

## ESTRATEGIA EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE TUMORES LUMINALES B CON INHIBIDORES DE AROMATASA MEDIANTE EVALUACIÓN DEL KI67

JORGE URIBE, CAROLINA MARTÍNEZ, MARÍA LOURDES ANZOLA, ROGER FEBRES, JOEL RODRÍGUEZ, MARÍA E MÁRQUEZ, HENRY PÉREZ, FRANCISCO MENOLASCINO, JULIO RIVAS, DULCE SÁEZ, JORGE LUIS URIBE

CLÍNICAS DE MAMAS DE BARQUISIMETO

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR: VÍCTOR BRITO A" 2013

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Presentar resultados del tratamiento neoadyuvante en 30 pacientes posmenopáusicas con cáncer Luminales B, con inhibidores de aromatasa por cuatro semanas. La variación volumétrica del tamaño ecográfico del tumor, disminución del valor del Ki67 al mes de tratamiento, y en pieza operatoria, se usan como marcador del efecto del tratamiento. **MÉTODO:** De biopsia core inicial se obtiene información del valor del Ki67, receptores estrógeno, progesterona, Her2neu; se determina tamaño clínico volumétrico por ecografía. Al mes de tratamiento se repite biopsia para evaluación Ki67 y mensualmente se determinan los cambios del tamaño volumétrico ecográfico; al final del cuarto mes es operada la paciente, repitiendo inmunohistoquímica al tumor remanente. **RESULTADOS:** 92 % presentó más de 50 % de disminución volumétrica del tumor, al mes de tratamiento disminución del Ki67 fue estadísticamente significativa ( $P < 0,005$ ). Operadas 12 pacientes 16,66 % con respuesta patológica completa, evaluación de la inmunohistoquímica del tumor final muestra negativización en 50 % del Ki67, 25 % de receptores de progesterona con muy discretos cambios en receptores de estrógeno. **CONCLUSIÓN:** El tratamiento hormonal con inhibidores de aromatasa es efectivo en tumores Luminales B al producir un 16,66 % de respuesta patológica completa, disminución estadísticamente significativa ( $P < 0,005$ ) del valor Ki67 al mes de tratamiento, negativización del mismo en 50 % en biopsia definitiva, y 25 % de negativización en los receptores de progesterona y mínimos cambios de estrógeno. Este tratamiento es efectivo y evitaría las complicaciones de la quimioterapia.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, inhibidores de aromatasa, Ki67, hormonoterapia, neoadyuvancia.

---

Recibido: 30/11/2013 Revisado: 03/01/2014  
Aceptado para publicación: 15/03/2014

---

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** Present results of neoadjuvant treatment in 30 postmenopausal patients with breast cancer Luminal B, its analyzed using aromatase inhibitors during four weeks, using as marker of treatment effect, variation on volumetric size tumor in ultrasound image and decrease of percentage value of oncogene Ki67 per month of treatment. **METHOD:** From the initial biopsy core we have information on the percentage value Ki67, estrogen, progesterone receptors, Her2Neu; determining clinical and volumetric size by ultrasound. After a month of treatment a biopsy is repeated for evaluation of Ki67 and monthly changes of ultrasound volumetric size is determined, at end of the fourth month the patient received surgical procedure, repeating immunohistochemistry to the remaining tumor. **RESULTS:** 92 % of patients presented more than 50 % volumetric reduction of tumor. After month of treatment the reduction Ki67 was statistically significant ( $P < 0.005$ ). 12 patients received surgical procedures, 16.66 % have had complete pathologic response the assessment of final tumor immunohistochemistry shows 50 % negative values in Ki67 and 25 % of progesterone receptors, discrete changes in estrogen. **CONCLUSION:** Hormone therapy with aromatase inhibitors it's effective in Luminal B tumors having a 16.66 % of complete pathologic response, statistically significant decrease ( $P < 0.005$ ) of Ki67 value after a month of treatment, 50 % negative values in final biopsy. 25 % of progesterone receptors also have a negative values and small changes in estrogen receptors. The treatment it's effective and will avoid chemotherapy complications.

**KEYWORDS:** Cancer, breast, aromatase inhibitors, Ki67, hormone therapy. neoadjuvant.

---

Correspondencia: Dr. Jorge Uribe. Clínica de Mamas de Barquisimeto. Carrera 21 con calle 13 Edificio Clínica De Mamas de Barquisimeto PB. Tel:+584166567751.  
E-mail: jorgeruribe@hotmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

La utilización de la inmunohistoquímica (IHQ) permite realizar una clasificación molecular del cáncer de mama, con una aplicación clínica y validez bastante cercana a la que obtenemos mediante el uso de las plataformas genéticas. De esta clasificación molecular, los Luminales B (LB), constituyen una compleja variedad de tumores malignos de la glándula mamaria, que no tienen una clara recomendación terapéutica entre quimioterapia y hormonoterapia, a diferencia de los Luminales A (LA), donde la opción hormonal es la recomendación primaria y los tumores triple negativos y Her2 positivo, donde lo es la quimioterapia y los anticuerpos monoclonales <sup>(1,2)</sup>.

Una referencia fundamental para la justificación del presente trabajo, lo constituye las recomendaciones de un panel de expertos reunidos el año 2011 en Kyoto, Japón, que se denominó *Kyoto Breast Cancer Consensus* y que tuvo como tema principal el “tratamiento pre-quirúrgico de los tumores Luminales”. La votación de ese panel de expertos en Kyoto, sobre diferentes aspectos relacionados al tema en discusión, mostró que un 95 % de los asistentes consideran adecuado el tratamiento hormonal para tumores Luminales <sup>(2)</sup>. Un 84 % que el propósito sería determinar la sensibilidad al tratamiento. Una mayoría se abstuvo cuando se preguntó si los índices de proliferación serían un factor determinante para decidir este tratamiento, pero la mayoría opinó que una disminución del valor porcentual del Ki67 sería una clara evidencia de sensibilidad al tratamiento. Un aspecto importante del consenso señala que es fundamental para evaluar la respuesta tumoral, la determinación de una disminución volumétrica del tamaño del tumor. En el presente trabajo, la evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento, se realiza mediante la determinación ecográfica

del volumen tumoral, la determinación del Ki67 al mes de tratamiento y en la pieza operatoria. Antes de la votación, los expertos en Kyoto señalaron cuales serían los propósitos de un tratamiento neoadyuvante con hormonas en pacientes con tumores Luminales: aumentar la cirugía preservadora; conocer de la sensibilidad a las hormonas, predecir el pronóstico, definir la utilidad de los tratamientos hormonales, una mejor selección de las pacientes que se beneficiarían de la quimioterapia, conocer los cambios en biomarcadores como receptores de estrógeno (RE) y Ki67, obtener respuestas patológicas completas (RPC), decidir duración del tratamiento hormonal.

