

IMPACTO DE LOS SUBTIPOS INTRÍNSECOS DEL CÁNCER DE MAMA EN LA PREDICCIÓN DE METÁSTASIS EN LOS GANGLIOS AXILARES

Allemand C,* Corrao F,* Orti R,* Zamora L,* Ilzarbe F,* Riggi C,* Piccolini J,*
Calvo MF,* Wernicke A,** Rach L,*** Izbizky G,**** Gogorza S,* Lorusso C.*

RESUMEN

Introducción

Observamos que el compromiso axilar es uno de los factores de pronóstico más importantes. Aunque la asociación entre el compromiso axilar y el tamaño tumoral ha sido estudiada en varias series, la relación del subtipo según la inmunohistoquímica (IHQ) para predecir compromiso axilar, no es muy conocida. El objetivo de este estudio es correlacionar los subtipos intrínsecos según la IHQ con la afectación axilar. Como objetivos secundarios evaluamos la sobrevida global y libre de enfermedad.

Material y métodos

Se incluyeron en este estudio 1.413 pacientes operadas en forma consecutiva en el Hospital Italiano de Buenos Aires con diagnóstico de cáncer de mama primario (se excluyeron los estadios IV) entre los años 2007 y 2012. Fueron analizados los datos clínicos y patológicos de las pacientes que realizaron la biopsia del ganglio centinela o la linfadenectomía axilar. Los subtipos se clasificaron en cuatro grupos según la IHQ: luminal A (RE+, RP+, HER-, Ki67 <15%); luminal B (RE+, RP+, HER+, Ki67 >14%); HER2 (RE-, RP-, HER+); y triple negativo (RE-, RP-, HER-).

Resultados

Evaluamos 1.413 pacientes de las cuales se analizaron 1.248 casos, donde 386 casos (31%) mostraron metástasis en los ganglios axilares. Tomando como referencia al grupo luminal A encontramos que la presencia de compromiso axilar es significativo en aquellos subtipos luminal B y HER ($p < 0,0001$), no así en el subtipo TN ($p = 0,4468$). Mediante un modelo de regresión logística múltiple se evaluó la probabilidad de compromiso axilar ajustado por cada uno de los diferentes subtipos tumorales, tamaño tumoral. En aquellos tumores menores de 2 cm observamos que los tumores luminal B y los TN aumentan el riesgo de compromiso axilar con un OR=2,73 (95% IC: 1,73-4,31; $p > 0,000$), y un OR=2,05 (95% IC: 1,13-3,70; $p = 0,017$), respectivamente, y los tumores HER2 aumentan el riesgo con un OR=6,62 (95% IC: 3,02-14,50; $p > 0,000$).

* Servicio de Ginecología del Hospital Italiano.
** Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Italiano.
*** Becaria del Instituto Nacional del Cáncer 2013.
**** Servicio de Obstetricia del Hospital Italiano.
Correo electrónico de la Dra. Carola Allemand: carola.allemand@hospitalitaliano.org.ar

Con una mediana de seguimiento de 29 meses (rango 17-44 meses), la supervivencia global estimada por el método de Kaplan Meyer es de 91% (95% IC: 87-94), y la supervivencia libre de enfermedad fue del 62% (95% IC: 28-83).

Conclusión

El subtipo de cáncer de mama evaluado según la IHQ es un factor importante para predecir la frecuencia de metástasis en los ganglios axilares con relación al tamaño tumoral.

Teniendo en cuenta el tamaño tumoral, aquellos tumores menores de 2 cm que sobreexpresan el HER2 (no asociados a receptores de estrógeno y progesterona) tienen seis veces más riesgo de presentar metástasis en los ganglios axilares, y los tumores luminal B y triple negativo dos veces más riesgo que los luminal A.

Palabras clave

Cáncer de mama. Subtipos Intrínsecos. Inmunohistoquímica.

