesterona (RE y RC) sobre los que no lo poseían; que el HER2 negativo predominó; que el Ki 67 no mostró diferencias significativas; que el tamaño tumoral se ubicó entre los 20 mm y mayor a 50 mm. El carcinoma ductal invasor fue el más frecuente. (Figura 8)

Figura 8. Axilas clínicamente positivas



En las axilas clínicamente negativas antes de la QTNA se observaron los mismos parámetros, no hallándose diferencias significativas con las axilas positivas, excepto en el tamaño tumoral, donde se vio menor cantidad de pacientes con tumores menores a los 20 mm. (Figura 9)

Figura 9. Axilas clínicamente negativas

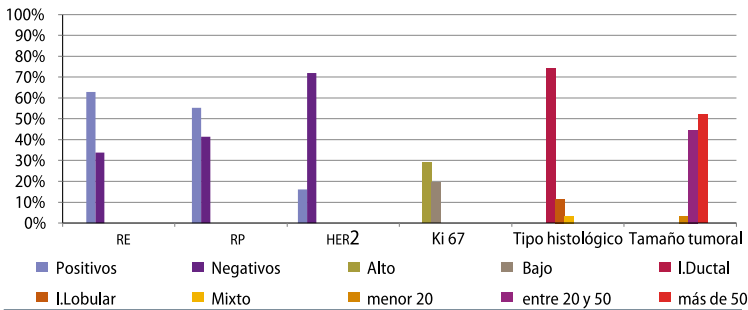


Figura 10. Respuesta clínica a la QTNA según estado axilar

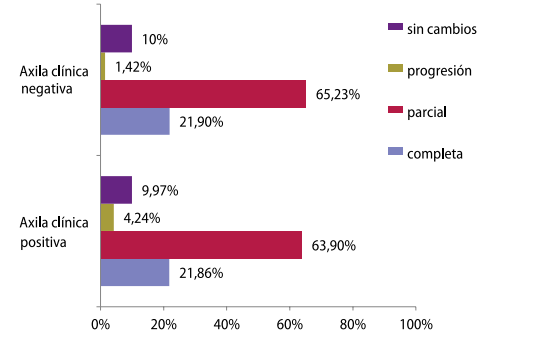


Figura 11. Respuesta patológica a la QTNA según estado axilar

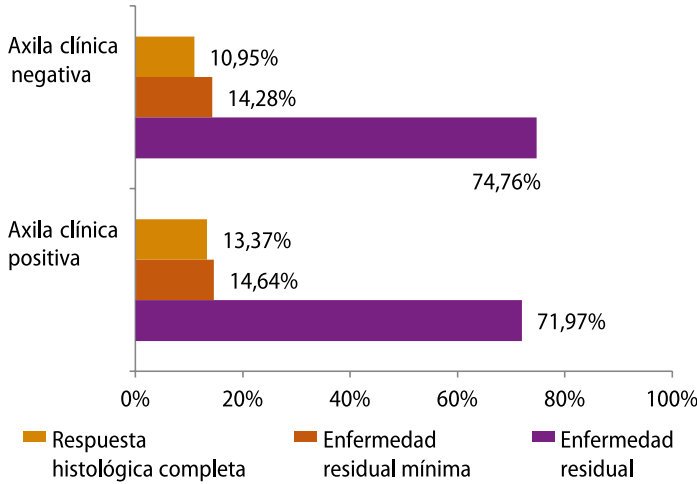


Figura 12. Respuesta clínica a la QTNA según edad

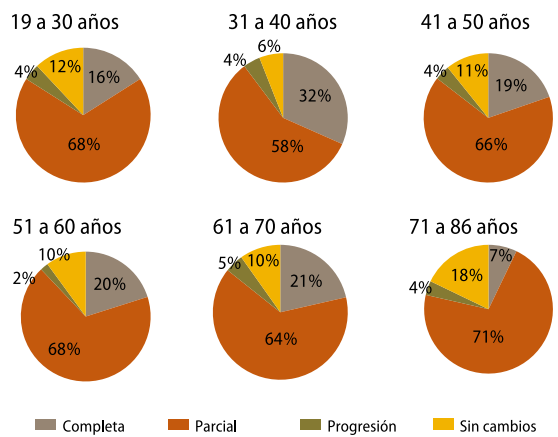
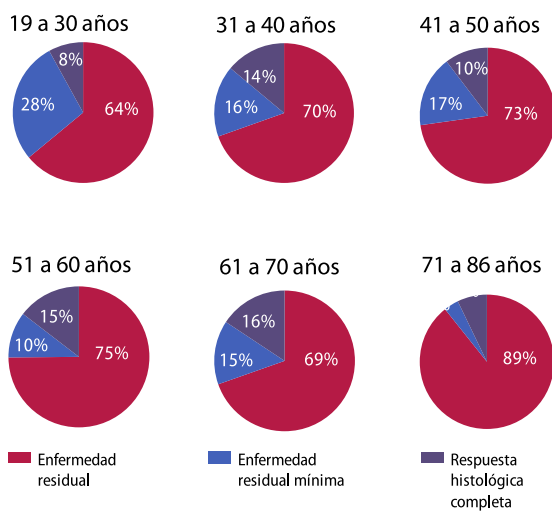


Figura 13. Respuesta patológica a la QTNA según edad



La respuesta clínica tras la QTNA según el estado axilar fue completa en 103 pacientes (21,86%) en las axilas clínicamente positivas previas a la QTNA y en 46 pacientes (21,90%) en las axilas clínicamente negativas antes de la QTNA, no encontrándose diferencias significativas. (Figura 10)