La clasificación molecular actualizada del cáncer de mama según las recomendaciones de *Saint Gallen 2011* <sup>(1)</sup>, ha tenido varias consecuencias fundamentales en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, al establecer que los tumores con expresión de RE positivo, presencia o no del oncogen Her2 y un Ki67 por encima de 14 %, pertenecen ahora al grupo de los LB, eso eleva de manera importante la frecuencia de estos tumores. A diferencia de los tumores LA, donde el tratamiento recomendado es el hormonal y en el *basal like* o los Her2 positivo, donde lo es la quimioterapia y anticuerpos monoclonales en los Her2neu, los tumores LB permanecen en una especie de limbo terapéutico, al no haber una clara definición entre el tratamiento con hormonas o quimioterapia, tanto en la modalidad adyuvante como neoadyuvante.

Tanto en el escenario de tratamiento adyuvante como neoadyuvante, la mayoría de esas pacientes son tratadas actualmente con quimioterapia, lo cual expone a las pacientes a la morbimortalidad del tratamiento de quimioterapia exonerándolas de la menor morbilidad y beneficios del tratamiento hormonal. Sin embargo, al pertenecer al grupo de tumores Luminales, donde una de sus principales características es precisamente la expresión de receptores para estrógeno y progesterona, tiene sentido explorar en

**Cuadro 1.** Clasificación molecular del cáncer de mama según el consenso Saint Gallen 2011.

	RE	RP	CERB-2	KI67 %
Luminal A +	+/-	-	< 14	
Luminal B cerb-2 negativo	+	+/-	Negativo	> 14
Luminal B cerb-2 positivo	+	+/-	Positivo	Independiente del valor del Ki-67
Her2Neu	Negativo	Negativo	Positivo	Independiente del valor del Ki-67
Triple negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Independiente del valor del Ki-67

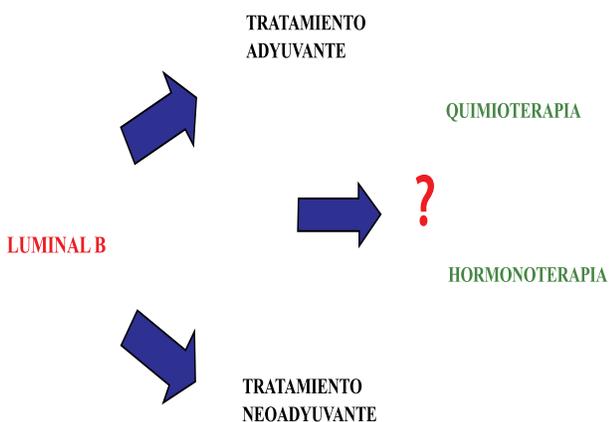


Figura. 1 Disyuntiva tratamiento ideal.

neoadyuvancia cual es la calidad de la respuesta al tratamiento con hormonas.

La evaluación por IHQ del cáncer de mama es mencionada por el consenso de *Saint Gallen* 2011 <sup>(1)</sup>, como un método suficientemente adecuado y económico en la práctica clínica, si lo comparamos con las plataformas genéticas. Nos permite la identificación de las características

genéticas del tumor y del nivel de expresión de esos genes a nivel de la membrana celular, pero permite además una clasificación molecular del cáncer de mama, que aunque no proporciona una adecuada aproximación diagnóstica en la identificación de los genes, como si lo tienen las plataformas genéticas como *Oncotype DX*, *MammaPrint* o PAM 50, es de gran utilidad clínica en el manejo del cáncer de mama.

Dentro de los genes identificados en la IHQ, el oncogén Ki67 se relaciona a la proliferación celular. Mientras más elevada sea la proliferación de células, mayor será el porcentaje de su expresión. Con valores inferiores a 14 % están clasificados como tumores LA, catalogados tradicionalmente como menos agresivos. Un Ki67 mayor a 14 % está relacionado a tumores LB con un comportamiento de mayor agresividad <sup>(4,5)</sup>.

Otros genes expresados e identificados mediante la IHQ y que tienen aplicación clínica importante desde el punto de vista pronóstico y terapéutico son los RE y progesterona (RP). La interpretación tradicional de los resultados de los RE ha considerado que un tumor con RE menor a 10 % se considera un tumor RE negativo, por

el contrario un tumor con RE mayor a 10 % se considera positivo y la mayor concentración del receptor se relaciona con un tumor menos agresivo y mayor posibilidad de respuesta al tratamiento hormonal.

Cuando analizamos en particular la situación de los tumores Luminal B, el análisis clínico de las opciones terapéuticas para estos tumores es confuso, particularmente porque no se sabe con precisión, cuál es el nivel de Ki67, para considerar si el tumor se beneficia de quimioterapia y no de hormonoterapia, e igualmente cuál es el nivel de RE y RP, que determinaría una mayor respuesta al tratamiento hormonal y no a la quimioterapia <sup>(5)</sup>.

La literatura reporta que una disminución del porcentaje de Ki67 en la biopsia tomada 2 o 3 semanas después de iniciado el tratamiento, es un indicador de respuesta al tratamiento y por el contrario una elevación o no disminución se considera que el tumor no es sensible a tratamiento y debería intentarse otro tipo de terapia. El manejo de las pacientes usando estas estrategias terapéuticas permite un uso más razonable de la información que da la IHQ.

Uno de los beneficios más importantes del tratamiento neoadyuvante es la posibilidad de evaluar que la enfermedad sistémica está siendo tratada como tumor primario. La relevancia del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia u hormonoterapia en pacientes con cáncer de seno, cada día adquiere mayor importancia, este tema como vimos anteriormente fue ampliamente revisado el año 2011 durante la realización del Consenso de Kyoto. La justificación inicial para su uso, fue la posibilidad de aumentar el número de pacientes en los cuales se hace preservación de la mama al momento de la cirugía, ha sido superada en la actualidad por muchos argumentos <sup>(4,5)</sup>.

## OBJETIVOS

1. Definir que la opción de tratamiento

neoadyuvante con inhibidores de aromatasas (IA) en pacientes con cáncer de mama LB es adecuada.

2. Determinar la utilidad del comportamiento del Ki67 en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante con IA.
3. Comparar resultados de la IHQ de estos tumores antes y después del tratamiento con IA.