SUMMARY

Introduction

Axillary node metastasis is one of the most important prognostic factors to be considered in the treatment of breast cancer. Although the association between axillary metastasis and pathologic tumor size has been extensively studied, the correlation between the immunohistochemical (IHC) subtype and axillary compromise has not. The aim of this study was to evaluate the correlation between the immunohistochemical subtype of breast cancer (BC) and axillary extension. As secondary outcomes, we assessed disease-free (DFS) and overall survival (OS).

Materials and methods

In 1,413 consecutive patients who underwent surgery for invasive primary breast cancer at the Hospital Italiano de Buenos Aires between the years of 2007 and 2012 were included. Patients presenting with stage IV disease were excluded. We analyzed the clinical and pathologic data of patients who were submitted to either sentinel node biopsy (SNB) or axillary lymph node dissection (ALND). Based on IHC, tumors were classified into four groups: luminal A (RE+, RP+, HER2-, Ki67 <14%); luminal B (RE+, RP+, HER+, Ki67 >15%); HER 2 (RE-, RP-, HER+); and triple negative (TNBC) breast cancer (RE-, RP-, HER-).

Results

We evaluated 1,413 patients, among which 1,248 cases were eligible for inclusion and analysis. In this population, 386 patients (31%) had axillary metastasis. By considering the luminal A subtype population as our control group, we found that axillary metastasis was significantly increased in the luminal B and HER2 positive subtypes ($p < 0.0001$), but not in the TNBC subtype ($p = 0.4468$). When adjusted by tumor size and IHC, in tumors smaller than 2 cm (pT1), the luminal B and TN subtypes significantly increase the risk of node metastasis with an OR=2.73 (95% CI: 1.73-4.31; $p > 0.000$), and OR=2.05 (95% CI: 1.13-3.70; $p = 0.017$), respectively. In the case of HER2 positive tumors, the odds ratio for axillary extension was 6.62 (95% CI: 3.02-14.50; $p > 0.000$). The median follow-up was 29 months (17-44 months), and the overall survival estimated by Kaplan-Meier was 91% (95% CI: 87-94), with a disease-free survival of 62% (95% CI: 28-83).

Discussion

In this cohort, immunohistochemical subtype was an important independent predictor of axillary metastasis. Tumors smaller than 2 cm, that overexpress HER2

in absence of estrogen and progesterone receptor, have up to six times greater incidence of axillary extension than those belonging to the luminal A subtype. Luminal B and triple negative cancers on the other hand appear to present twice the risk, when compared to the luminal A subtype.

Key words

Breast cancer. Intrinsic subtypes. Immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, tanto desde un punto de vista patológico como clínico. Los factores de pronóstico conocidos que guían el tratamiento adyuvante son: tamaño tumoral, compromiso de ganglios axilares, el grado histológico y el estado de los receptores hormonales. El compromiso axilar es uno de los factores de pronóstico más importantes. Aunque la asociación entre el compromiso axilar y el tamaño tumoral ha sido estudiada en varias series, la capacidad del subtipo inmunohistoquímico para predecir compromiso axilar no es muy conocida. La clasificación de los cánceres de mama en subgrupos, sobre la base de patrones de expresión génica en el tejido tumoral es restringida, tanto por el costo económico, como por las dificultades técnicas. En consecuencia, existe interés en el uso de marcadores de IHQ para clasificar los tumores en subtipos que tengan las mismas características que los subtipos identificados por estudios de expresión génica. Los subtipos luminal se podrían identificar por IHQ, y/o por la expresión de receptores de estrógeno y progesterona, siendo los tumores que por IHQ no expresan receptores hormonales los no luminal. Actualmente para intentar clasificar mediante IHQ los tumores, y que se correspondan con los subtipos intrínsecos de Perou,¹ se utiliza habitualmente la expresión de receptores hormonales (RE y RP), la amplificación de HER2, y en algunos estudios citoqueratina 5 y 6, Ki67 y EGFR, existiendo cierta confusión, sobre todo con los subtipos luminal B y la subdivisión o no de los *basal like*.^{8,10,11}

