



## Cáncer de mama con Her-2-neu y receptores hormonales positivos. Quimioterapia neoadyuvante, biopsia de ganglio centinela y tratamiento hormonal

Nayara López Carpintero,\* José Ignacio Sánchez Méndez,\* José Ignacio de Santiago García\*

### RESUMEN

La quimioterapia neoadyuvante es una opción terapéutica interesante en determinados casos de cáncer de mama. En éstos, el momento de la realización de la biopsia del ganglio centinela supone un tema de controversia actual. Los tumores Her-2-neu y receptores estrogénicos positivos tienen cierta resistencia a la terapia hormonal, especialmente con tamoxifeno. Se presenta un caso con co-expresión de Her-2-neu y receptores estrogénicos que se trató con quimioterapia neoadyuvante y biopsia de ganglio centinela previa. En un segundo tiempo se realizó cirugía conservadora sobre la mama con linfadenectomía axilar, radioterapia y hormonoterapia con letrozol, complementada con goserelina y trastuzumab. La evolución fue muy favorable.

**Palabras clave:** cáncer de mama, quimioterapia neoadyuvante, ganglio centinela, terapia hormonal.

### ABSTRACT

Neoadjuvant chemotherapy is an interesting option in the therapy of some breast cancer cases. Cases in which the timing for sentinel lymph node biopsy is controversial. Co-expression of estrogen receptors and Her2/neu (c-erbB-2) in breast cancer may imply hormone resistance, especially to tamoxifen. We present a clinic case with co-expression of estrogen receptors and Her2/neu that was treated with neoadjuvant chemotherapy and previous sentinel lymph node biopsy followed by breast tumorectomy with axillar lymphadenectomy, radiotherapy and hormonotherapy with letrozol, goserelina and trastuzumab. A good treatment response was found.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, sentinel lymph node biopsy, hormonotherapy.

### RÉSUMÉ

La chimiothérapie néoadjuvante apparaît comme une option thérapeutique intéressante dans certains cas de cancer du sein. Dans ceux-ci, lors de l'exécution biopsie du ganglion sentinelle est un sujet de controverse. Tumeurs Her-2-neu récepteurs d'oestrogènes et une certaine résistance à l'hormonothérapie par tamoxifène en particulier. Nous rapportons un cas de co-expression de Sa-2-neu et récepteur d'oestrogène qui est traité avec une chimiothérapie néoadjuvante et après biopsie du ganglion sentinelle. Dans une seconde étape est effectuée sur la chirurgie conservatrice avec curage, la radiothérapie et l'hormonothérapie axillaire létrozole et le trastuzumab additionné de goséréline. Des développements ultérieurs ont été très favorables.

**Mots-clés:** cancer du sein, la chimiothérapie néoadjuvante, ganglion sentinelle, la thérapie hormonale.

### RESUMO

A quimioterapia neoadjuvante aparece como uma opção terapêutica interessante em casos selecionados de câncer de mama. Nestes, quando realizar biópsia de linfonodo sentinela é um tema de controvérsia. Tumores Her-2-neu receptores de estrógeno positivos e têm alguma resistência à terapia hormonal com tamoxifeno, especialmente. Nós relatamos um caso com a co-expressão de Her-2-neu e receptor de estrógeno, que é tratada com quimioterapia neoadjuvante e após biópsia de linfonodo sentinela. Em uma segunda etapa é realizada na cirurgia conservadora com dissecação axilar radioterapia, terapia hormonal e letrozole e trastuzumab suplementado com goserelina. Desenvolvimentos posteriores têm sido muito favoráveis.

**Palavras-chave:** câncer de mama, quimioterapia neoadjuvante, BLS, a terapia hormonal.

En la actualidad, la quimioterapia sistémica primaria se ofrece a pacientes con cáncer de mama en tumores relativamente pequeños (menos de 3 cm, estadio II). Se ha demostrado que el tratamiento conservador de la mama tras terapia neoadyuvante es seguro en términos de supervivencia y control loco-regional

No hay consenso en la bibliografía sobre si la biopsia del ganglio centinela debe llevarse a cabo antes o después de la quimioterapia neoadyuvante. Hay autores que consideran que en tumores localmente avanzados no debe realizarse fuera de ensayos clínicos y que debería efectuarse siempre una linfadenectomía.<sup>1</sup> Pero, una proporción importante de estas pacientes (40-48%) no tiene afectación ganglionar,<sup>2</sup> por ello son dos las posturas más debatidas. En primer lugar, realizarla después de la quimioterapia minimizando así el número de linfadenectomías en blanco, ante una buena respuesta axilar.<sup>3</sup> En el Consenso de expertos de St. Gallen de 2009, se reconoce su fiabilidad, según algunos trabajos. O bien, realizarla antes del tratamiento quimioterapéutico, con el objetivo de conocer el verdadero estado axilar, y su repercusión en el pronóstico y necesidades terapéuticas (radioterapia axilar sí/no). En estos casos sólo se completaría la linfadenectomía con ganglio centinela previamente positivo.<sup>4</sup> Es la postura que defiende la Sociedad Americana de Oncología Médica.

