



ORIGINAL

Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama



Ana Román Guindo^{a,*}, Covadonga Martí Álvarez^a, David Hardisson Hernández^b,
Francisco Javier de Santiago García^a y José Ignacio Sánchez Méndez^a

^a Unidad de Patología Mamaria, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 24 de enero de 2016; aceptado el 29 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 16 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia
neoadyuvante;
Respuesta patológica;
Fenotipos
moleculares;
Cáncer de mama

Resumen

Objetivo: Evaluar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante tanto en la mama como en la axila según los fenotipos moleculares de cáncer de mama.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo entre enero de 2011 y diciembre de 2014 que incluye a las pacientes con cáncer de mama infiltrante intervenidas tras tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Hemos considerado 5 fenotipos moleculares según los criterios de St. Gallen 2013. La respuesta patológica en mama y en axila se ha evaluado según los criterios de Sataloff. **Resultados:** Se recogen los datos de un total de 181 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, de las que a 96 se les realizó linfadenectomía axilar. El 34,3% tenían un fenotipo molecular Her-2, 28,7% basal, 25,4% luminal B y 11,6% luminal A. En los luminal A, el 28,5% han tenido una respuesta patológica completa en la mama frente al 21,4% en la axila; en los luminal B, 34,7 frente al 13,7%; en los luminal B Her-2, 65 frente a 41,1%; en los Her-2, 95,4 frente a 70,5%; en los basales, 59,6 frente a 36,8%. Globalmente, la respuesta patológica completa en la mama ha sido del 55,2% frente al 35,4% en axila.

Conclusiones: Los fenotipos moleculares Her-2 y basal presentan mayores tasas de respuesta patológica completa tras quimioterapia neoadyuvante. No existe correlación entre la respuesta patológica observada en la mama y en la axila. La respuesta axilar es, en términos generales, menor que en la mama.

© 2016 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaromang@telefonica.net (A. Román Guindo).

KEYWORDS

Neoadjuvant
chemotherapy;
Pathological
response;
Molecular
phenotypes;
Breast cancer

Evaluation of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in the breast and axilla according to molecular phenotypes of breast cancer

Abstract

Objective: To evaluate pathological response to neoadjuvant chemotherapy in the breast and axilla according to the different molecular phenotypes of breast cancer.

Patients and method: A retrospective study was performed between January 2011 and December 2014, including those patients with infiltrating carcinoma who underwent surgery after neoadjuvant chemotherapy. Five molecular phenotypes were considered according to St. Gallen's 2013 criteria. Pathological axillary and breast response were evaluated following the Sataloff system.

Results: We analysed data from 181 patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Of these, an axillary lymphadenectomy was performed in 96 patients. In total, 34.3% of the patients belonged to the Her-2 group, 28.7% to the basal group, 25.4% to the luminal B group and 11.6% to the luminal A group. In luminal A tumours, pathological complete response was observed in the breast in 28.5% of the patients and in the axilla in 21.4%; in luminal B group, 34.7 versus 13.7%; in luminal B-Her-2, 65 versus 41.1%; in Her-2 positive tumours, pathological complete response was observed in the breast in 95.4% of the patients versus 70.5% in the axilla; in the basal group, pathological complete response was achieved in the breast in 59.6% versus only 36.8% in the axilla. Overall, pathological complete response was observed in the breast in 55.2% compared with 35.4% in the axilla.

Conclusions: Her-2 and basal phenotypes of breast cancer show better rates of complete pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy. No correlation was found between pathological response in the breast and the axilla. Axillary response was worse than that found in the breast.

© 2016 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

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 supervivencia¹.