OBJETIVOS

El objetivo primario de este estudio es analizar la asociación entre los subtipos intrínsecos moleculares utilizando métodos de IHQ con la afectación axilar. Como objetivos secundarios evaluamos la sobrevida global y libre de enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en este estudio 1.413 pacientes operadas en forma consecutiva en el Hospital Italiano de Buenos Aires con diagnóstico de cáncer de mama primario (se excluyeron los estadios IV) durante los años 2007 a 2012. Fueron analizados los datos clínicos y patológicos de las pacientes que realizaron la biopsia del ganglio centinela o la linfadenectomía axilar. Los subtipos se clasificaron en cuatro grupos según la IHQ: luminal A (RE+, RP+, HER-, Ki67 <15%); luminal B (RE+, RP+, HER+, Ki67 >14%); HER2 (RE-, RP-, HER+); y triple negativo (RE-, RP-, HER-).

RESULTADOS

Evaluamos 1.413 pacientes, de las cuales excluimos a 76 pacientes (5,3%) a las que no se les realizó la estadificación axilar, a 6 pacientes (0,4%) con diagnóstico de cáncer de mama oculto, a 59 casos (4,1%) que realizaron quimioterapia neoadyuvante, y por ultimo se excluyeron 24 pacientes, porque no se contó con la IHQ. Por lo tanto, se analizaron 1.248 pacientes,

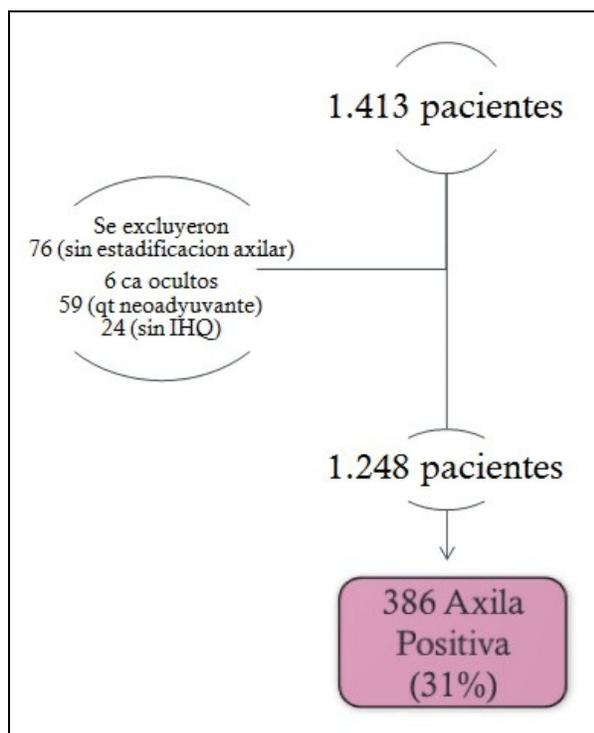


Figura 1. Flujograma.

de las cuales 386 casos (31%) mostraron metástasis en los ganglios axilares (Figura 1).

En la Tabla I se muestra el compromiso axilar con relación a la IHQ, y observamos que en el subtipo luminal A la axila está comprometida en un 30% (244), en el subtipo luminal B en un 45% (n=74), en el subtipo HER2 en un 59% (n=26) y por último en el subtipo TN en un 29% (n=31). Tomando como referencia al grupo luminal A, encontramos que la presencia de compromiso axilar es significativa en aquellos subtipos luminal B y HER2 (p<0,0001), no así en el subtipo TN (p=0,4468).

Con relación al tamaño tumoral (pT), se observó una asociación positiva entre pT y porcentaje de compromiso axilar; en la Tabla II se muestran los porcentajes de axila comprometida según el tamaño tumoral.

Mediante un modelo de regresión logística múltiple se evaluó la probabilidad de compromiso axilar ajustado por cada uno de los diferentes subtipos tumorales, tamaño tumoral. En aquellos tumores menores de 2 cm, observamos que los tumores luminal B y los TN aumentan el riesgo de compromiso axilar con un OR=2,73 (95% IC: 1,73-4,31; p>0,000), y un OR=2,05 (95% IC: 1,13-3,70; p=0,017), respectivamente, y los tumores HER2 aumentan el riesgo con un OR=6,62 (95% IC: 3,02- 14,50; p>0,000).