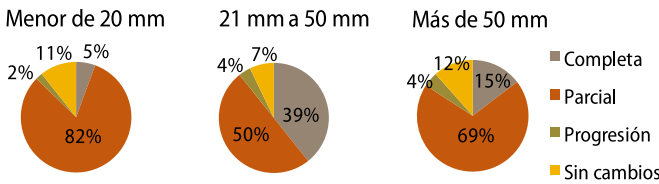
En cuanto a la respuesta patológica, la respuesta histológica completa se dio en 23 (10,95%) pacientes en axilas que eran clínicamente negativas antes de la QTNA y en 63 (13,37%) pacientes que tenían axila clínicamente positivas antes de la QTNA. (Figura 11)

### Factores pronósticos

La respuesta clínica a la QTNA según la edad de las pacientes ha sido completa en el grupo de 31 a 40 años (32%), mientras que, en la respuesta patológica, la respuesta histológica completa mayor se encontró en las pacientes entre los 61 a 70 años (16%). (Figuras 12 y 13)

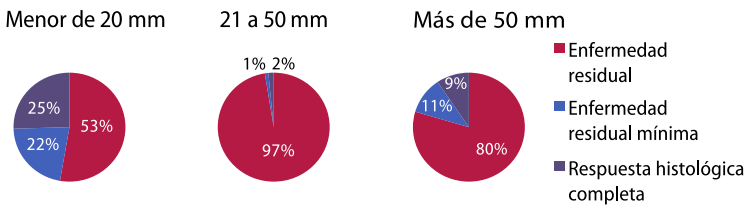


**Figura 14. Respuesta clínica a la QTNA según tamaño tumoral**



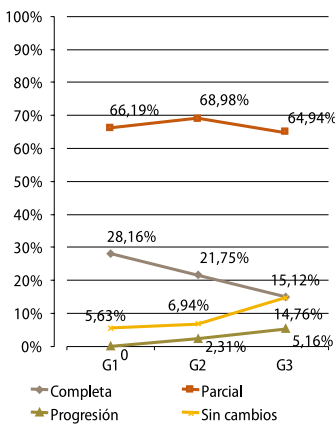
En relación con el tamaño tumoral, se halló mayor respuesta completa en el grupo de los menores de 20 mm (39%); en el grupo de 20 mm a 50 mm esa respuesta fue del 5% y en los mayores de 20 mm fue del 15%, lo cual es significativo. Lo mismo sucedió con la respuesta patológica, siendo la respuesta histológica completa mayor en el mismo grupo. (Figuras 14 y 15)