## MÉTODO

### Diseño del estudio

El estudio LB o protocolo Francisca, es un ensayo clínico controlado, diseñado para evaluar la mejor opción terapéutica neoadyuvante, entre hormonoterapia y quimioterapia, en 100 pacientes posmenopáusicas con tumores LB, Her2 negativos, donde se inicia tratamiento neoadyuvante con hormonas y se evalúa a las cuatro semanas y al final del 4º mes en la pieza operatoria la variación en el porcentaje del Ki67. Para los efectos de este estudio se considera que con una disminución mayor al 10 %, en el valor porcentual del Ki67, hay respuesta al tratamiento hormonal y que este puede continuar, siempre y cuando el tamaño del tumor al examen físico y el volumen obtenido mediante el ecosonograma, muestren una franca respuesta. Considerando la relevancia de los resultados y la prácticamente ausencia de reportes en la literatura de esta modalidad de tratamiento para los tumores LB, se presenta los resultados de los primeros 30 pacientes.

En los casos donde la disminución del Ki67 no sea mayor al 10 % en la segunda biopsia luego de un mes de tratamiento y no haya evidencia de respuesta al examen físico y ecografía, se cambiará al tratamiento hormonal por quimioterapia. Las pacientes con tumores LB son divididas en dos grupos dependiendo de la expresión del Her2, no siendo candidatas del estudio las pacientes Her2 positivo.

## Pacientes

En todas las pacientes en las cuales se realiza el diagnóstico histológico de un cáncer de mama, se evalúa el carácter molecular del tumor mediante IHQ método LSBA+, para la determinación de RE, RP, Her2 y Ki67. La identificación de estas características del tumor nos permite clasificarlos en LA y LB, triple negativos y Her2 positivos. De un total de 178 pacientes diagnosticados con cáncer de mama entre julio de 2012 hasta julio 2013, el grupo de 30 pacientes posmenopáusicas portadores de tumores LB, son los que se consideraron para el presente estudio. Las pacientes reciben 2,5 mg, VO de IA (Letrozole) diariamente durante 4 meses, con una evaluación mensual. Al final del cuarto mes son operadas.

## Criterios de inclusión

1. Toda mujer posmenopáusica con diagnóstico de cáncer de mama.
2. Tumores tipos LB Her2 negativo.
3. Estadios de enfermedad del T1 al T4 (solo se aceptará estadios de T4 con metástasis a hueso y nódulos subcutáneos).
4. Pacientes con cáncer de mama diagnóstico LB en todas sus variedades histológicas.
5. Paciente con buen pronóstico de vida.
6. Axila positiva o negativa.

## Criterios de exclusión

1. Pacientes que no acudan al centro a su revaloración mensual con terapia hormonal.
2. Pacientes que fueron diagnosticados con biopsia por estereotaxia.
3. La presencia o antecedentes patológicos de otro cáncer, excepto tumores de piel de buen pronóstico.
4. Presentación de enfermedad visceral en exámenes de extensión.
5. Presentación clínica de pacientes con cáncer

de mama tipo inflamatorio.

6. Tumores tipo Her2 positivos.

## Recolección de datos

La inmunohistoquímica es realizada mediante el método LSAB+. El procedimiento diagnóstico y evaluación de la respuesta del tumor al tratamiento hormonal se realiza de acuerdo a los lineamientos establecidos en el protocolo para el manejo de las pacientes con cáncer de mama de la institución, sometidas a tratamiento neoadyuvante con hormonas o quimioterapia. La biopsia inicial diagnóstica del tumor, se utiliza para la identificación de las características IHQ del tumor y así determinar si se trata de un cáncer de mama Luminal B. Durante la visita inicial se cumple la fase número 1 del protocolo y en la fase número 2 se realiza el análisis del comportamiento del tumor mediante la evaluación de los parámetros establecidos, un día antes de cada mes cumplido de tratamiento.

## Fase 1

La fase número uno está orientada a la historia clínica de la paciente, determinación precisa del tamaño volumétrico del tumor, su exacta localización al examen físico y las imágenes, el diagnóstico de las características histológicas e inmunohistoquímicas, así como la estadificación del paciente.

### Pasos

1. Historia clínica.
2. Valoración con mamografía digital directa con proyecciones estándar y complementarias.
3. Ultrasonido mamario, que en particular determina el tamaño del tumor, volumen, localización, extensión de la enfermedad y situación de los ganglios axilares.
4. Biopsia *trucut* (aguja 12 Fr.) guiadas por ultrasonido o biopsias por estereotaxia, dependiendo de la forma más prevalente de presentación del tumor.

5. Exploración ecográfica de la región axilar y PAAF de ganglios sospechosos.
6. Estudios de extensión (RX de tórax, ultrasonido abdominal, gammagrama óseo)
7. Resonancia magnética mamaria: evalúa extensión, multicentricidad o multifocalidad.
8. Inmunohistoquímica: receptores hormonales, Her2, Ki67.
9. Conclusión diagnóstica integral de la lesión: clínico, imagenológico y patológico.
10. Casos dudosos sobre su manejo inicial, son revisados en clínica de tumores (Modalidad docente con participación de cirujanos, radiólogos, patólogos, oncólogos, radioterapeutas y cirujanos plásticos).

## Fase 2

La fase número dos, está orientada fundamentalmente a la evaluación del comportamiento y respuesta del tumor durante la fase del tratamiento, al final del mismo y a la planificación del tratamiento quirúrgico.

### Pasos

1. Evaluación clínico-ecográfica mensualmente posterior a concluir cada mes de hormonoterapia, donde se analiza comportamiento tumoral de acuerdo a los cambios en su volumen ecográfico, características clínicas y situación de la axila.
2. En las pacientes sometidas a neoadyuvancia con hormonas de acuerdo al protocolo Francisca (LBIA), al cumplirse un mes de tratamiento, se realiza una segunda biopsia del tumor para la determinación porcentual del Ki67 y se evalúa la respuesta al examen físico y la disminución volumétrica del tumor medida por ecografía. Si hay menos del 10 % de disminución del Ki67 y ausencia de respuesta al examen físico o ecografía, se decide cambiar el tratamiento a quimioterapia, caso contrario la paciente continúa el IA.
3. Cuando hay buena respuesta y eventual desaparición de la lesión antes de concluir el tratamiento, se colocará un clip metálico guiado por ultrasonido o por mamografía, dependiendo de cuál método, tiene una más clara imagen del tumor.
4. Al finalizar el cuarto mes de tratamiento, se realiza una reevaluación mamográfica del tumor. El radiólogo en conjunto con el cirujano, determinan el tipo de cirugía, mediante la evaluación de las características de extensión radiológica del tumor y tamaño de la mama. Se decide entonces una intervención radical o preservadora y el radiólogo indica en un diagrama hacia donde se proyectan las extensiones del tumor en cada caso, de manera de garantizar márgenes libres.
5. Colocación de arpones guiados por ultrasonido o mediante procedimientos radio-quirúrgicos para las lesiones subclínicas.
6. Reevaluación preoperatoria de las imágenes por el equipo quirúrgico, para reafirmar el abordaje más adecuado que garantice la extirpación de la lesión con márgenes libres.
7. Durante la intervención quirúrgica se debe extirpar el tumor y las extensiones señaladas por el radiólogo.
8. Colocar referencias en el radial 12 de la pieza operatoria y enviar a radiología en un implemento para radiografías de las piezas quirúrgicas de lesiones subclínicas (Transpec®), para confirmación por rayos X si la lesión ha sido extirpada con márgenes radiológicos adecuados.
9. Ante la situación de un margen radiológico estrecho o comprometido, el radiólogo informa al cirujano el sitio donde debe ampliarse el margen.
10. Se envía al patólogo la pieza quirúrgica con un resumen del caso, la información de la lesión, la ubicación exacta y los estudios radiológicos del tumor dentro del Transpec®.
11. Se realiza valoración por IHQ del tumor de la pieza operatoria.