Con una mediana de seguimiento de 29 meses (rango 17-44 meses), la sobrevida global estimada por el método de Kaplan Meyer es de 91% (95% IC: 87-94), y la sobrevida libre de enfermedad fue del 62% (95% IC: 28-83) (Figuras 2 y 3).

DISCUSIÓN

En la cohorte de pacientes con cáncer de mama analizadas en este estudio, encontramos que los subtipos moleculares identificados por IHQ son un factor de predicción de la frecuencia de metástasis en los ganglios axilares con relación al tamaño tumoral.

El cáncer de mama se clasificaba únicamente en función de la morfología celular, de la determinación por IHQ de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), HER2 y de parámetros histológicos, como el tamaño tu-

	Luminal A 936 (75%) n (%)	Luminal B 163 (13%) n (%)		HER2 44 (3,5%) n (%)		TN 105 (8,4%) n (%)	
Axila positiva	244 (26)	74 (45)		26 (59)		31 (29)	
Axila negativa	692 (74)	89 (55)	p<0,0001	18 (41)	p<0,0001	74 (71)	p=0,4468

Tabla I. Compromiso axilar según los diferentes subtipos.

	Todos 1.248 (%)	Luminal A 936 (75%) (%)	Luminal B 163 (13%) (%)	HER2 44 (3,5%) (%)	TN 105 (8,4%) (%)
T1a	7,6	7,2	11,0	10,0	0,0
T1b	10,2	7,9	19,2	20,0	23,5
T1c	29,2	23,6	46,4	78,9	35,8
T2	56,2	56,6	64,1	88,8	31,2
T3	54,4	70,0	25,0	100,0	43,0

Tabla II. Tamaño tumoral y compromiso ganglionar.

moral, la afectación de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis.^{13,14} En base a estos datos, se obtenían grupos con implicaciones pronósticas y terapéuticas; sin embargo, pacientes incluidas dentro del mismo grupo y tratadas de igual modo presentaban distinta evolución, sin que pudieran establecerse los motivos de tan diferente comportamiento.

Los estudios de Perou¹ utilizando *microarrays* de DNA, concluyeron que existe una gran diferencia en la expresión génica entre tumores de mama. Estudios posteriores, establecen cuatro tipos diferentes (luminal A y B, HER2 enriquecido y *basal like*), con diferentes implicaciones pronósticas.² La extrapolación de la expresión génica a los datos de IHQ disponibles en la clínica habitual, ha hecho que los diferentes subtipos moleculares de Perou¹ o subtipos intrínsecos de cáncer de mama, sean muy hete-

rogéneos y que los datos sean dispares según las formas de agruparlos.

Nuestros datos con relación a los subtipos moleculares identificados por IHQ son similares a la mayoría de los grandes estudios, en los cuales los tumores luminal representan más del 80% (luminal A 75% y luminal B 13%) de la muestra, seguidos de los triple negativo (8,4%) y los menos frecuentes son los del subtipo HER2 amplificado (3,5%).

En poblaciones no seleccionadas los luminal superan habitualmente el 60%, los triple negativo rondan entre el 10% y 20%, y los HER2 positivo alrededor del 10%, teniendo en cuenta que casi otro tanto de pacientes con HER2 positivo están clasificadas dentro de los grupos luminal.

En los estudios de Blows³ y de Bosch,⁴ que utilizan criterios parecidos a los nuestros, los

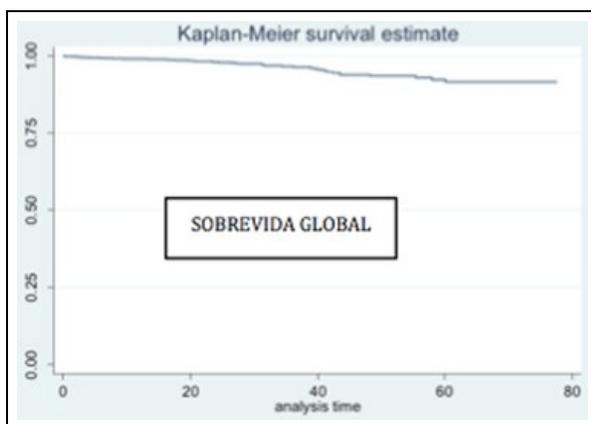


Figura 2. Sobrevida global.