**Figura 15. Respuesta patológica a la QTNA según tamaño tumoral**

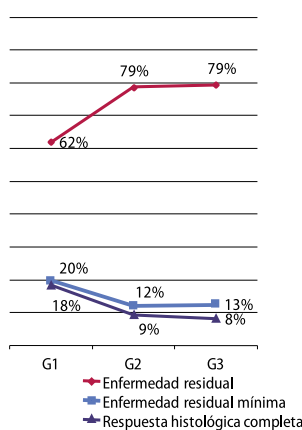


La respuesta clínica a la QTNA según el grado histológico (GH) fue completa en el 28,16% en los G1, en un 21,75% en los G2 y en un 15,12% en los G3. Y su repuesta patológica a la QTNA fue histológica completa en un 18% en los G1, en un 9% en los G2 y en el 8% en los G3. (Figuras 16 y 17)

**Figura 16. Respuesta clínica a la QTNA según GH**

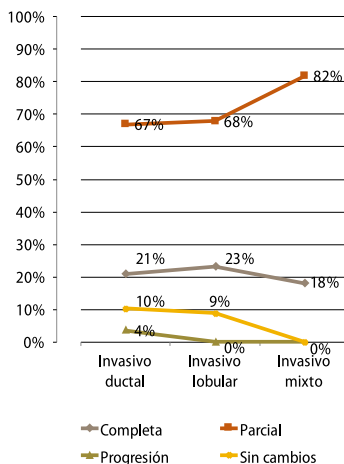


**Figura 17. Respuesta patológica a la QTNA según GH**

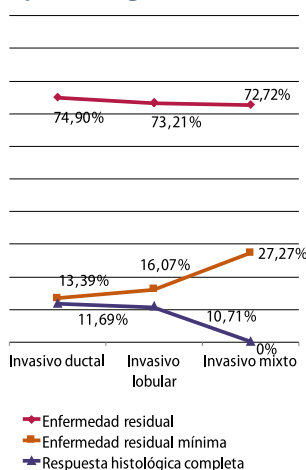


Según el tipo histológico, se halló la misma respuesta clínica completa en ductales invasores y lobulares invasores (21% y 23%), siendo igual en la respuesta patológica completa (11,69% y 10,71%). (Figuras 18 y 19)

**Figura 18. Respuesta clínica a la QTNA según tipo histológico**



**Figura 19. Respuesta patológica a la QTNA según tipo histológico**

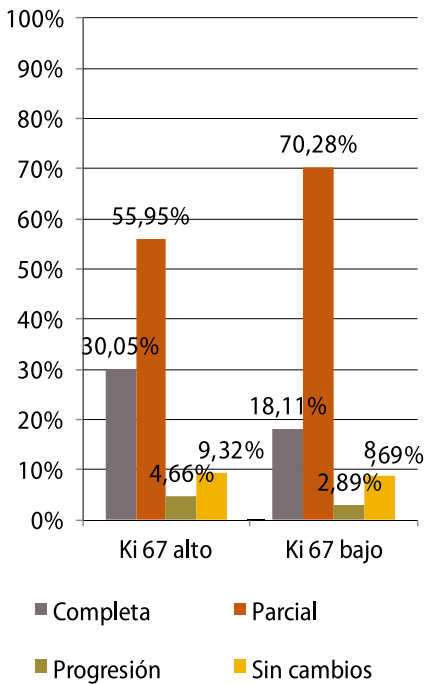


La respuesta clínica a la QTNA según el Ki 67 ha sido completa en los Ki 67 alto en 58 pacientes (30,05%) y en los Ki 67 bajo en 25 pacientes (18,11%). Mientras que la respuesta patológica ha sido completa en los Ki 67 alto en 39 pacientes (20,20%) y en los Ki 67 bajo en 8 pacientes (5,79%). (Figuras 20 y 21)

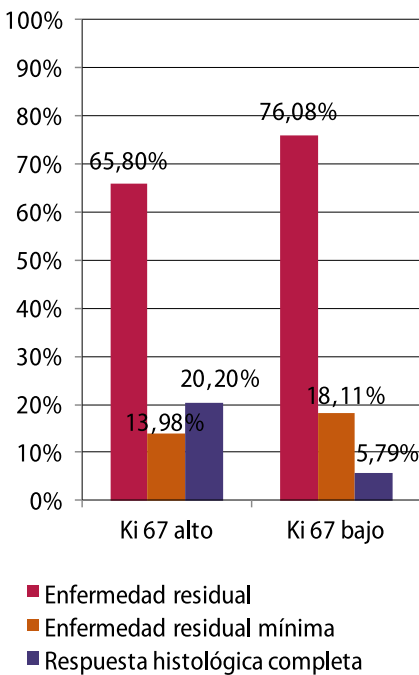
Por otro lado, se encontró mayor respuesta completa clínica e histológica en las pacientes con receptores de estrógenos negativos (Figura 22) y también en las pacientes con receptores de progesterona negativos. (Figura 23)