Por ello, la QTNA tiene tradicionalmente un papel fundamental en el cáncer de mama localmente avanzado (estadios IIIA-IIIIC, T3-T4)², en el que la cirugía no es posible inicialmente, y en el cáncer de mama en estadios precoces con indicación de tratamiento sistémico adyuvante (I-II), en los que existe mala relación tumor/mama y que estarían abocados a mastectomía o en los que la localización del tumor condicionaría un mal resultado estético. Pero, cada vez de forma más clara, donde la administración de la QTNA adquiere una especial relevancia es en los fenotipos de cáncer de mama triple negativos y Her-2, independientemente del tamaño tumoral. En estos casos, la evaluación objetiva de la respuesta tumoral in vivo nos puede proporcionar información pronóstica fundamental para las pacientes³.

La forma definitiva para evaluar la respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante es el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Aunque hay criterios

disparos, 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 finalidad del presente estudio es objetivar la respuesta patológica tras el tratamiento sistémico neoadyuvante según los diferentes fenotipos moleculares de cáncer de mama, evaluando dicha respuesta tanto en la mama como en la axila.

Método

Estudio retrospectivo que incluye 181 pacientes con cáncer de mama intervenidas tras la administración de QTNA, en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2014. En 96 de ellas se realizó linfadenectomía axilar por presentar adenopatías metastásicas objetivadas mediante PAAF/BAG previamente al inicio del tratamiento sistémico. Los protocolos de quimioterapia del periodo de estudio son homogéneos, basándose en antraciclina y taxanos, más Herceptin® en los tumores Her-2 positivos, según el siguiente esquema: antraciclina × 4 (21 d) → paclitaxel × 8 (semanal) y antraciclina × 4 → paclitaxel (semanal) + Herceptin® × 8 si Her-2 positivo (21 d-un año). Los criterios empleados para la administración de QTNA han sido los siguientes: pacientes con tumores localmente avanzados y/o con tumores Her-2 neu positivos, o triple negativo, así como algunos tumores luminal B Her-2 negativo con Ki

Tabla 1 Clasificación del cáncer de mama en fenotipos moleculares

	Luminal A	Luminal B	Luminal B Her-2	Her-2	Triple negativo
RE	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
RP	Positivo	Positivo/bajo ^a		Negativo	Negativo
Ki	Bajo ^a	Alto			
Her-2 neu	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona.

Adaptada a partir de los criterios de St. Gallen 2013 (Goldhirsch et al.⁴).

^a Bajo < 20%.

Tabla 2 Evaluación de la respuesta patológica en mama y axila según Sataloff

Mama

T-A: Efecto terapéutico total o prácticamente total

T-B: Efecto terapéutico > 50% pero no completo

T-C: Efecto terapéutico < 50%

T-D: Sin efecto terapéutico

Axila

N-A: Cambios secundarios a quimioterapia, sin metástasis

N-B: Sin cambios secundarios, sin metástasis

N-C: Cambios secundarios a quimioterapia pero metástasis

N-D: Metástasis, sin cambios secundarios a quimioterapia

elevado, o luminal A/B con axila positiva, en función de las características de las pacientes.

Cada paciente ha sido asignada a uno de los 5 fenotipos moleculares de cáncer de mama descritos atendiendo a los criterios acordados en la reunión St. Gallen 2013⁴ (tabla 1). La respuesta patológica tanto en la mama como en la axila ha sido evaluada según los criterios de Sataloff⁵ (tabla 2).

Resultados

Del total de 181 pacientes, 66 (34,3%) se incluyeron dentro del fenotipo Her-2 (tanto puro como luminal B), constituyendo el grupo más numeroso, seguido del triple negativo con 52 pacientes (28,7%); 46 (25,4%) tenían un cáncer de mama luminal B, mientras que 21 pacientes (11,6%) se clasificaron como luminal A, siendo este el menos frecuente. En la tabla 3 se representan estos datos, así como los tamaños de los tumores según cada fenotipo molecular.

Tabla 3 Fenotipos moleculares. Distribución de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante y tamaño tumoral de cada grupo

Fenotipo tumoral	n (%)	Máximo-Mínimo (T medio), mm
Luminal A	21 (11,6)	16-130 (37,8)
Luminal B	46 (25,4)	8-100 (41,9)
Luminal B Her-2	40 (22,1)	9-100 (36,6)
Her-2	22 (12,2)	9-100 (40,3)
Triple negativo	52 (28,7)	10-68 (32,5)

T: tamaño del tumor.