Figura 3. Sobrevida libre de enfermedad.

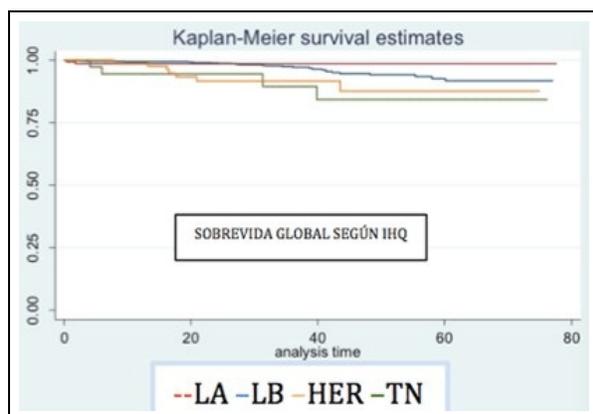


Figura 4. Sobrevida global según IHQ.

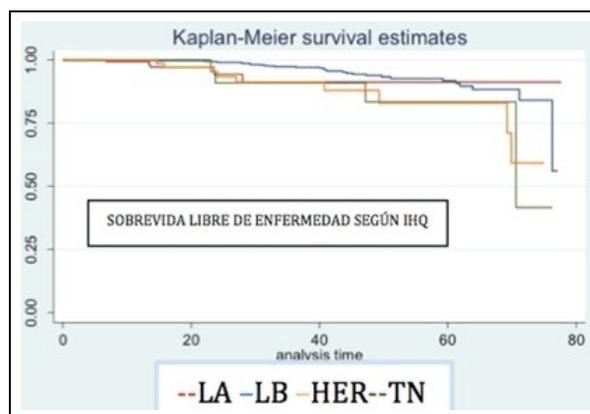


Figura 5. Sobrevida libre de enfermedad según IHQ.

subtipos luminal B representan un 7,0% en el primero y el 9,6% en el segundo, inferiores a nuestros datos que representan el 13%, mientras que en el de Millar⁵ no llegan al 5%. Sin embargo, cuando clasificaba a los luminal según la expresión positiva de HER2, como en nuestra serie, éstos representaban el 11%. La proporción de subtipos HER2 amplificado en los grandes estudios sin selección previa de pacientes van desde 2,6% en el estudio de Millar⁵ al 21,6% en el de Del Casar.⁶ En nuestro estudio representan el 3,5%. Por último, los subtipo *basal like* representan en el estudio de Blows³ el 16%, en el estudio de Bosch⁴ el 14%, en la serie de Carey⁷ el 13%; sin embargo, en nuestro estudio este subtipo sólo representa el 8,4%, teniendo en cuenta que se consideraron *basal like* a todas las pacientes con triple negativo. Esta discordancia, puede deberse a diferencias en la clasificación atribuible a los métodos de IHQ utilizados. Con relación a la afectación ganglionar, en general en todos los trabajos los luminal A tienen menos afectación ganglionar.^{12,15,16}

Siguiendo al estudio de mayor número de pacientes³, las pacientes con HER2 amplificado son las que tienen más afectación ganglionar, bien en su grupo o dentro de luminal B. En el resto de los estudios el denominador común es que los luminal A tienen menos afectación ganglionar.⁹

En nuestro trabajo los subtipos con menor afectación axilar fueron el luminal A con el 74% y el triple negativo con el 71% de pacientes sin afectación de ganglios, sorprendentemente pues se los considera más agresivos. Luego el luminal B con el 55% y en el subtipo HER2 amplificado sólo con el 41%. Sin embargo, sólo existen diferencias significativas entre luminal A y luminal B ($p < 0,0001$) y entre el subtipo HER2 y luminal A ($p < 0,0001$).