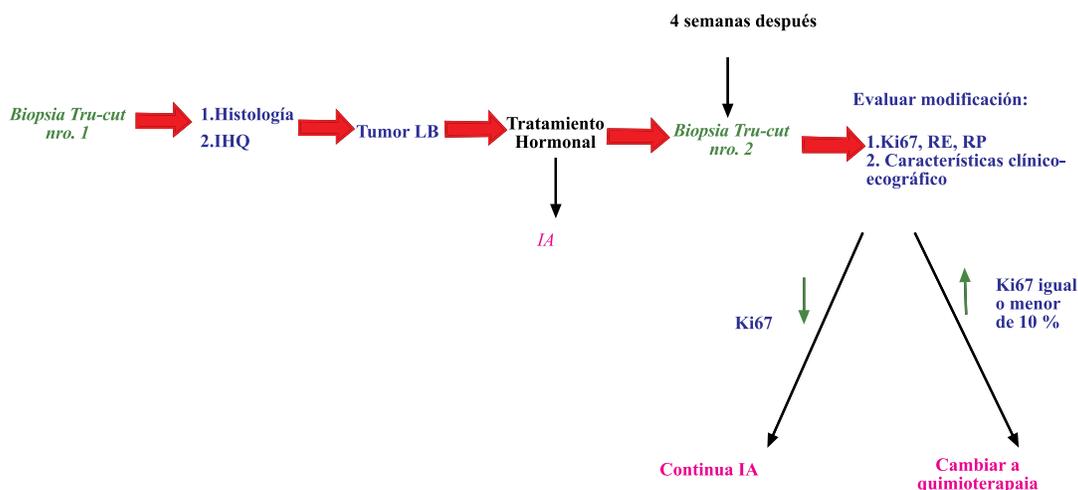


Figura 2. Diseño del protocolo Francisca.

### Técnica de procesamiento de datos

Los datos fueron obtenidos del manejador de base de datos MySQL 5.5, procesados y tabulados en Microsoft Excel 2007®, presentados en figuras y cuadros estadísticos. Para determinar significancia estadística se aplicó la Prueba t para datos relacionados y se estableció que existe significancia estadística si  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

La distribución por edades muestra que, el 90 % de las pacientes se ubican en el grupo etario entre 51 y 75 años; con solo una paciente por debajo de los 50 años. Todas las pacientes son posmenopáusicas.

En un 93 % de las pacientes la lesión inicial fue palpable al examen físico y en un 3 % diagnosticada de manera subclínica dentro de las exploraciones de pesquisa.

De un total de 28 pacientes con tumor palpable al examen físico un 54 % presenta un tamaño menor de 2 cm (T1). Un 35 % entre 2 a 5 cm (T2) y el 11 % restante mayor de 5 cm (T3).

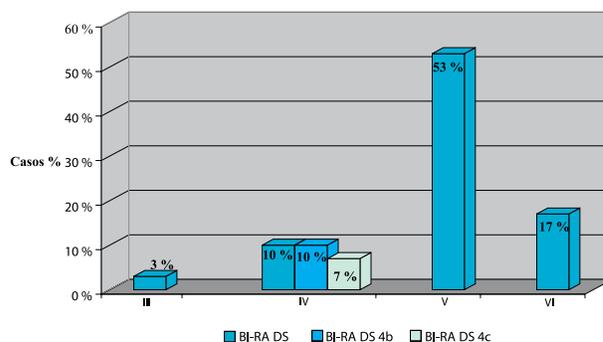


Figura 3. BIRADS mamográfico en pacientes LB en protocolo Francisca.

La Figura 3 nos presenta la forma como de acuerdo a la clasificación BI-RADS se presentaron los tumores. Solo una paciente el 3 % no tuvo lesiones de sospecha a la mamografía y la mayoría de las pacientes dentro de las clasificaciones patológicas con 53 % BI-RADS V y 17 % BI-RADS IV.

Se demuestra la importancia de la resonancia magnética (RM) mamaria en la evaluación diagnóstica de estas lesiones, en nuestro trabajo solo un 57 % de las lesiones fueron únicas a la RM, 23 % multifocal y 20 % multicéntricas.

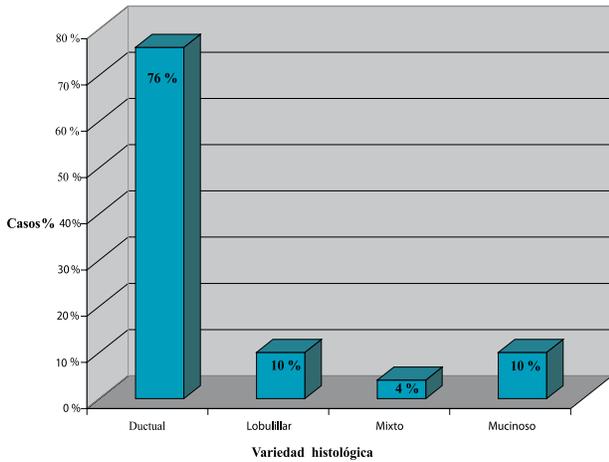


Figura 4. Variedad histológica tumoral de pacientes LB en protocolo Francisca.

El carácter histológico de las lesiones en un 76 % fueron variedad ductal, 10 % lobulillar y 10 % mucinoso (Figura 4).

