

TUMOUR MOLECULAR SUBTYPING ACCORDING TO HORMONE RECEPTORS AND HER2 STATUS DEFINES DIFFERENT PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

A. Sánchez Muñoz, A. M. García Tapiador, E. Martínez Ortega, R. Dueñas García, A. Jaén Morago, A. L. Ortega Granados, M. Fernández Navarro, C. de la Torre Cabrera, B. Dueñas, A. I. Rueda, F. Morales, C. Ramírez Torosa, M. D. Marín Salvago, P. Sánchez Rovira. *Clin Transl Oncol* (2008) 10:646-653.

El propósito de este estudio es evaluar el papel de los subtipos moleculares (receptores hormonales y estado de HER2) como factores predictivos de respuesta completa patológica (RCp) en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama. Además, estudia la supervivencia libre de progresión (SLP) y la correlación entre RCp y la expresión de ciertos marcadores moleculares (p53, Ki-67 y receptores de estrógeno y progesterona).

MATERIAL Y MÉTODOS

Los criterios de inclusión eran: pacientes entre 18 y 75 años con diagnóstico confirmado de cáncer de mama estadio II y III, incluyendo carcinoma inflamatorio. Debían tener un ECOG <2, una adecuada reserva hematológica (hemoglobina ≥ 10 g/dl, neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$), una función renal y hepática adecuada y una fracción de eyección $\geq 50\%$.

En todas las pacientes se llevó a cabo una biopsia con tru-cut y se utilizó la inmunohistoquímica para medir los receptores hormonales, el estado de HER2 (en

el caso de un resultado por inmunohistoquímica de ++ se realizaba FISH), el Ki-67 y los niveles de p53.

Las pacientes fueron tratadas con uno de los dos esquemas que a continuación se detallan como parte de dos ensayos clínicos prospectivos: A) epirrubicina $90\text{mg}/\text{m}^2$ + ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$, día 1 por 3 ciclos, seguido de paclitaxel $150\text{mg}/\text{m}^2$ + gemcitabina $2500\text{mg}/\text{m}^2$ día 1 por 3 ciclos +/- trastuzumab $2\text{mg}/\text{kg}/\text{semanal}$ (con dosis de carga de $4\text{mg}/\text{kg}$) según el estado del HER2. B) adriamicina $40\text{mg}/\text{m}^2$ día 1, paclitaxel $150\text{mg}/\text{m}^2$ + gemcitabina $2000\text{mg}/\text{m}^2$ día 2 por 6 ciclos. La administración de los fármacos fue de forma intravenosa cada 2 semanas con soporte de factores 5 días tras cada ciclo.

Posteriormente las pacientes fueron operadas mediante mastectomía radical modificada o cirugía conservadora y linfadenectomía. Las pacientes con cirugía conservadora recibieron posteriormente radioterapia sobre la mama. Tras la mastectomía se administró radioterapia

sobre la pared torácica y la axila a las pacientes con tumores mayores de 5 cm, carcinoma inflamatorio, o pacientes con 4 o más ganglios afectados.

El tratamiento hormonal adyuvante se administró en pacientes receptores hormonales positivos. En mujeres postmenopáusicas con tamoxifeno o inhibidores de aromatasas y con tamoxifeno y goserelina en pacientes que mantuvieron la menstruación tras el tratamiento.

El objetivo primario del estudio fue la tasa de RCp tras la neoadyuvancia basándose en el subtipo molecular (estado de los receptores hormonales y HER2). La RCp se definió como ausencia de tumor invasivo en la mama (pacientes con ausencia de tumor en la mama pero tumor en algún ganglio linfático se refirieron específicamente).

Los objetivos secundarios incluyeron tasa de respuesta clínica, la SLP y la correlación entre RCp y la expresión de algunos marcadores moleculares (p53, Ki-67, receptores de estrógenos y de progesterona).

Los análisis de eficacia se hicieron por intención de tratar.

RESULTADOS

127 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama estadio II-III desde enero de 1999 hasta diciembre de 2005 participaron en los dos ensayos prospectivos. 73 pacientes recibieron el esquema A, y 54 el esquema B. Posteriormente, 77 pacientes (60,6%) se sometieron a cirugía conservadora y 50 (39,4%) a cirugía radical.

Un total de 123 pacientes (96,9%) presentaron respuesta clínica al tratamiento y 4 pacientes (3,1%) mantuvieron enfermedad estable.

Se obtuvieron 43 RCp (33,9%, IC 95%: 25,6-42,1%), 36,9% con el esquema A que incluía trastuzumab en pacientes HER2 + y 29,6% con el esquema B. De las pacientes con RCp 16,3% tenían afectados los ganglios linfáticos y de las que no obtuvieron RCp 61,9%.

La tasa de RCp fue significativamente mayor en tumores receptores de estrógenos negativos, pobremente diferenciados, Ki67 positivos y p53 positivos.

La tasa de RCp fue mayor en las pacientes triple negativas comparado con las receptores hormonales positivo y HER2 negativo y las HER2 positivo: 58,3% (triple negativas) frente a 5,4% (receptores positivos

y HER2 negativo) y frente a 39,5% (HER2 positivo), $p < 0,001$.

Con una mediana de seguimiento de 24,6 meses, la SLP estimada fue de 76,7 meses. No se observaron diferencias en SLP en función de la RCp ($p = 0,844$) ni en función de del estado de HER2 y el tratamiento recibido (+/- trastuzumab) ($p = 0,950$).

Sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLP en relación con la afectación o no de ganglios linfáticos de forma que, pacientes con afectación axilar tuvieron una SLP a tres años del 53,7% frente a 81,5% ($p = 0,025$).

Por último, no hubo diferencias estadísticamente significativas de SLP en función del subtipo molecular: en pacientes triple negativas 48,9 meses frente a 76,7 meses en pacientes con receptores positivos y HER2 negativo y frente a HER2 positivo (SLP no alcanzada), $p = 0,736$.

DISCUSIÓN

Los resultados de este ensayo muestran tasas de RCp similares a otros estudios de neoadyuvancia. Asimismo muestran una importante tasa de cirugías conservadoras.

En conclusión podemos decir que ambos esquemas de quimioterapia se han mostrado altamente eficaces en términos de RCp,

que los tumores con diferente subtipo molecular tuvieron una tasa diferente de RCp pero sin impacto sobre la SLP, que los pacientes con afectación de ganglios tras el tratamiento tuvieron peor pronóstico y que, aunque no hubo una correlación significativa entre el estado de HER y el tratamiento con trastuzumab con la RCp (probablemente por el pequeño número de pacientes), sí se observó una tendencia favorable en el grupo de pacientes HER2 positivo tratadas con trastuzumab.

No se observaron tampoco diferencias en SLP en función de la RCp porque probablemente esto requiera un mayor seguimiento.