Si consideramos el tamaño tumoral observamos que los tumores que sobreexpresan HER2 menores de 2 cm tienen seis veces más riesgo de compromiso axilar, y los triple negativo tienen el doble de riesgo que los luminal A.

Con una mediana de seguimiento de 29 meses (rango 17-44 meses), la sobrevida global estimada por el método de Kaplan Meyer es de 91% (95% IC: 87-94), y la sobrevida libre de enfermedad fue del 62% (95% IC: 28-83) (Figuras 4 y 5). Teniendo en cuenta los subtipos intrínsecos fue mejor para el subtipo luminal A, y las pacientes con peor sobrevida libre de enfermedad fueron las que presentaban el subtipo HER2 amplificado.

CONCLUSIONES

El subtipo de cáncer de mama evaluado según la IHQ es un factor importante para prede-

cir la frecuencia de metástasis en los ganglios axilares con relación al tamaño tumoral. Teniendo en cuenta el tamaño tumoral, aquellos tumores menores de 2 cm que sobreexpresan el HER2 (no asociados a receptores de estrógeno y progesterona) tienen seis veces más riesgo de presentar metástasis en los ganglios axilares, y los tumores luminal B y triple negativo dos veces más riesgo que los luminal A.

REFERENCIAS

- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-52.
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14): 8418-23.
- Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010; 7(5): e1000279.
- Bosch C, Lain J, Torras M, et al. Características epidemiológicas e histopatológicas de los subtipos moleculares de cáncer de mama. 30º Congreso de SEGO. 2009. www.sego.org
- Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4701-8.
- Del Casar JM, Martin A, Garcia C, et al. Characterization of breast cancer subtypes by quantitative assessment of biological parameters: relationship with clinicopathological characteristics, biological features and prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141(2): 147-52.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295(21): 2492-502.
- Callagy G, Cattaneo E, Daigo Y, et al. Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn Mol Pathol* 2003; 12(1): 27-34.
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1): 181-7.
- Contesso G, Mouriessse H. Anatomopathologic consensus for defining the prognostic factors of breast cancers. *Pathol Biol (Paris)* 1990; 38(8): 834-5.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5367-74.
- Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7(9): 1239-51.
- Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(18): 10393-8.
- Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(8): 790-800.
- Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(3): 439-43.
- Wo JY, Taghian AG, Nguyen PL, et al. The association between biological subtype and isolated regional nodal failure after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(1): 188-96.

DEBATE

Dra. Cáceres: Le quería preguntar si dentro del subtipo que está definido como luminal B hicieron algún análisis HER2+ versus HER2-, porque por ejemplo, en la serie del Memorial tiene luminal, luminal HER2, HER2 y triple negativo.

Dra. Allemand: En esta serie no lo dividieron. Muestran el luminal B con HER2+ receptores positivos, es lo que yo mostré. En nuestras pacientes luminal B, hay un grupo en el cual hasta el 2011 no hacíamos Ki67, con lo cual el porcentaje de luminal B que tenemos mayor es por su HER2 y no por el Ki67 elevado. El último año habremos agregado algunas más, por eso es que el porcentaje de luminal B tal vez está un poco por debajo la frecuencia con relación a otras series que incluyen dentro del luminal B sólo por Ki67 elevado. En este trabajo no ana-

lizamos la diferencia; si estamos analizando en otro trabajo qué pasa con aquellas mujeres que tienen el HER2 sobreexpresado y se asocian a receptores hormonales negativos o positivos. Y la verdad, es que no estamos viendo diferencias.

Dra. Cáceres: En realidad lo que dicen las grandes series es que hay diferencias con todo el tema de las recaídas, que son mucho más tardías en las luminal B HER2+.