En cifras globales, independientemente del fenotipo de cáncer de mama, hemos encontrado una respuesta patológica completa en la mama del 55,2% frente al 44,8% con respuestas parciales o sin respuesta (100 frente a 81). En la axila, se ha objetivado una respuesta patológica completa en el 35,4% de los casos, frente al 64,6% de respuesta parcial o sin respuesta (34 frente a 62) (tabla 4).

En las pacientes con cáncer de mama *luminal A*, se objetivó una respuesta patológica completa en la mama (T-A Sataloff) en 6 de ellas, lo que supone un 28,5% de los casos. Por el contrario, no se observó efecto terapéutico (T-D Sataloff) en 5 pacientes, es decir, en un 23,8% de las mismas. En 7 pacientes (33,3%) la respuesta objetivada fue superior al 50% (T-B Sataloff), mientras que en 3 de ellas (14,3%) fue inferior al 50% (T-C Sataloff). En la axila, de un total de 15 pacientes, 7 (46,7%) seguían teniendo afectación metastásica sin cambios secundarios al tratamiento quimioterápico (N-D), en 5 (33,3%) persistían las metástasis pero se objetivaron cambios secundarios al tratamiento (N-C), y tan solo en 3 de ellas (20,0%) se observó desaparición de la afectación metastásica, con cambios secundarios evidentes a la quimioterapia (N-A). No hubo ningún caso de respuesta N-B.

En las pacientes con cáncer de mama *luminal B*, la respuesta patológica fue completa en la mama (T-A) en 16 de ellas (34,8%), mientras que en la axila, de un total de 29, solo se evidenció en 4 (13,7%) de las mismas (N-A). Por el contrario, no hubo respuesta alguna ni en mama ni en axila (T-D, N-D) en 2 (6,9%) y 6 (20,1%) pacientes, respectivamente. En 16 casos (34,7%) se observó una respuesta en la mama clasificable como T-B según Sataloff, mientras que en 12 (26,1%) fue T-C. En la axila, 16 pacientes (55,2%) tuvieron una respuesta N-C, siendo el grupo más numeroso. Solo 3 casos (10,3%) presentaron una respuesta N-B.

En los tumores clasificados como *luminal B Her-2*, la respuesta patológica fue completa o casi completa en la mama (T-A) en 26 pacientes (65,0%), frente a 8 (42,1%) de un total de 19 en la axila (N-A). No ha habido respuesta ni en la mama ni en la axila en un 5 y un 15,7%, respectivamente. Se obtuvo una respuesta T-B en 11 pacientes (23,9%). Solo un paciente (2,5%) presentó una respuesta T-C. En la axila, la respuesta fue N-B en 5 casos (26,3%) y N-C en 3 (15,7%).

Las pacientes con tumores *Her-2* tuvieron una respuesta patológica completa T-A en un 95,5% de los casos, frente al 4,5% que obtuvo una respuesta T-B (21 pacientes frente a 1). No se han observado casos de respuesta T-C ni T-D. En la axila, de un total de 16 casos, 11 (68,8%) alcanzaron una respuesta patológica completa N-A, 3 (18,8%) N-B y solo 2 (12,5%) N-C. En ningún caso se objetivó falta de respuesta al tratamiento sistémico en la axila (N-D).

Tabla 4 Distribución de las pacientes con respuesta patológica completa frente a respuesta parcial o sin respuesta en mama y axila

En mama	n (%)	Tipo de respuesta			
		Mama		Axila	
Completa (A)	100 (55,2)	No LA LA	46 (46,0) 54 (54,0)	Completa (A) Parcial (B-C) No respuesta (D)	29 (53,7) 22 (40,7) 3 (5,5)
Parcial (B-C)	68 (37,6)	No LA LA	33 (48,5) 35 (51,5)	Completa (A) Parcial No respuesta	4 (11,4) 23 (65,7) 8 (22,9)
No respuesta (D)	13 (7,2)	No LA LA	6 (46,2) 7 (53,8)	Completa (A) Parcial No respuesta	1 (14,3) 2 (16,6) 4 (57,1)

LA: linfadenectomía axilar.