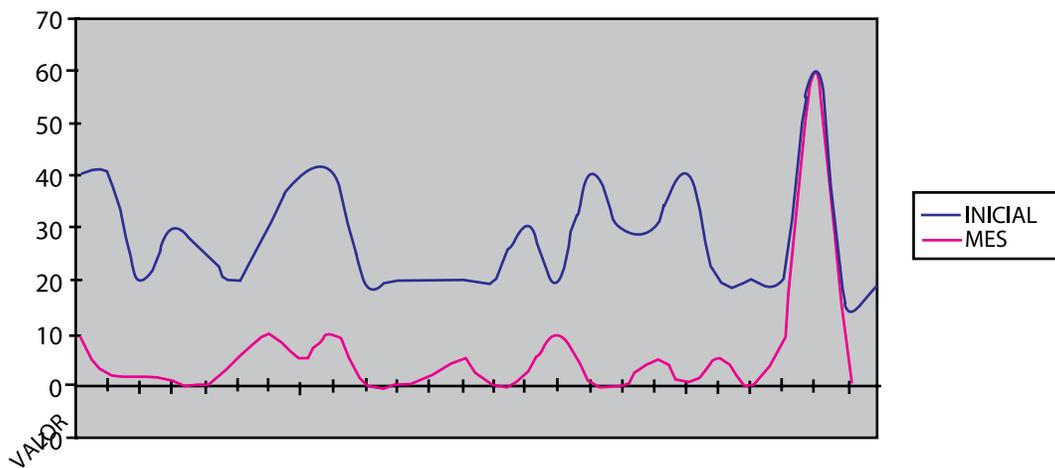
Un 97 % de los tumores presentan un valor mayor al 50 % en la concentración de este receptor.

Un 80 % de los tumores presentan un valor mayor del 20 % en la concentración de receptor de progesterona y solo un 20 % de la muestra reportaron un valor menor del 20 %.

En relación al Ki67 inicial de las pacientes LB en nuestro protocolo, un 73 % de las pacientes presenta un rango de KI 67 inicial entre 15 % y 30 %. Solo una paciente, el 3 % presenta un valor mayor (60 %) y el restante de la muestra 24 % un rango entre 31 % - 60 %.

La Figura 5 nos permite observar que el 96 % de las pacientes estudiadas presentaron disminución del Ki67 en su primer mes. Solo se observó una paciente (4 %) que no disminuyó el Ki67 control.

La respuesta clínica a la terapia hormonal en las pacientes LB al cuarto mes de tratamiento, nos demuestra la calidad de esa respuesta con el IA. Un 92 % de las pacientes presentaron una respuesta mayor del 50 % y una respuesta parcial menor del 50 % en solo 8 %. Es importante señalar que no se observó ningún caso de estabilidad o progresión de la enfermedad según criterios RECIST-B.



Prueba t,  $P < 0,05$

\* Muestra total para este análisis es de 30 pacientes

Figura 5. Disminución del Ki67 posterior a un mes de tratamiento en pacientes LB. Prueba t,  $P < 0,05$ .

En relación al procedimiento quirúrgico en las 12 pacientes intervenidas hasta esta fecha, la mayoría de las pacientes un 92 %, ha sido tratada quirúrgicamente mediante una mastectomía oncológica preservadora y un 8 % cirugía radical.

Un 40 % de las pacientes presentó metástasis a los ganglios centinelas del nivel I, 5 de 11 pacientes mediante PAAF guiada por ultrasonido al momento del diagnóstico inicial.

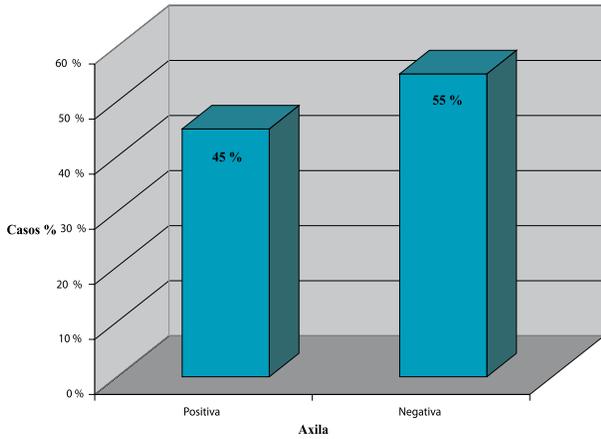


Figura 6. Evaluación inicial de la axila mediante PAAF guiada por ultrasonido en pacientes con tumores LB protocolo Francisca.

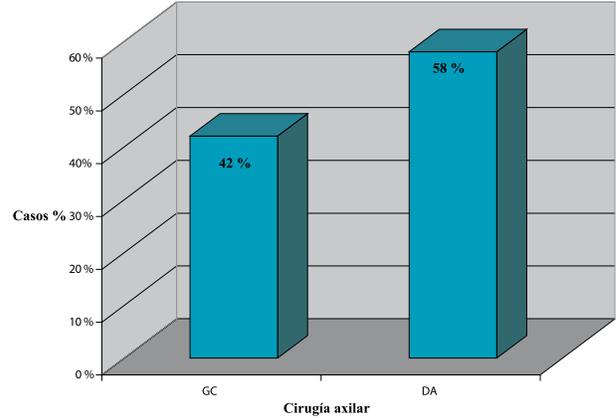


Figura 7. Cirugía axilar realizada luego de tratamiento en tumores LB del protocolo Francisca.

De la Figura 7 se señalan dos conclusiones:

1. A 7 de 12 pacientes de la muestra se les realizó disección axilar de II niveles, en 2 pacientes se observó la negativización de los ganglios, esto representa un 40 % de respuesta a la enfermedad axilar.
2. Los 5 pacientes restantes se les realizó ganglio centinela. (1 paciente ganglio centinela reportó 4/9 ganglios positivos por lo cual se finalizó con disección axilar).

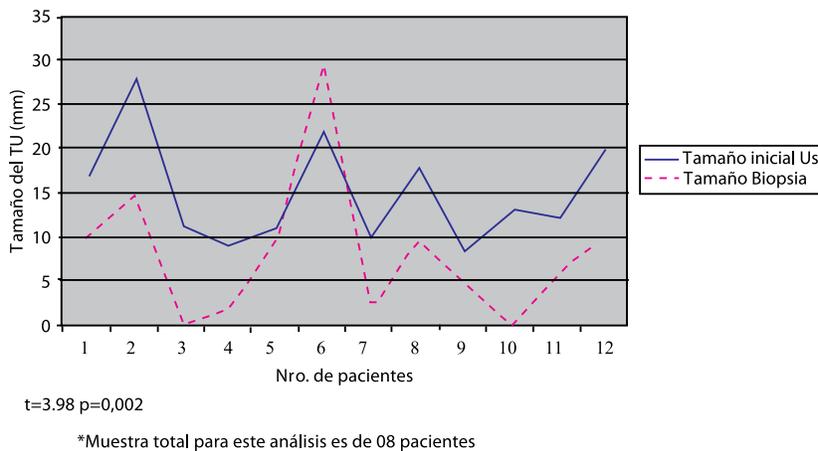


Figura 8. Comparación tamaño tumoral inicial y tamaño patológico final t=3,98 P=0,002

La Figura 8 muestra claramente cómo se produce una importante disminución general del tamaño del tumor al comprar sus valores al comienzo y al final del tratamiento de acuerdo al tamaño patológico, excepto en 1 paciente donde el tumor aumentó de tamaño.

