

SESIONES CIENTÍFICAS

ANÁLISIS DE LAS VARIABLES CLINICOPATOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS DEL CÁNCER DE MAMA

Natalí M. Grippo,* Elizabeth Raineri,** Romina Yapur,***
Pablo Romera,*** María Marta López Raffo****

RESUMEN

Introducción

Los carcinomas de mama representan un grupo heterogéneo de tumores tanto en comportamiento clínico como en pronóstico, estableciéndose su diversidad a nivel molecular al expresar distintos genes que le confieren variabilidad biológica.

Objetivos

Clasificar los carcinomas de mama en subtipos moleculares mediante marcadores inmunohistoquímicos y analizar las características clinicopatológicas.

Material y método

Se analizaron retrospectivamente 303 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo derivadas a la Unidad Integral De Oncología Gral. Roca (Río Negro), entre los años 2008-2013. Las pacientes se

* Ginecología, Clínica Roca, Hospital Francisco López Lima, Gral. Roca, Río Negro.

** Cirugía, Centro Médico VITAE-Hospital Julio de Vedia, 9 de Julio, Pcia. de Bs. As.

*** Servicio de Oncología FUMIC.

**** Patología, Clínica Roca.

Correo electrónico de contacto: nataligrippo@hotmail.com

clasificaron en cuatro subtipos tumorales: Luminal A, Luminal B HER2 Positivo, Triple Negativo y HER2.

Resultados

La distribución por inmunofenotipos fue: Luminal A: 72,93%, Luminal B HER2 Positivo: 9,57%, Triple Negativo: 12,22% y HER2: 5,28 %. Los carcinomas Luminal A expresaron tumores más pequeños, diferenciados, con ganglios axilares negativos y estadio precoz de la enfermedad respecto de los subtipos Luminal B HER2 Positivo, Triple Negativo y HER2.

Conclusiones

La clasificación del cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos permite una mejor definición pronóstica. Los tumores Luminal A presentaron características clinicopatológicas más favorables que los inmunofenotipos Luminales B HER2 Positivos, Triple Negativo y HER2.

Palabras clave

CÁNCER DE MAMA. SUBTIPOS MOLECULARES.

SUMMARY

Introduction

Breast carcinomas are a heterogeneous tumor group in terms of clinical behavior and prognosis. This diversity in clinical patterns and prognosis is established at the level of molecules, as these express different genes rendering biological variability.

Objectives

To classify breast carcinomas into molecular subtypes using immunohistochemical markers and to analyze their clinical and pathological characteristics.

Materials and method

303 patients with diagnosed invasive breast cancer, referred from the Unified Oncology Unit of the Province of Río Negro, were retrospectively analyzed between 2008 and 2013. Patients were

classified according to four tumor subtypes: Luminal A, Luminal B HER2 Positive, Triple Negative and HER2.

Results

The distribution by immunophenotype was: Luminal A: 72.93%; Luminal B HER2 Positive: 9.57%; Triple Negative: 12.22%; and HER2: 5.28%. Luminal A carcinomas expressed smaller, well differentiated tumors, with negative axillary lymph nodes and an early stage of development in relation to Luminal B HER2 Positive, Triple Negative and HER2 subtypes.

Conclusions

Breast cancer classification based on immunohistochemical parameters makes a better prognostic definition possible. Luminal A tumors presented more favorable clinicopathologic characteristics than Luminal B HER2 Positive, Triple Negative and HER2 immunophenotypes.

Key words

BREAST CANCER. MOLECULAR SUBTYPES.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama es una enfermedad heterogénea que muestra un comportamiento biológico disímil y una gran variabilidad clínica.

La clasificación histológica clásica de los carcinomas de mama no refleja la heterogeneidad de los tumores en su comportamiento biológico ni permite identificar a las pacientes que pueden presentar mejores respuestas con las diferentes modalidades de tratamiento.