Según el HER2, luego de la QTNA, en los positivos se encontró mayor respuesta clínica completa (48 pacientes -38%-) y también mayor respuesta histológica completa (33 pacientes -28%-). (Figura 24)

**Figura 20. Respuesta clínica a la QTNA según Ki 67**



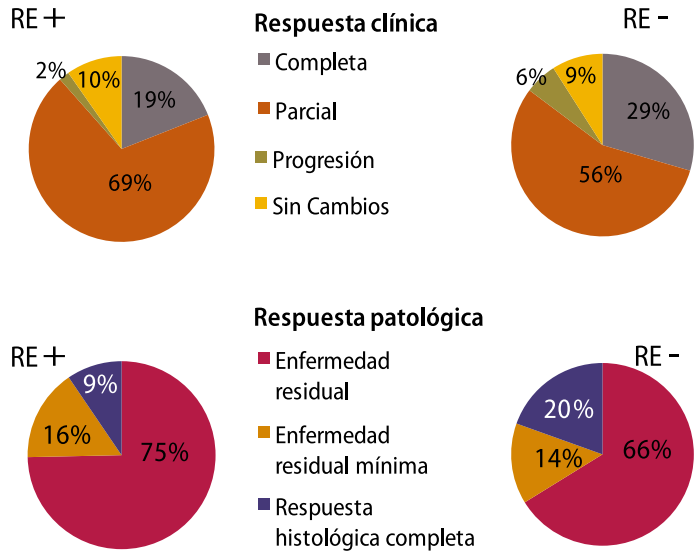
**Figura 21. Respuesta patológica a la QTNA según Ki 67**



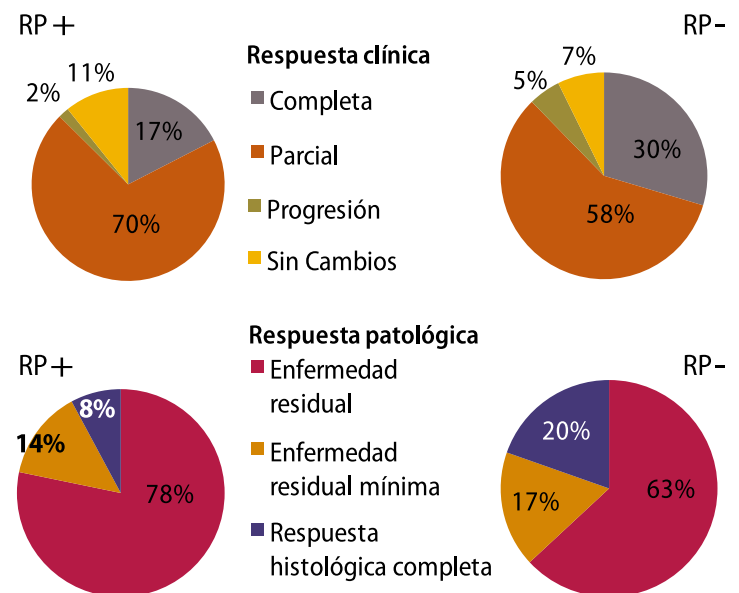
**Subtipos histológicos**

La respuesta clínica completa a la QTNA fue mayor en los subtipos HER2 (48%), seguidos por los Luminal B HER2 + (28%), Triple Negativo (23%), Luminal B HER2 - (20%) y Luminal A (21%).