Los tumores que coexpresan receptores hormonales y Her-2-neu pueden presentar resistencia al tratamiento hormonal, principalmente con tamoxifeno, a través de interferencia en las vías de señalización intracelular. La proteína cinasa activada por mitógenos (MAP) cataliza la fosforilación del propio receptor estrogénico y de sus coactivadores que provocan un estímulo del efecto proli-

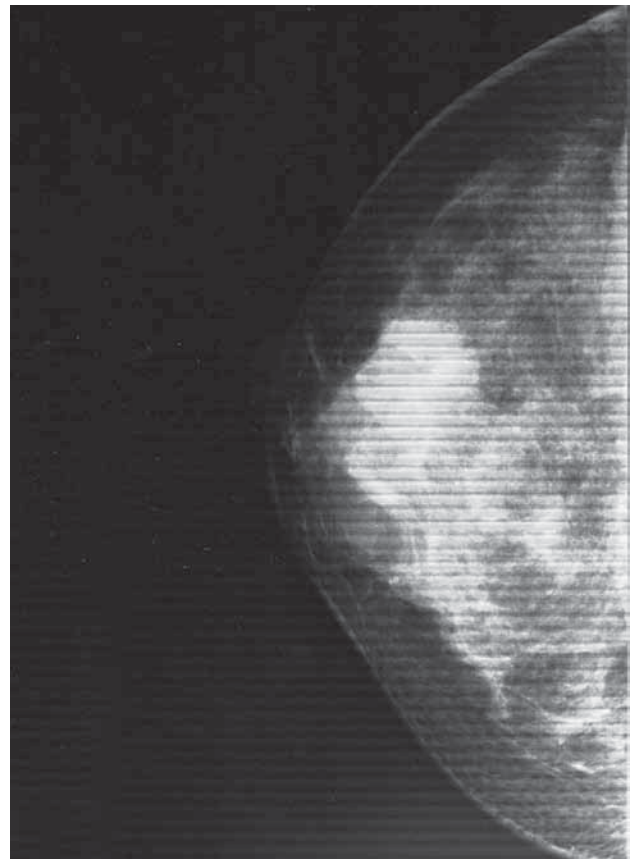
ferativo hormonodependiente, que no sólo es insensible al tamoxifeno sino que puede ser incrementado por él.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 32 años de edad, que acudió a la Unidad de Patología Mamaria por palparse un nódulo. En su historia clínica destacó el tratamiento con anticonceptivos orales durante ocho años por síndrome de ovario poliquístico, sin otros antecedentes de interés.

En la exploración se palpó, en la unión de los cuadrantes superiores de la mama derecha, un nódulo de 3 x 2 cm, indurado, con retracción cutánea, sin adenopatías. La mama izquierda se encontró sin alteraciones.

En la mamografía se apreció un nódulo de bordes mal definidos, confirmado por ecografía como nódulo sólido (Figuras 1 y 2). En la resonancia magnética se apreció un sólo nódulo y la ecografía axilar se reportó normal.



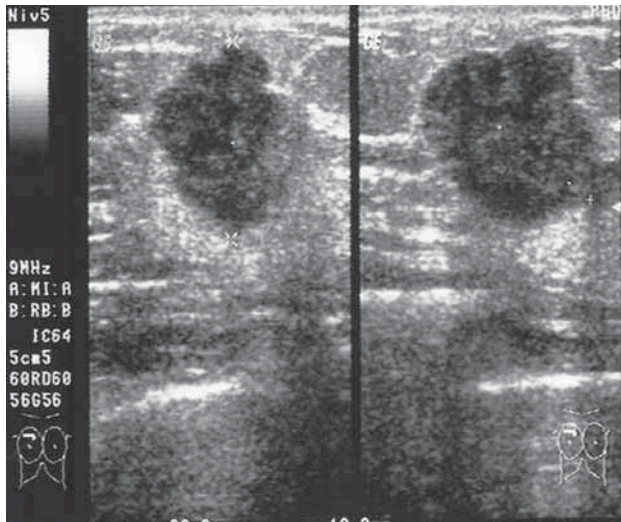
**Figura 1.** En la mamografía inicial se aprecia un nódulo con tendencia a la espiculación (BIRADS 4).