Dr. Núñez De Pierro: Felicitaciones Doctora. Un comentario a propósito de lo que se está hablando de HER, la serie es 2006-2012, ¿no es verdad? Los anti HER en tratamiento adyuvante en el país empiezan en el 2008, lo cual quiere decir que es probable que entre que se autorizó, se validó, etc., y se accedió a la terapia anti HER, esto pueda variar y el grupo HER+ no sea tan malo comparado con lo luminal, como parece ahora.

Dra. Allemand: Probablemente en el Italiano empezaron precozmente a hacer terapias anti HER. No se evaluó en este trabajo qué porcentaje se hizo y qué tratamiento se hizo. No lo evaluamos, pero la gran mayoría lo hace.

Dr. Novelli: Todo está rondando el mismo tema, ¿no es cierto? Creo que es un error de tipo en la diapositiva, porque ustedes pusieron HER2+, Ki67 mayor de 14 para el luminal B y en el luminal A ponen Ki67 menor de 15. La pregunta concreta era precisamente lo que decían ellos, si se habían subdividido los dos grupos con receptores positivos o negativos, que ya está respondida. La otra pregunta que tenía es si los triple negativo se han constatado como verdaderos triple negativo con citoqueratina o algún otro método.

Dra. Allemand: Algunos sí, otros no.

Dr. Novelli: Entonces no podemos ponerlos como triple negativo.

Dra. Allemand: Por eso es según la inmunohistoquímica. La inmunohistoquímica no toma en cuenta que haya que hacer la citoqueratina para evaluar si el tipo es basal. Son triple negativo según la inmunohistoquímica, recep-

tores hormonales y HER2, nada más. No sabemos si todos estos son tipo basal, según inmunohistoquímica.

Dr. Allemand: Una de las cosas que tiene que ver con lo que se presentó en el trabajo anterior y la eficacia del tratamiento. Muchas de estas pacientes en otro momento con triple negativo y axila negativa, que vimos que el porcentaje es muy alto y con tumores chicos no hubieran recibido tratamiento sistémico. Hoy sabemos que el hecho de la ausencia del compromiso axilar en las pacientes triple negativo, no tiene importancia en cuanto a la decisión de tratamiento sistémico, porque esas pacientes son las que producen embolia por vía vascular antes que por vía linfática; es decir, tienen mal pronóstico siempre. Por supuesto que la cuestión de la definición que acaba de decir el Dr. Novelli es cierta, pero la realidad es que prácticamente hoy no lo utilizamos, en ningún lugar se aplica. El 99% de las pacientes triple negativo son clasificadas por su inmunohistoquímica.

Dra. Allemand: Nosotros tal vez esperamos encontrar en los triple negativo mayores compromisos axilares y eso no se vio; comparado a los luminal A tienen un 30% de compromiso axilar. Si los subdividimos según el tamaño del tumor, en los menores de 2 cm, tumores más chicos, con relación al luminal A, tienen más compromiso. Y ahí es donde se ve el doble de riesgo de tener una axila comprometida, pero es en tumores chicos. Globalmente los triple negativo tuvieron un 30% de compromiso axilar y no así como el HER2 que tuvo un 60%.

Dr. Cassab: El Dr. Carlos Omar Arce de Misiones pregunta si la sobrevida de las pacientes triple negativo fue mayor o menor que las luminal B.

Dra. Allemand: La sobrevida de los subtipos triple negativo fue peor que los luminal B. El peor fue el grupo HER2 y el grupo con triple negativo, en cuanto a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

Dr. Martín: Los triple negativo hacen me-

tástasis a distancia los primeros 3 años y cuando pasan los primeros 3 años, tienen una sobrevida más similar al resto de los tumores. Por eso en la sobrevida a 10 años, a lo mejor es similar a los luminal B, pero los primeros 3 años, independientemente de la axila, hacen metástasis a distancia.

Dr. Elizalde: ¿Los triple negativo son una sola enfermedad?

Dr. Martín: Hay una clasificación ahora de Lehmann de seis subtipos de triple negativo.

Dr. Elizalde: Seis subtipos; o sea, que estamos considerando un paquete en una bolsa, lo que no es igual.