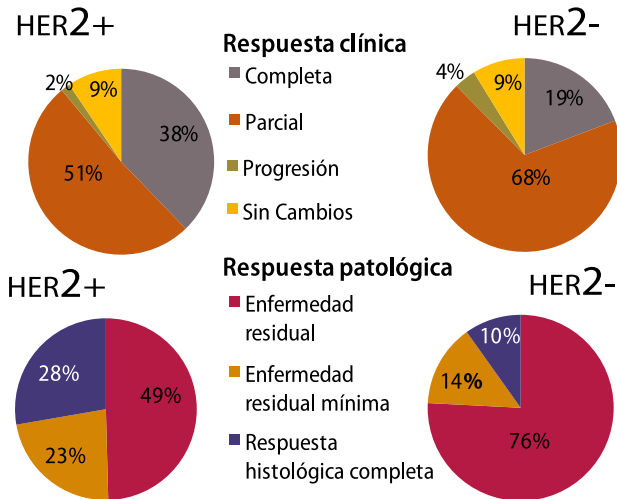
**Figura 22. Respuesta clínica y patológica a la QTNA según receptores estrogénicos**



**Figura 23. Respuesta clínica y patológica a la QTNA según receptores de progesterona**

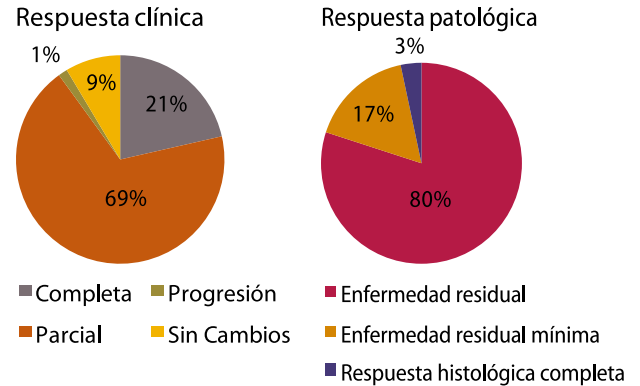


**Figura 24. Respuesta clínica y patológica a la QTNA según HER2**

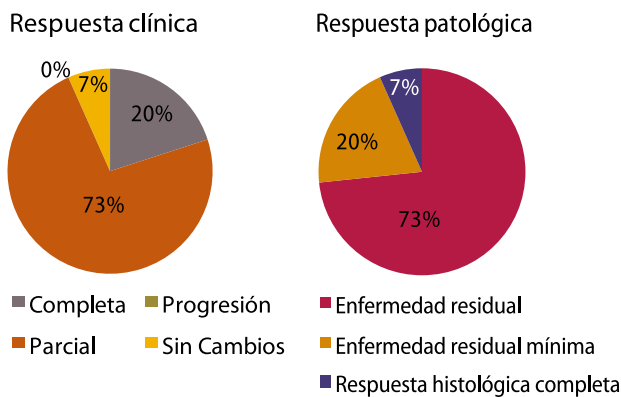


La respuesta patológica fue histológicamente completa en los mismos grupos: HER2 (32%), Luminal B HER2 + (20%), Triple Negativo (16%), Luminal B HER2 - (7%) y Luminal A (3%). (Figuras 25, 26, 27, 28 y 29).

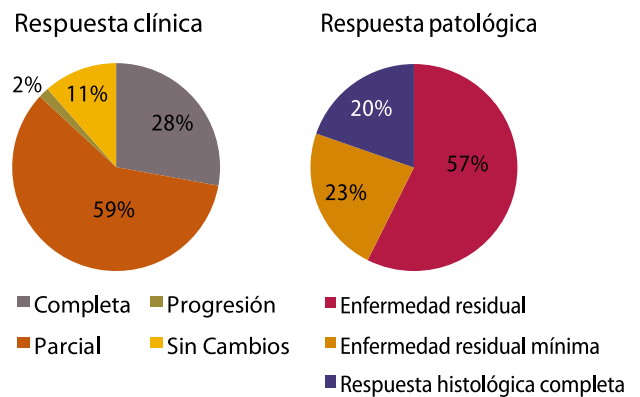
**Figura 25. Respuesta clínica y patológica a la QTNA en Luminal A**



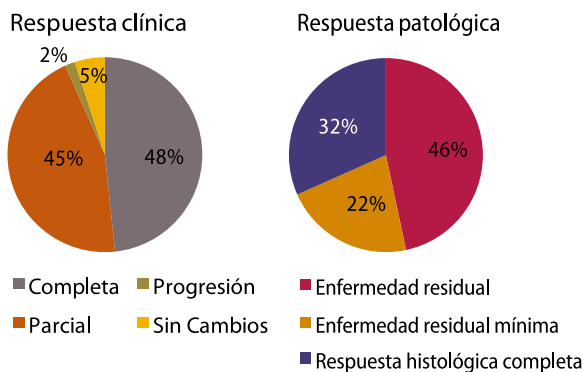
**Figura 26. Respuesta clínica y patológica a la QTNA en Luminal B HER2 -**