\* Ginecología y Obstetricia. Sección de Patología Mamaria, Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

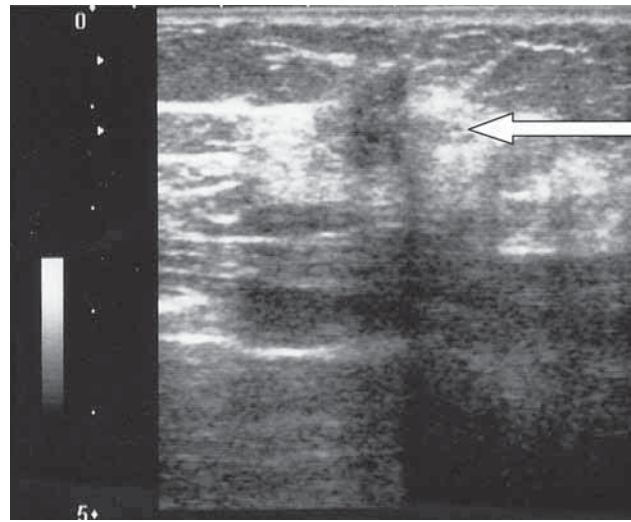
Correspondencia: Dra. Nayara López Carpintero. Calle Gaztambide 50, Madrid 28015 España. Correo electrónico: dralopezcarpintero@yahoo.es

Recibido: mayo 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: López-Carpintero N, Sánchez-Méndez JI, Santiago-García JI. Cáncer de mama con Her-2-neu y receptores hormonales positivos. Quimioterapia neoadyuvante, biopsia de ganglio centinela y tratamiento hormonal. Ginecol Obt Mex 2012;80(11):720-724.



**Figura 2.** Nódulo mamario lobulado y heterogéneo, que parece invadir el tejido celular subcutáneo, de 24 x19.3 mm, en el cuadrante supero-externo de la mama derecha.



**Figura 3.** Nódulo sólido de unos 10 mm en el cuadrante supero-externo de la mama derecha, donde previamente se encontraba el lecho tumoral.

La biopsia con aguja gruesa del nódulo reportó: carcinoma ductal infiltrante, con receptores estrogénicos positivos (100%), receptores de progesterona positivos de forma irregular, p53 positiva, K67 50% y Her-2- neu positivo. Los estudios de extensión con tomografía axial computada toracoabdominal y gammagrafía ósea no mostraron hallazgos relevantes.

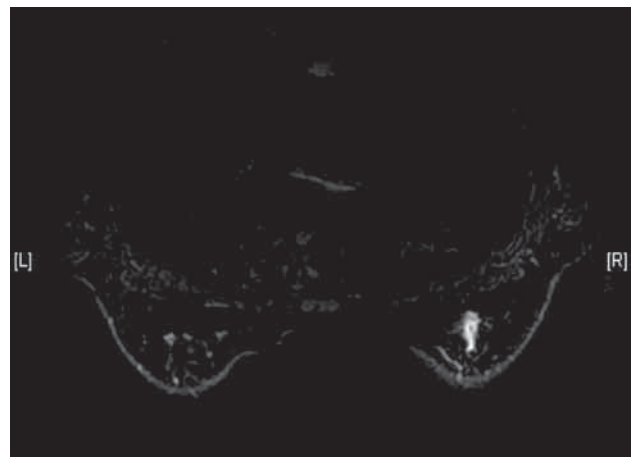
En el Comité de Tumores de Mama se decidió iniciar quimioterapia sistémica primaria, tras biopsia de ganglio centinela previa, para posteriormente realizar cirugía, radioterapia y tratamiento hormonal.

El estudio anatomopatológico del único ganglio centinela extraído mostró metástasis de carcinoma de mama con extensión focal extracapsular.

Se administraron seis ciclos de carboplatino-paclitaxel con trastuzumab, con buena tolerancia.

En la valoración clínica postquimioterapia, la paciente tuvo respuesta parcial. La lesión previa no se delimitaba con claridad en la exploración, pero se apreciaba en la resonancia magnética y la ecografía (Figuras 3 y 4).