Actualmente la diversidad clínica y pronóstica de carcinomas de mama que son semejantes en cuanto a sus factores pronósticos clásicos se establece a nivel molecular al expresar distintos genes que les confieren variabilidad biológica y pronóstica.⁽¹⁾

De esta manera, se ha clasificado a los carcinomas de mama en 4 subtipos moleculares: Luminal A, Luminal B HER2 positivo, HER2 y Triple Negativo.^(2,3)

El análisis de los perfiles de expresión génica constituye la mejor forma de clasificar los carcinomas de mama, pero su uso se encuentra limitado por su alto costo, razón por la cual es práctica de rutina la utilización de la técnica de inmunohistoquímica (IHQ) que permite catalogarlos en inmunofenotipos relacionados con perfiles de expresión génica.^(4,5)

El objetivo de este trabajo consiste en clasificar los carcinomas de mama en subtipos moleculares mediante marcadores inmunohistoquímicos y analizar las características clinicopatológicas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se procedió a diseñar un estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo.

Para la realización del estudio, se revisaron todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama derivadas a la Unidad Integral

de Oncología (FUMIC) de la Ciudad de General Roca, Provincia de Río Negro, para tratamiento adyuvante, durante el período comprendido entre los años 2008 y 2013.

Los datos previamente obtenidos se registraron en una base de datos (Microsoft Excel) diseñada para este estudio, donde se analizaron tanto las variables clinicopatológicas (edad, tamaño tumoral, tipo histológico, Grado histológico, estado ganglionar axilar y estadio tumoral) como inmunofenotípicas.

Para definir los subtipos moleculares, optamos por una clasificación aceptada por la mayoría de los autores,^(1,2,6,8) definiéndose así cuatro subtipos tumorales: Luminal A (RE+, RP+, HER2-), Luminal B HER2 positivo (RE+, RP+, HER2+), HER2 (RE-, RP-, HER2+) y Triple Negativo (RE-, RP-, HER2-).

No se tomó en cuenta el marcador proliferativo KI67 para la subclasificación de los subtipos tumorales Luminales A y B porque no fue un dato disponible en las historias clínicas ya que se comenzaron a realizar en el año 2011.

Para la valoración IHQ de la determinación de los receptores de estrógeno, se utilizaron anticuerpos monoclonales CLON IDS (DAKO).

Los receptores de progesterona fueron identificados con anticuerpos monoclonales clon PR88 (BIOGENEX). Se consideró positiva una tinción nuclear de células neoplásicas de por los menos 1%.

Para la determinación del HER2, se utilizó como anticuerpo primario un anticuerpo policlonal obtenido de conejo (DAKO), y como anticuerpo secundario se empleó un polímero dextran conjugado con peroxidasa de rábano (POLICLONAL RABBIT ANTI HER2 /NEU).

Se utilizó un score de 0 a 3+. Se consideró positivo el caso de 3+ y negativo el de 0 a 1+. En los casos de 2+, se realizó valoración mediante técnica de FISH para determinar si era positivo o negativo. Los diagnósticos histopatológicos e IHQ lo realizaron patólogos de Río Negro y Neuquén.

Para la estadificación de los tumores, se utilizó el sistema TNM promulgado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y por la International Union Against Cancer (UICC).⁽⁷⁾

RESULTADOS

El estudio se realizó sobre 303 casos de carcinomas de mama, que fueron reagrupados según la clasificación mencionada al inicio de este trabajo.

En la Tabla I se detallan las características clinicopatológicas de los distintos subtipos moleculares.

Los carcinomas de mama más frecuentes fueron los de tipo Luminal A (72,93%), seguidos de los carcinomas de mama Triple Negativo (12,22%), los carcinomas de tipo Luminal B HER2 (9,57%) y los tipos HER2 (5,28%). (Figura 1).