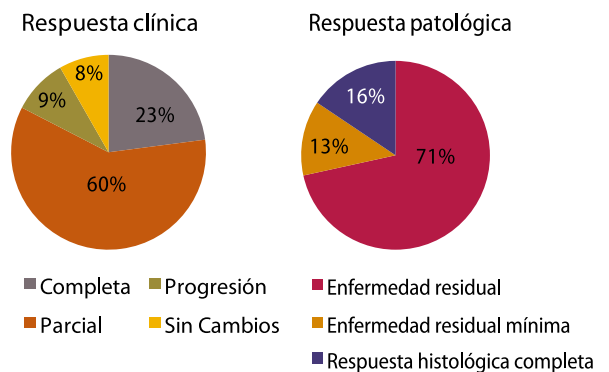
**Figura 27. Respuesta clínica y patológica a la QTNA en Luminal B HER2 +**



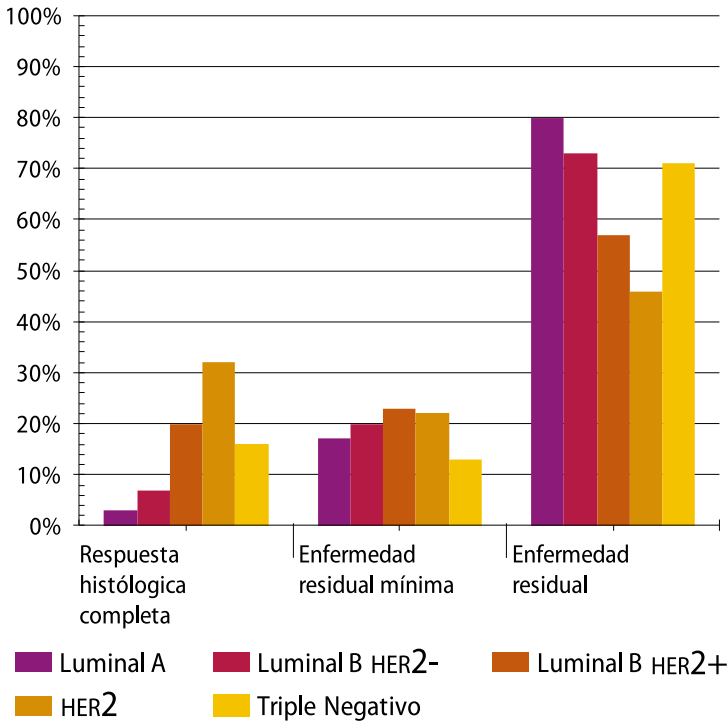
**Figura 28. Respuesta clínica y patológica a la QTNA en HER2**



**Figura 29. Respuesta clínica y patológica a la QTNA en Triple Negativo**



**Figura 30. Respuesta patológica a la QTNA según subtipos de carcinoma mamario**



En todos los subtipos de carcinoma mamario, la respuesta patológica a la QTNA fue residual por sobre otro tipo de respuesta, como se observa en la Figura 30.

## DISCUSIÓN

En nuestra población estudiada, encontramos que un 8% de las pacientes recibe neoadyuvancia. La edad media de diagnóstico fue de 50 años. En un 97% el nódulo fue palpable, ubicándose en un 49% en el CSE. El tamaño nodular fue un 33,79% entre los 20 a 50 mm y un 56,55% mayor a los 50 mm. En 181 pacientes se encontraban en un E3a, en 178 en E2b, en 155 en E3b y en 116 en E2a; solo 9 pacientes se encontraban en E1. Pos neoadyuvancia, en E1 se encontraron 100 pacientes, en E2 114 y en E3 118 pacientes. Se realizaron 64% de mastectomías. El tipo histológico más frecuente fue el invasor ductal (77,48%), el lobular (8,18%) y el mixto (3,21%). Los subtipos histológicos más frecuentes fueron el Triple Negativo (32,44%), seguido por el Luminal A (27,08%), el Luminal B HER2 + (18,15%), el HER2 (17,85%) y el Luminal B HER2 - (4,46%).