Dr. Poet: Quería preguntar una cosa, por ahí no relacionada directamente con el trabajo, pero por el tema de los triple negativo. ¿Están valorando los triple negativo BRCA positivo o BRCA negativo, en cuanto a la evolución?

Dra. Allemand: La verdad, que no. A las mujeres que merecen hacerse el BRCA, se les sugiere y se les intenta hacer, pero algunas tienen acceso a hacerlo, otras no. No tenemos un número como para analizar. Las pacientes con BRCA positivo son pocas como para poder hacer un análisis comparativo, en nuestra serie por lo menos.

Dr. Allemand: Desde el punto de vista terapéutico con respecto a las pacientes triple negativo, no hay hoy todavía ninguna diferencia en la selección de tratamientos, aun conociendo los seis subtipos que hay de triple negativo. Hoy es muy difícil a una paciente con triple negativo excluirla de tratamiento sistémico, yo diría, casi indefendible desde el punto de vista de tratamiento adyuvante. Así que hoy lamentablemente tenemos que conformarnos con hacer tratamientos convencionales en tanto no se publiquen series con platino, etc.

Dra. Cáceres: La única salvedad, hoy por hoy, son las pacientes a las que podemos hacer el BRCA y son mutadas; en ellas está probado el beneficio del carboplatino, las otras hacen antraciclinas y taxanos.

Dr. Martín: Lo que decía el Dr. Poet es que la mayoría de los triple negativo no son BRCA positivo, pero casi todos los BRCA positivo son triple negativo.

Dr. Elizalde: A mí me queda una sola duda, si el trabajo dice: "impacto en los ganglios", ¿esto tendrá alguna aplicabilidad clínica?

Dra. Allemand: ¿Por qué?

Dr. Elizalde: Si tengo un luminal A que lo puedo diagnosticar por una core, ¿le hago o no el vaciamiento ganglionar? ¿Estos porcentajes me sirven para que tenga un impacto?

Dra. Allemand: En principio nos sirve para empezar a pensar a qué mujeres tal vez hacerle la biopsia del ganglio diferida y no la congelación intraoperatoria. Está publicado en muchos centros que es así y que lo hacen con muchos tumores, en cáncer de mama inicial axila clínicamente negativa, siguiendo lo que dijo el trabajo del ACOSOG y no haciendo linfadenectomía en aquellas axilas positivas; en algunos casos nosotros lo hacemos, en otros no todavía. No es que seguimos lo que dice el ACOSOG, pero creo que en aquella mujer con una inmunohistoquímica similar a un luminal A, con un tumor chico, uno perfectamente podría diferir el ganglio centinela; no sé si no hacerlo, pero hacerlo diferido, no esperar la congelación.

Dr. Allemand: Un comentario a propósito de esto que usted dijo. En un trabajo presentado por el grupo del Memorial en la reunión de Arizona de las Sociedades de Cirugía Oncológica, de los Estados Unidos, lo que planteaban era si de acuerdo a los inmunofenotipos se podría aplicar siempre el ACOSOG 2011 de Giuliano. Ellos decían que la condición de triple negativo no era un elemento para excluirla de la aplicación del criterio de ACOSOG de la no linfadenectomía, dado que las pacientes tenían en realidad el mismo compromiso axilar que los luminal A. Es decir, que ésta es la conclusión que en parte muestra también que el compromiso de los triple negativo se compara con los carcinomas de tipo luminal A.

Dr. Elizalde: Es que tal vez tenga razón el Dr. Martín cuando dice que no son todos lo mismo y el pronóstico varía en 3 años. Hoy a todas le hacemos el mismo tratamiento, salvo en los BRCA positivo, pero la realidad es que tal vez sean diferentes en el pronóstico y hoy no tene-

mos un tratamiento específico para los triple negativo para poder diferenciarlos, pero claramente hay una diferencia en el pronóstico. Habrá que encontrar cuál es, si hay quienes viven más de 3 años y quienes viven menos para un mismo tipo tumoral.