En los *triple negativos*, la respuesta fue completa o casi completa en la mama en 31 pacientes (59,6%), frente a 6 (35,2%) en la axila (17 linfadenectomías). En 4 pacientes no se obtuvo respuesta en la mama (T-D), lo que supone el 7,7% del total, mientras que en la axila la ausencia de respuesta (N-D) se objetivó en 3 casos, alcanzando el 17,6%. En 10 pacientes (19,2%) se obtuvo una respuesta T-B en la mama, mientras que en 7 de ellas (13,5%) la respuesta fue T-C. En la axila, 3 pacientes (17,6%) presentaron una respuesta clasificable como N-B, frente a 5 (29,4%) como N-C.

Las diferencias en tasa de respuesta se muestran estadísticamente significativas para los distintos fenotipos moleculares ($p < 0,001$).

En la [tabla 4](#) se presentan los datos globales en relación con la respuesta patológica objetivada tanto en mama como en axila.

Evidentemente no se pueden comparar las respuestas en mama y en axila para el total de la población, ya que no a todas las pacientes se les realizó una linfadenectomía axilar, pero sí entre aquellas a las que se realizó ambas (cirugía en la mama y linfadenectomía axilar), en las que la tasa de RPC es del 55,7% en mama y del 35,1% en axila ($p < 0,001$). Esta diferencia es también significativa si comparamos por separado los distintos tipos de respuesta en axila en función de si ha habido o no RPC en mama ($p < 0,001$).

Según nuestros resultados, en todos los fenotipos moleculares de cáncer de mama se han objetivado mayores tasas de respuesta patológica completa en la mama en comparación con las obtenidas en la axila.

Discusión

Aunque la QTNA no conlleva mayor supervivencia global ni intervalo libre de enfermedad en comparación con el tratamiento sistémico adyuvante⁵, múltiples publicaciones demuestran que las pacientes con RPC tras la administración de QTNA presentan mayor supervivencia global e intervalo libre de enfermedad que aquellas con tumor infiltrante residual tras la misma^{6,7}. Esto es especialmente cierto en los

tumores triple negativos^{8,9}. Por ello, podemos afirmar que la RPC tras 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 mama¹⁰.

Según nuestros resultados, la respuesta patológica objetivada en la mama ha sido mayoritariamente de tipo completa. Pero existe una gran variabilidad en la RPC en la mama entre los diferentes fenotipos moleculares, que ha sido ampliamente estudiada, siendo los datos objetivados muy homogéneos. Así, podemos establecer, en líneas generales, que la literatura recoge que la RPC en la mama en el subtipo Her-2 es del 60%; en el triple negativo, del 40% y en el luminal A y B, inferior al 10%^{11,12}. Otras publicaciones, como la de Cortázar et al.¹³, que analiza 12 estudios aleatorizados con una muestra total de 12.000 pacientes, describen tasas de RPC en mama del 31-50% en los luminales B Her-2 y Her-2 puros, respectivamente, tasas del 34% en los triples negativos y solo del 8-16% en los luminales A y B. La RPC observada en la mama en las pacientes objeto de estudio en nuestro centro es significativamente superior a las publicadas en la literatura, en especial en los subtipos Her-2 y triple negativo frente a los luminales A y B. Estas diferencias podrían deberse a diversas razones: el grupo más numeroso en nuestra población de estudio ha sido el fenotipo Her-2; se han incluido pacientes con estadios iniciales de cáncer de mama con fenotipos moleculares de mayor riesgo (triple negativo y Her-2) por la implicación pronóstica que tiene la consecución de una RPC en ellas, y las pacientes incluidas en el estudio con subtipo luminal B presentaban ciertas características inmunohistoquímicas directamente relacionadas con mayores tasas de RPC, como un Ki-67 elevado o un grado histológico G3. Así mismo, el porcentaje de respuesta puede verse influido por el criterio de clasificación empleado: la clasificación de Sataloff es menos exigente que otras a la hora de definir la RPC.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio en relación con la RPC global en la axila tras la administración de QTNA (35,4%) están dentro del amplio espectro (20-60%)