Ante estos hallazgos se programó una tumorectomía con arpón eco-dirigido y linfadenectomía axilar. El estudio anatomopatológico mostró sólo tejido fibroso mamario, reflejo de la respuesta completa al tratamiento, y 10 ganglios linfáticos sin metástasis.



**Figura 4.** Lesión nodular en los intercuadrantes superiores de la mama derecha de 10 x15 x 17 mm, hiperintensa en secuencias TR largo.

Enseguida se administró radioterapia mamaria, axilar y supraclavicular (50 Gy), se le indicó tratamiento hormonal con letrozol diario y goserelina mensual durante cinco años, y se completó el tratamiento con trastuzumab en el transcurso del primer año. La evolución posterior ha sido favorable, sin recidiva locorregional ni metástasis en cinco años.

## DISCUSIÓN DEL CASO

En esta paciente se planteó la opción de tratamiento sistémico primario con doble intención. Primero para intentar la cirugía conservadora porque el abordaje quirúrgico inicial no hubiera permitido un buen resultado estético, debido a la relación tumor-tamaño de la mama. Y, segundo, para probar la quimiosensibilidad del tumor, lo que a su vez sirve como factor pronóstico, puesto que las pacientes con respuesta completa patológica tienen mayor supervivencia.<sup>5</sup>

Hay dos aspectos controvertidos en este caso: el momento de la biopsia del ganglio centinela y la terapia hormonal.

Existe controversia acerca de si la biopsia del ganglio centinela debe realizarse antes o después de la administración de la quimioterapia neoadyuvante. Si se efectúa antes, la tasa de éxito del procedimiento puede ser baja, con una alta tasa de falsos negativos (12-15%) debido a los cambios histológicos producidos en las vías de drenaje mamario por los agentes quimioterapéuticos.<sup>6</sup> La tasa de falsos negativos con la realización del ganglio centinela previamente, es equiparable a cuando esta técnica se efectúa de forma conjunta con la extirpación del tumor local. La opción de la realización posterior está basada, principalmente, en las altas tasas de respuesta mamaria y axilar tras la quimioterapia neoadyuvante, considerando la tasa de falsos negativos asumible especialmente en pacientes que reciben también radioterapia.<sup>7</sup> De cualquier modo, resulta imprescindible contar con una buena ecografía axilar.

En esta paciente, una mujer joven, se decidió efectuarla con anterioridad con el propósito de obtener información acerca del pronóstico y la necesidad de radioterapia axilar posterior, y evitar la alta tasa de falsos negativos.

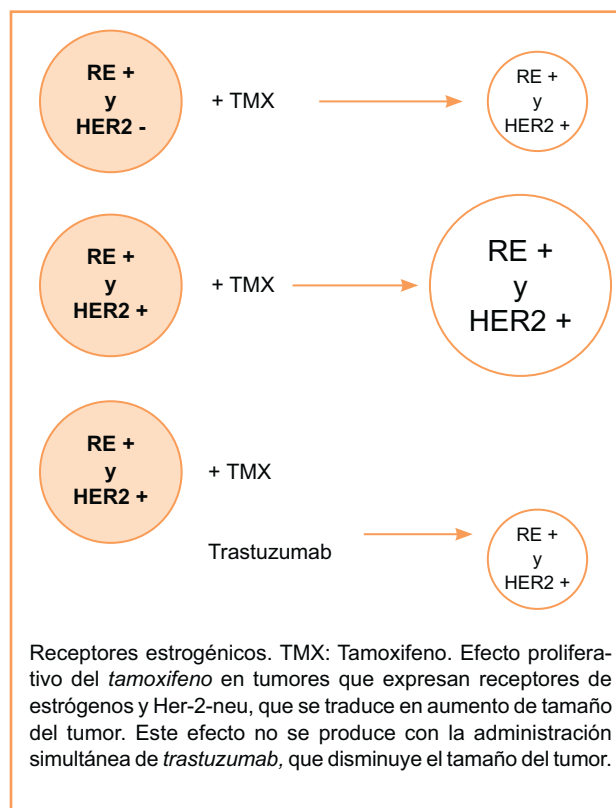
En cuanto al tratamiento hormonal, esta paciente coexpresaba receptores hormonales y Her-2-neu, hecho poco frecuente en la clínica. En estos tumores existe una relativa resistencia al tratamiento hormonal, sobre todo al tamoxifeno, por interferencia en las vías de señalización intracelular. El estímulo proliferativo queda contrarrestado durante la administración de trastuzumab (anticuerpos frente al receptor de Her-2-neu) (Figura 5), que sólo está indicada durante un año. Todo ello plantea serias dudas acerca de la conveniencia del tamoxifeno, al menos a partir del año, y cuál podría ser la alternativa. Los inhibidores de la aromatasa tienen un mecanismo de acción diferente,

y así existen resultados iniciales en la bibliografía que muestran la superioridad de letrozol frente a tamoxifeno en pacientes con tumores Her-1 o Her-2 positivos.<sup>8</sup>