Es importante señalar que de los 12 pacientes operados en 2 (16,66 %) hay respuesta patológica

completa. En estos 8 pacientes señalados en este cuadro la IHQ final mostró negativización en un 50 % del Ki67 en la pieza operatoria y 25 % de los RP. Los RE mostraron muy discretos cambios. Cabe destacar que dentro de estas 8 pacientes están incluidas las 2 pacientes con respuesta patológica completa.

**Cuadro 2.** Comparación de los resultados de la IHQ al momento del diagnóstico inicial y en la pieza operatoria

	RE		RP		KI67	
	Inicial	Cirugía	Inicial	Cirugía	Inicial	Cirugía
1	60	60	60	60	40	Negativo
2	80	60	0	10	40	2
3	80	80	20	Negativo	20	Negativo
4	60	60	60	60	40	Negativo
5	40	80	40	Negativo	40	1
6	60	60	60	20	20	5
7	80	80	0	10	30	Negativo
8	90	60	0	Negativo	60	30

## DISCUSIÓN

Las pacientes en un 93 % pertenecen al grupo etario por encima de los 51 años, expresado y en un 75 % de las pacientes el diagnóstico de la lesión se realiza mediante la palpación del tumor, el 25 % restante, tenían una enfermedad subclínica con un examen físico normal.

El análisis de las características de presentación al examen clínico de acuerdo a la clasificación TNM, nos muestra como la mayoría de las lesiones, un 54 % se colocan dentro del grupo T1 (menores de 2 cm), 35 % lesiones T2 (entre 2 cm y 5 cm) y solo una paciente tiene un tumor T3, mayor de 5 cm.

La forma de expresión mamográfica de las pacientes, presentada de acuerdo a la clasificación BI-RADS, es revisada y vemos como un 53 %

se presenta con una franca lesión maligna a la mamografía tipo BI-RADS V, un 27 % BI-RADS IV, 17 % de las pacientes son BI-RADS VI y solo una paciente tiene una mamografía BI-RADS III donde no se apreciaba malignidad en el estudio mamográfico <sup>(6,7)</sup>.

Un hallazgo interesante es, las características de estos tumores LB, a la RM. Llama poderosamente la atención la elevada frecuencia de multifocalidad en un 23 % de las pacientes, multicentricidad en un 20 % y solo una 57 % de las pacientes, tienen una lesión única por este estudio. El ultrasonido direccionado está indicado para complementar la evaluación diagnóstica de las pacientes que con cáncer de mama que presentan lesiones multicéntricas o multifocales a la RM. En esta experiencia dos de las pacientes con este tipo de lesiones el ultrasonido direccionado mostró otro cáncer <sup>(6,7)</sup>.

Con respecto a la variedad histológica de estos tumores, no se presentan de manera diferente a lo que generalmente vemos en cáncer de mama, un 76 % de las lesiones son ductales, 10 % de lobulillares y un 10 % mucinoso <sup>(8)</sup>.

Cuando analizamos los porcentajes de receptores hormonales, podemos observar como la media de RE está en 76 % con un mínimo de 40 % y un valor máximo de 90 %. Un aspecto importante es que ninguno de los tumores presentó un valor de RE por debajo de 10 %, cifras entre las cuales se considera una expresión débil del receptor y que está relacionado con una menor respuesta al tratamiento hormonal.

Para los RP la media está en 44 % con un mínimo de 0 % y un valor máximo de 90 %. En un 20 % estos receptores fueron negativos. Estos tumores Luminales con RP menor de 20 %, son ahora sacados fuera del grupo de Luminales A, aunque su expresión de Ki67 esté por debajo de 14 % de acuerdo al reporte, factor que introduciría un nuevo grupo de tumores a la clasificación molecular del cáncer de mama. En esta serie de cinco pacientes estudiados, cinco presentaron RP negativos, en tres de ellos se ha completado la evaluación de la respuesta al tratamiento con IA observando respuestas del 76,80 % y 89 %. Quiere decir que por lo menos en este pequeño grupo de pacientes, la ausencia de RP no limita la capacidad de respuesta al tratamiento hormonal.

En relación con la concentración de estrógenos en los tumores Luminales en general, la Sociedad Americana de Oncológica Clínica (ASCO) y el Colegio Americano de Patólogos, estableció unas recomendaciones sobre las pautas para la determinación de RE y RP por IHQ <sup>(9)</sup>. Estas recomendaciones señalan que cualquier tumor con un resultado de RE por encima de 1 % debe ser considerado positivo para este marcador y tributario de tratamiento hormonal, porcentajes inferiores de este valor son considerados como negativo y sin indicación de este tratamiento. Ciertamente el porcentaje de células positivas para RE proporciona una aproximación

pronóstica de valor y ayuda en la definición de estrategias terapéuticas. Muchos estudios informan de la relación entre el nivel de los RE y el pronóstico o la supervivencia general o supervivencia libre de enfermedad, respuesta al tratamiento endocrino, supervivencia a los cinco años <sup>(10-15)</sup>. Un punto importante del informe es que se considera un valor de RE entre 1 y 10 como una concentración débil del receptor y que la decisión final sobre tratamiento en este grupo de pacientes, dependerá de un balance con otras consideraciones clínico-patológicas de cada caso en particular. La popular concepción de que solo los tumores con concentraciones de estrógeno superiores al 10 % se consideraban positivos, no se relaciona con los valores porcentuales obtenidos por IHQ, sino con los antiguos resultados para la determinación de RE cuando se utilizaba Cytosol y donde solo un valor de RE por encima de 10 fmoL/mg era positivo <sup>(15)</sup>.

En relación a la característica del Ki67, para el año 2011, fue revisada en esta institución la distribución porcentual del Ki67 de acuerdo a la clasificación molecular del cáncer de mama de 656 pacientes y se reportó que los tumores Luminales B Her2 negativo tenían una media porcentual de 43,8 %, solo los *basal like* con un 46,3 % tenían un valor mayor. El valor menor lo tuvieron los Luminales A con 6,44 % y un 31,67 % para los Luminales B Her2 positivo y 32,8 % para los que únicamente expresaron el Her2 positivo.