recogido por la literatura^{14,15}. La RPC axilar fue mayor en los fenotipos moleculares Her-2 tanto puros (68,8%) como luminal B Her-2 (42,1%) y en los triple negativos o basales (35,2%), frente a los luminales B y A en los que la respuesta objetivada fue mucho menor (13,7 y 20,0%, respectivamente). No obstante, aunque los tumores Her-2 y triple negativos responden en mayor medida, coincidiendo con lo publicado en la literatura, los porcentajes absolutos de respuesta de nuestro estudio difieren ligeramente de ellos. Así, Jiménez-Ballvé et al.² obtienen una RPC en axila mayor en los fenotipos triple negativos frente a los Her-2 (69 frente a 62%), aunque estos resultados no son estadísticamente significativos.

Si comparamos los datos obtenidos en nuestro estudio en la mama y en la axila, es evidente que la RPC en la primera es significativamente mayor. Esto nos plantea la siguiente cuestión: ¿Por qué la respuesta patológica es, en general, superior en la mama frente a la axila?, ¿de qué factores depende la respuesta a la QTNA en la axila?, ¿existe algún marcador de predicción de la respuesta patológica en la axila? Es evidente que se requieren más estudios en esta línea.

En conclusión, la administración de tratamiento sistémico previo al quirúrgico definitivo posibilita tratar de forma conservadora el cáncer de mama en aquellos casos que por su estadio en el momento del diagnóstico o por la mala relación tamaño tumoral/mama estarían abocados a una mastectomía, siempre y cuando exista indicación de tratamiento sistémico adyuvante. Así mismo, tiene hoy día un papel fundamental en los subtipos moleculares de alto riesgo Her-2 y triple negativos, ya que la respuesta patológica obtenida tras la misma es el factor pronóstico más importante. Las pacientes con RPC tras QTNA tienen mayor supervivencia global e intervalo libre de enfermedad que aquellas con tumor infiltrante residual.

Las tasas de respuesta patológica completa en la mama son superiores a las objetivadas en la axila en todos los subtipos moleculares de cáncer de mama. Hoy día desconocemos qué factores condicionan la diferente respuesta patológica en mama y axila.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast*. 2014;23:526–37.
- Jiménez-Ballvé A, Serrano-Palacio A, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, Salsidua-Arroyo O, Román-Santamaría JM, et al. Respuesta patológica en la axila tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación axilar. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015;34:230–5.
- Mathew J, Asgeirsson KS, Cheung KL, Chan S, Dahda A, Robertson JF. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: A review of the literature and future directions. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:113–22.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:2206–23.
- Aranda FI, Peiró G, Niveiro M, Seguí J. Neoadyuvancia en cáncer de mama: Papel del patólogo. *Rev Esp Patol*. 2010;43:90–3.
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:188–94.
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26:778–85.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1275–81.
- Kim T, Han W, Kim MK, Lee JW, Kim J, Ahn SK, et al. Predictive significance of p53, Ki-67, and Bcl-2 expression for pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer. *J Breast Cancer*. 2015;18:16–21.
- 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 II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: A Brown University Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4693–700.
- Cortázar 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 CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164–72.
- Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, Lucci A, Mittendorf EA, Le-Petross HT, et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2010;116:2884–9.
- Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Findings from the ACOSOG Z1071 prospective multicenter clinical trial. *Ann Surg*. 2014;260:608–14.