Según las publicaciones, la respuesta patológica completa tras la QTNA es el factor predictivo más importante en cuanto a supervivencia global e intervalo libre de enfermedad, estando también relacionado este último con los diferentes fenotipos moleculares del cáncer de mama.<sup>9</sup>

En nuestra muestra estudiada, la respuesta clínica a la QTNA fue completa en 149 pacientes (21,78%) y ha sido histológica completa en 87 (12,71%), siendo en ambos casos superior la enfermedad residual. Esto evidencia lo ya demostrado en la literatura acerca de la mala correlación de la respuesta clínica y patológica completas.

En cuanto a los factores predictivos de acuerdo con la respuesta según el estado axilar, se encontró: que era altamente significativo el poseer receptores de estrógeno y progesterona; que predominó el HER2 negativo; que el Ki 67 no mostró diferencias significativas. El tamaño tumoral se ubicó entre 20 mm y mayor a 50 mm. El carcinoma ductal invasor fue el más frecuente. La respuesta clínica completa no obtuvo diferencias significativas si la axila era positiva o negativa antes de la QTNA; y lo mismo sucedió con la respuesta patológica. Por ello, no puede tomarse como marcador de predicción.

A nivel ganglionar, la QTNA tiene impacto disminuyendo la estadificación axilar o erradicando la enfermedad. La anatomía patológica negativa de los ganglios axilares luego de la QTNA es un factor pronóstico de valor. Pero, en nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que se negativizó luego de la QTNA no fue tan alto como lo mostrado en otros trabajos: tan solo un 28%.

En cambio, es relevante el tamaño tumoral en forma aislada: se vio una mayor tasa de respuesta en los tumores menores de 20 mm, al igual que en los tumores G1. Los tumores más frecuentes fueron invasores ductales y lobulares y sus respuestas clínicas y patológicas fueron similares.

Al analizar el Ki 67 en forma aislada, se vio mayor respuesta en las pacientes que lo presentaban elevado, por lo que podría tomarse como marcador predictivo. Sin embargo, al encontrarse una baja tasa de pacientes cuantificadas para el mismo, este resultado no puede considerarse como concluyente.

En cuanto a los receptores de estrógenos y de progesterona, se encontró mayor respuesta completa clínica e histológica completas luego de la QTNA en las pacientes con ambos receptores negativos. Y según el HER2, se encontró mayor respuesta clínica e histológica completas en los positivos.

En líneas generales, la literatura recoge que la respuesta patológica completa en la mama en el subtipo HER2 es del 60%, en el Triple Negativo del 40% y en el Luminal A y B inferior al 10%. Otras publicaciones, como la de Cortázar *et al.*, que analiza 12 estudios aleatorizados con una muestra total de 12.000 pacientes, describen tasas de respuesta patológica completa en mama del 31 y 50% en los Luminales B HER2 – y HER2 puros, respectivamente, tasas del 34% en los Triples Negativos y solo el 8-16% en los Luminales A y B.<sup>10, 11, 12</sup>

Analizando por subtipos histológicos, en nuestra muestra tal respuesta es significativamente inferior a las publicadas en la literatura, en especial en los Triple Negativos. Las pacientes que obtuvieron mejor respuesta patológica completa fueron las del grupo HER2 (32%), seguido por el Luminal B HER2 + (20%) y el Triple Negativo (16%), y mucho más lejos por los Luminal A y B HER2 – (3% y 7%).

## CONCLUSIONES

1) La administración de QTNA tiene un papel fundamental en los subtipos moleculares de alto riesgo, ya que la respuesta patológica obtenida tras la misma es el factor pronóstico más importante, al tener mayor supervivencia global e intervalo libre de enfermedad que aquellas pacientes con tumor infiltrante residual.

2) La tasa de respuesta axilar a la QTNA, aunque no fue alta en nuestra muestra, ayuda a disminuir la morbilidad quirúrgica a dicho nivel en todos los subtipos moleculares y permite la realización de estudio de ganglio centinela en más pacientes.