Tanto las cifras generales de la revisión que se hizo en esta institución, de 656 pacientes del año 2011 como las actuales de estos 30 pacientes incluidos en el protocolo Francisca, muestran que los tumores LB, tienen un índice de proliferación celular elevado como lo muestra los valores de Ki67 de este trabajo. La literatura confirma una directa relación entre mayores valores porcentuales del Ki67 y la agresividad del tumor. En él se aprecia el impacto que el tratamiento con IA en el tumor, tiene sobre el Ki67 mediante la determinación de este oncogén al primer mes

muestra una dramática disminución del marcador. Esta disminución es estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). Si consideramos el valor porcentual elevado del Ki67 en los tumores LB, se entiende porque hay una mayor tendencia a tratar estos tumores con quimioterapia como primera línea de tratamiento. En Venezuela Hamana L y col. <sup>(16)</sup>, en su trabajo, reportan la relación entre los tumores grado III y mayor presencia de la proteína Ki67. Sin embargo, precisamente las características moleculares del tumor determinadas en este caso por IHQ, muestran que independientemente del grado celular, hay muchos otros factores que considerar, cuando se debe decidir un tratamiento en este grupo de pacientes <sup>(17,18)</sup>.

Es posible considerar que pudiera representar el valor del Ki67 en el tumor final, un poderoso factor pronóstico de la enfermedad, si sus valores están en cero o mínima expresión, esto ha sido reportado más frecuentemente, después de tratamientos con quimioterapia que hormonales. Es muy significativo que en el 50 % de las pacientes el Ki67 se hicieron negativas. El Ki67 es un gen expresado en todas las fases de la división celular, relacionados con la agresividad del tumor y su disminución después de tratamientos oncológicos, está expresando de manera clara un importante efecto de esos tratamientos. En nuestros casos observamos cómo sus valores iniciales eran elevados, en dos casos hasta 40 %. No hubo mayor modificación en los RE y negativización en un 25 % de los RP. Uno de los pocos trabajos reportados en la literatura, que se relacionan con tratamiento hormonal neoadyuvante y su efecto sobre la disminución del Ki67, es el reportado por Jones y col. <sup>(19)</sup>, durante la reunión de ASCO 2007, donde muestra los resultados del protocolo P024. En ese estudio Jones y col. <sup>(19)</sup>, evalúan el nivel del ciclo celular en especímenes quirúrgicos después de haber recibido tratamiento neoadyuvante con IA y tamoxifeno, no se hace ninguna distinción entre tumores Luminales. Las pacientes que reciben IA tienen mejor sobrevida libre de enfermedad y una mayor disminución del Ki67.

Otros autores han reportado poca respuesta al tratamiento hormonal con IA, pero en forma de tratamiento adyuvante. En este tipo de tumores, sin embargo, en la selección del tratamiento toma en consideración para los LB, aquellos con el menor valor de RE <sup>(18)</sup>.

Tal vez una de las diferencias más marcadas desde el punto de vista genético entre los tumores LA y LB, lo reporta Creighton CJ <sup>(17)</sup>, el autor plantea una profunda diferencia molecular entre ellos, habla de dos enfermedades distintas, con diferente biología, mostrando los LB un fenotipo más agresivo, y sustancial peor pronóstico de la enfermedad. Los define como un subgrupo de los tumores receptores hormonales positivos, con bajos valores de los RP, mayor índice de proliferación celular, expresado por el elevado Ki67, alto grado y probable poca respuesta al tratamiento hormonal. Afirma que aunque hay expresión de RE, tienen menos genes regulados por estrógenos además de vías alternas de crecimiento en muestra experimental. Los resultados del presente trabajo, muestran que al menos desde el punto de vista clínico y en pacientes posmenopáusicas, los tumores LB, tienen una muy adecuada respuesta al tratamiento hormonal con IA, en aquellas pacientes tratadas dentro de la modalidad de neoadyuvancia. En un 92 % de las pacientes se obtuvo una respuesta mayor del 50 % al finalizar el cuarto mes de tratamiento. Todas las pacientes presentaron respuesta al tratamiento. A diferencia de lo planteado por Creighton CJ <sup>(17)</sup> en relación a los RP, en las pacientes de este estudio solo un 20 % tiene una expresión de RP menor al 20 %, cifra que como vimos en lo reportado por otros autores, parece condicionar un grupo de tumores más agresivos, sin embargo, este grupo de pacientes presentó respuestas importantes en este estudio <sup>(9,10,18)</sup>.

La respuesta al tratamiento desde el punto de vista del resultado final histológico, tipo de cirugía y estatus de los ganglios axilares, dada la importancia de sus características para evaluar

de manera acertada el impacto de los IA en los tumores LB, impone comentarios aparte.

Con respecto a las características histológicas del tumor la respuesta patológica completa, es la mayor evidencia de la eficacia del tratamiento, hay un ganado interés en la evaluación de la enfermedad residual, de manera que se obtenga mayor conocimiento sobre los mecanismos de resistencia del tumor y su tratamiento. De los trabajos de quimioterapia neoadyuvante, como el Protocolo NSABP 27, se desprende el beneficio en supervivencia general de las pacientes que obtienen una respuesta patológica completa. Perou y col. <sup>(20)</sup>, reportan una substancial diferencia en la respuesta patológica completa, entre los diferentes tumores de acuerdo a su clasificación molecular, tratados con antraciclina y taxanos. Así los LA, tienen un 3 %, LB, 16 %, Her2 positivos 33 % y para los *basal like* un 37 %. En este trabajo se presenta una cifra igual a la reportada por otros estudios de RPC para los LB cuando se obtuvo en 2 de 12 pacientes operadas, un 16,66 %. Pero adicional a este importante resultado un 92 % de las pacientes presentó más de un 50 % de respuesta clínica al cuarto mes de tratamiento y ninguna de las pacientes presentó estabilización o progresión de la enfermedad <sup>(14-20)</sup>.

Cuál será el impacto de estos resultados en la supervivencia general y libre de enfermedad en estas pacientes no lo sabemos, pero la literatura reporta un definitivo efecto beneficioso en ese sentido, cuando al final del tratamiento de quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante, se obtiene una disminución o desaparición del Ki67 y una RPC.

Puede explicarse este grado tan importante de respuesta únicamente al fenotipo genético de este tumor y la sensibilidad a los IA, en este grupo de pacientes posmenopáusicas. Pudiera estar la explicación para la diferencia entre el buen carácter de la respuesta clínica de estos tumores a los IA y su perfil molecular agresivo, en lo que ahora se reporta en el *Cancer Genome*

*Atlas* (TCGA) que muestra de manera general que los subtipos de receptores y las clasificaciones moleculares, son realmente consistentes entre ellas, pero con algunas discrepancia como por ejemplo, casos de tumores HER 2 negativo que muestran características moleculares de Her2 positivo, como señalización del gen, lo que haría posible tratar estos tumores con antiHer2 <sup>(21-23)</sup>.

El comportamiento de la enfermedad axilar fue igualmente adecuado, a 5 pacientes con PAAF positiva inicial se les realizó una disección axilar, de ellas, un 40 % presentaron ausencia de enfermedad ganglionar luego del tratamiento. Los resultados del tratamiento de una serie de pacientes de la institución utilizando quimioterapia neoadyuvante mostraron negativización de la axila en un 36 %, cifras similares han sido presentadas en la literatura.