Aunque el tamoxifeno es el agente antiestrógeno establecido en la terapia hormonal del cáncer de mama, su papel está siendo cada vez más limitado debido a sus efectos colaterales y a su resistencia hormonal en determinados casos de cáncer de mama.<sup>9</sup>

En las células tumorales que sobreexpresan Her-2-neu y receptores estrogénicos, la terapia combinada con trastuzumab y tamoxifeno es una opción eficaz.<sup>10,11</sup> Y la combinación de trastuzumab y fulvestrant es aún más efectiva frente al crecimiento de células que co-expresan Her-2-neu y receptores estrogénicos.<sup>12,13</sup>

En el momento actual sólo está aprobado el uso de inhibidores de la aromatasa en pacientes premenopáusicas en el contexto de ensayos clínicos, excepto si hay contraindicación para el tamoxifeno. A la vista de los resultados mencionados, los tumores que sobreexpresen Her-2-neu y



**Figura 5.** Efecto del tamoxifeno en función del estado de los receptores de estrógeno y del Her-2-neu.

con receptores hormonales positivos podría considerarse, al menos, una indicación relativa para tratamiento con inhibidores de la aromataza en mujeres premenopáusicas con tratamiento concomitante con goserelina. Sin embargo, habrá que esperar a tener una base demostrada para su recomendación sistemática.

## CONCLUSIONES

No existe acuerdo acerca del momento de realización de la biopsia de ganglio centinela hasta la existencia de estudios que aporten información sobre recurrencias y pronóstico a largo plazo, por lo que hay que individualizar cada caso. Debido a la acción proliferativa del tamoxifeno en tumores que co-expresan receptores hormonales y Her-2-neu, el tratamiento con letrozol y goserelina trimestral podría ser, en el futuro, una opción terapéutica en pacientes premenopáusicas.

---

## REFERENCIAS

1. Schwartz GF, Lange AK, Topham AK. Breast conservation following induction chemotherapy for locally advanced carcinoma of the breast (stages IIB and III). *Surg Oncol Clin* 1995;4:657-669.
2. Filippakis G, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: Are there any really? *J Surg Oncol* 2007; 5:10.
3. Schwartz GF, Tannebaum JE, Jernigan AM, Palazzo JP. Axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 2010; 116(5): 1243-51.
4. Mushawah FA, Tan MC, Margenthaler JA. Axillary staging prior to or after neoadjuvant systemic therapy? A single institutional experience. *J Surg Oncol*. 2010; 102(5):404-7.
5. 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.
6. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92:14-23.
7. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, and the Consensus Conference Group: Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast. April 19-22, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002; 8:126-138.
8. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombart-Cussac A, Janicke F, Miller WR, Evans DB, Dugan M, Brady C, Quebelle Fehling E, Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (18):3808-16.
9. Gago FE, Fanelli MA, Ciocca DR. Co-expression of steroid hormone receptors (estrogen receptor [alpha] and/or progesterone receptors) and Her2/neu (c-erbB-2) in breast cancer: Clinical outcome following tamoxifen-based adjuvant therapy. *J Steroid Biochem Mole Biol* 2006;98:36-40.
10. Witters LM, Kumar R, Chinchilli VM, Lipton A. Enhanced anti-proliferative activity of the combination of tamoxifen plus HER-2-neu antibody. *Breast Cancer Res Treat* 1997;42:1-5.
11. Kunisue H, Kurebayashi J, Otsuki T, Tang CK, Kurosumi M, Yamamoto S, *et al*. Anti-HER2 antibody enhances the growth inhibitory effect of anti-oestrogen on breast cancer cells expressing both oestrogen receptors and HER2. *Br J Cancer* 1999;82:46-51.
12. Pietras RJ. Interactions between estrogen and growth factor receptors in human breast cancers and the tumor-associated vasculature. *Breast J* 2003;9:361-73.
13. Abdulkareem IH, Zurmi IB. Review of hormonal treatment of breast cancer. *Niger J Clin Pract* 2012;15(1):9-14.