3) Quienes más respuesta patológica y clínica obtuvieron fueron los subtipos HER2, Luminal B HER2 + y Triple Negativo en tercer lugar.

4) Es necesario continuar en la búsqueda de factores pronósticos que asociados a distintas combinaciones de quimioterápicos permitan obtener mayores respuestas patológicas completas.

## REFERENCIAS

- Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast* 2014; 23: 526-37.
- Montero AJ, Diaz Montero CM, Deutsch YE *et al.* Phase 2 study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with HER 2 negative clinical stage II-IIIc breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132 (1): 215-23.
- Sorlie T, Perou CM. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS* 2001, Sep 11; 98 (19): 10869-74.
- González E, Noblia C. Tratamiento sistémico y neoadyuvancia: parámetros de evaluación para su indicación: En: Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, guía de procedimientos 1ra.ed. Ciudad Autónoma de Bs. As.: Ediciones Journal SA, 2016, pp 99.
- Chen XS, Wu JY, Huang OU *et al.* Molecular subtype can predict the response and outcome of Chinese locally advanced breast cancer patients treated with preoperative therapy. *Oncol Rep* 2010; 23 (5): 1213-20.
- Kim SI, Sohn J, Koo JS, Park SH, Park HS, Park BW. Molecular subtypes and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncology* 2010; 79 (5-6): 324-30.
- Blows FM, Driver KE, Schmidt MK *et al.* Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival; a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLOS medicine* 2010; 7(5): e 1000279.
- Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collicho F, Sartor CI, Ollila DW *et al.* American Joint Committee on Cancer tumor-node metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1137-42.
- Mieog JS, van der Hage JA, van der Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005002.
- Chang HR, Glaspy J, Allison MA, Kass FC, Elashoff R, Chung DU *et al.* Differential response of triple negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin based neoadjuvant treatment. *Cancer* 2010; 116: 4227-37.
- Sikov WM, Dizon DS, Strenger R, Legare RD, Theall KP, Graves TA *et al.* Frequent pathologic complete responses in aggressive stages to breast cancers with or without trastuzumab: A Brown University Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4693-700.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer. The CT NeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164-72.

## DEBATE

**Dr. González:** Muchas gracias, doctora, muy bueno el trabajo. Quiero formularle dos preguntas. Usted habló de todo lo que es la respuesta axilar, de los cambios de conducta relacionados con la axila. Ustedes, habitualmente, cuando tienen axila positiva de inicio y responde, en el segundo tiempo ¿hacen ganglio centinela y toman conductas o no si el ganglio centinela es negativo? En el caso de que hagan centinela, ¿cuántos ganglios toman como límite para que la muestra sea suficiente?

**Dra. D'Ottavio:** Como estos datos son recabados del RCM, es muy difícil saber qué valores toman en general, pero en esta muestra lo que se vio es que a casi quinientas cincuenta y ocho pacientes se les hizo el vaciamiento, a pesar de haberse realizado el ganglio centinela en un grupo menor. Es decir que, a pesar de ya estar planteado que se puede hacer el ganglio centinela en las pacientes y no el vaciamiento, todavía, en este grupo, a la mayoría de las pacientes se les hace el vaciamiento axilar.

**Dr. González:** En caso de ganglio centinela, ¿no consignó la cantidad de ganglios? ¿No pidió esa información?

**Dra. D'Ottavio:** Eso no estaba consignado.

**Dr. González:** Con respecto a un tema que ya se habló en otras oportunidades, el pedido de información al RCM –que es una cosa importante porque, en realidad, los trabajos también tienen que ver con eso–, ¿ustedes no pidieron información sobre la cantidad de pacientes que podrían haberse hecho mastectomía de inicio y cambiar la conducta de conservación relacionada con la respuesta?

**Dra. D'Ottavio:** Ese dato no figura en el RCM. Lo que sí figura, y que está en el trabajo, es el estadio en el cual se encontraban, lo que hace suponer que la mayoría podría llegar a tener una mastectomía de inicio y luego llegar a cambiar a una cuadrantectomía. Pero la mayoría de las pacientes quedaron en un Estadio II, IIIB, lo cual hace suponer que igualmente necesitaría realizar la mastectomía.

**Dr. González:** Perfecto. Muchas gracias, doctora.

**Dra. D'Ottavio:** Gracias.