El tipo de cirugía que finalmente les fue realizada a las pacientes, cumple de igual manera los objetivos de la estrategia del tratamiento neoadyuvante en este caso con hormonas, cuando en un 92 % se pudo realizar una cirugía preservadora de la mama.

Hasta el momento la literatura médica parece estar exenta de protocolos de investigación clínica, que den alguna respuesta sobre el tratamiento más adecuado para los tumores LB <sup>(20)</sup>. Estos tumores tanto en escenario adyuvante o neoadyuvante, son tratados mayoritariamente con quimioterapia.

Las recomendaciones del consenso de *Saint Gallen* del año 2011 <sup>(1)</sup>, tampoco fue claro en las opciones terapéuticas para este grupo de tumores y han permanecido en una especie de limbo terapéutico.

En el presente trabajo se manejó la hipótesis que perteneciendo los tumores LB, al grupo de tumores luminales, donde una de sus características genéticas más importantes es la expresión de RE y RP, podría intentarse alguna modalidad de tratamiento hormonal. Los resultados del estudio muestran que más de un 92 % de las pacientes tuvieron una

respuesta mayor al 50 %, que en un 16,617 %, 2 de 12 pacientes operados mostraron una RPC del tumor, fue además estadísticamente significativa la diferencia de los valores del Ki67 después de un mes de tratamiento ( $P < 0,05$ ), lo que demuestra que la evaluación de la respuesta mediante la utilización del Ki67 fue de utilidad. En todas las pacientes donde se obtuvo una respuesta clínica y ecográfica, se evidenció de manera igualmente clara una disminución estadísticamente significativa del valor porcentual del Ki67. Pero más importante que eso, es que en un 50 % de las pacientes hubo ausencia del Ki67 en las piezas operatorias, señal de un importante efecto de los IA en los cáncer de mama LB.

Adicionalmente, el tratamiento de los tumores LB con IA, modifica las características moleculares de los receptores hormonales del tumor de una manera donde hubo un muy discreto cambio en los receptores de estrógeno y un 25 % de negativización de los RP. Si consideramos la adecuada validación de los resultados de la IHQ, mediante la comparación de sus resultados con el *Oncotype DX* podemos asumir que el carácter molecular del tumor LB después de tratamiento con IA, si es diferente a las características del tumor antes del tratamiento, se relacionarían con heterogeneidad del tumor, efecto del tratamiento,

selección clonal, entre otras.

El tratamiento con IA, en mujeres posmenopáusicas portadoras de tumores LB, es de utilidad, evitando la morbimortalidad de la quimioterapia, igualmente la disminución porcentual del valor Ki67 a las 4 semanas de iniciado el tratamiento es un buen indicador de la respuesta.

La evaluación constante de supervivencia general y libre de enfermedad, será la única manera de evaluar adecuadamente el beneficio final del tratamiento hormonal con IA a manera neoadyuvante en este grupo de mujeres posmenopáusicas portadoras de tumores LB.

La hormonoterapia neoadyuvante ofrece una extraordinaria oportunidad de relacionar la biología del tumor, la respuesta al tratamiento y la sobrevida. Cuál será el comportamiento con respecto a supervivencia general libre de enfermedad, en este grupo de pacientes, será una conclusión del seguimiento minucioso en el cual se coloca a las pacientes. Sin embargo, las cifras de respuesta clínica y patológicas adecuadas, y la importante disminución del Ki67 hacen presagiar a la luz de lo reportado en la literatura y aquí revisado que este tratamiento será en la mayoría de las pacientes el adecuado.

---

---

## REFERENCIAS

1. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. Saint Gallen 2011. Breast Care (Basel). 2011;6(2):136-141. Disponible en: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/doi: 10.1159/000328054>.
2. [No authors list]. Pre-surgical treatment of luminal type breast cancer. Breast Cancer Consensus Kyoto, Japan, 2011. Disponible en: URL: <http://www.ostr-institute.org/download/doc/68.pdf>
3. Auriemma A, Mercanti E, Fiorio M, Mandara M, Giovannini M, Pavarana A, et al. Invasive breast cancer: Ki67 evaluation in 3 909 early breast cancer patients. J Clin Oncol. 2005;23:16S.
4. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Haggerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist Guideline Recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast

- cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3543.
5. Bharagva R, Striebel J, Onisko A, McManus K, Dabbs DJ. Ki67 labeling index in breast carcinoma: An immunohistochemical study with correlation to molecular subtypes. *J Clin Oncol.* 2008;26:(Suppl 20 abstr 22107)
  6. Law Y, Cheung Ps, Lau S, Lo GG. Impact of magnetic resonance imaging on preoperative planning for breast cancer surgery. *Hong Kong Med J.* 2013;19(4):294-309.
  7. O'Flynn EA, DeSouza NM. Functional magnetic resonance: Biomarkers of response in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13(1):204.
  8. Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of estrogen receptor: Comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer.* 1996;74:1445-1451.
  9. Elledge RM, Green S, Pugh R, Allred DC, Clark GM, Hill J, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immunohistochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: A Southwest Oncology Group Study. *Int J Cancer.* 2000;89 (2):111-117.
  10. Dowsett M, Alfred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen alone or in combination trial. *J Clin Oncol.* 2008;26 87):1059-1065.
  11. Cowen PN, Teasdale J Jackson P, Reid BJ. Estrogen receptor in breast cancer: Prognostic studies using a new immunohistochemical assay. *Histopathology.* 1999;17(4):319-325.
  12. Lockwood CA, Ricciardelli C, Raymond WA, Seshadri R, McCaul K, Horsfall DJ. A simple index using video image analysis to predict disease outcome in primary breast cancer. *Int J Cancer.* 1999;84(3):203-208.
  13. Esteban JM, Ahn C, Battifora H, Felder B. Quantitative immunohistochemical assay for hormonal receptors: Technical aspects and biological significance. *J Cell Biochem Suppl* 1994;19:138-145.
  14. Yamashita H, Yando Y, Nishio M, Zhang Z, Hamaguchi M, Mita K, et al. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2006;13(1):74-83.
  15. Heam B, Im Sa, Lee Kh, Han SW, Oh DY, Kim JH, et al. Ki67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. *Breast Cancer Res.* 2011;13(2):R22.
  16. Hamana Z, Bianchi Gi. Expresión de pcNA y Ki 67 en el ADC infiltrante de cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2003;15(3):148-156.
  17. Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics.* 2012;6:289-297.
  18. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1508-1516.
  19. Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(1):53-68.
  20. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406(6797):747-752.
  21. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: Influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer: A study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol.* 2005;23:2477-2492.
  22. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating Her2 mutations in Her2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov.* 2013;3(2):224-237.