Figura 1. Distribución del cáncer de mama por inmunofenotipos

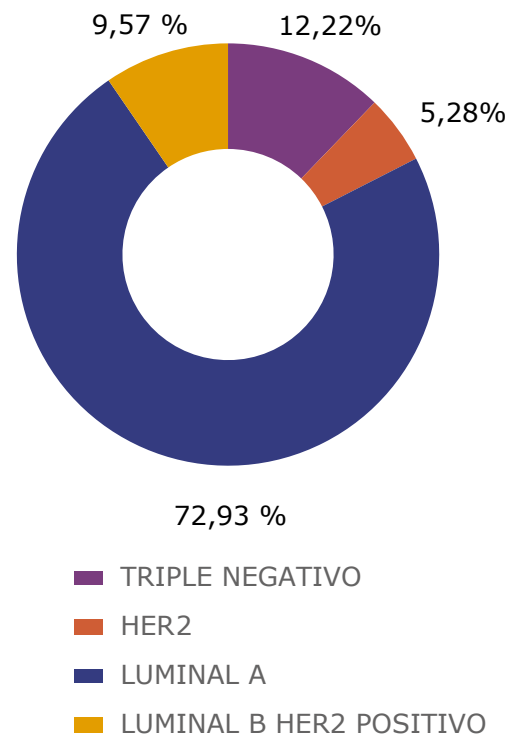
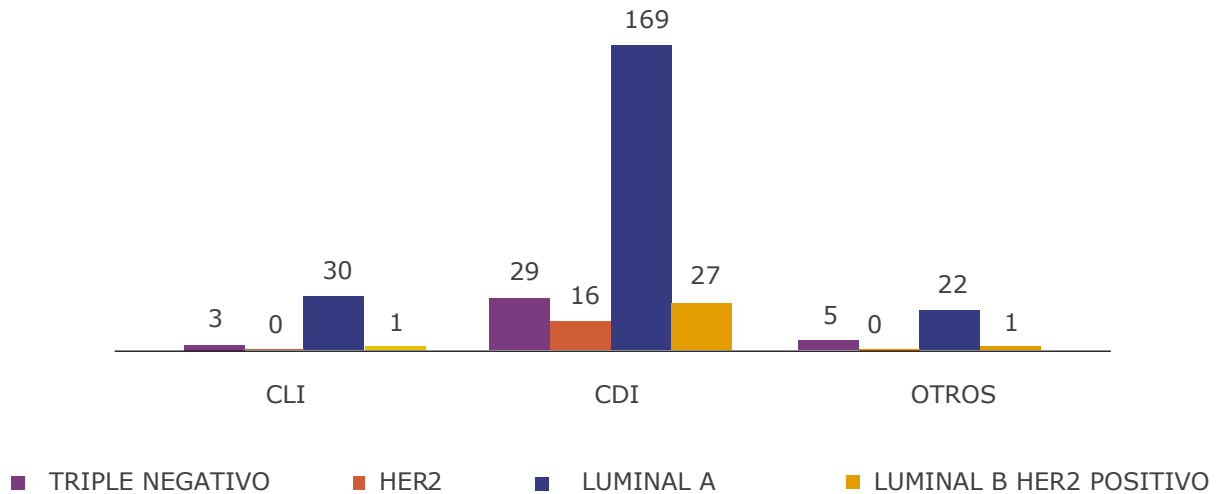


Tabla I. Características clinicopatológicas de los distintos subtipos moleculares

Características	TRIPLE NEGATIVO n 37 (12,22%)	HER2 n 16 (5,28%)	LUMINAL A n 221 (72,93%)	LUMINAL B HER2 POSITIVO n 29 (9,57%)
Tamaño tumoral				
pT1	12 (32,4%)	4 (25%)	116 (52,48%)	10 (34,49%)
pT2	21 (56,75%)	5 (31,25%)	93 (42,08%)	17 (58,62%)
pT3	3 (8,1%)	5 (31,25%)	9 (4,07%)	2 (6,89%)
pT4	1 (2,75%)	2 (12,5%)	3 (1,37%)	-
Tipo histológico				
CLI	3 (8,12%)	-	30 (13,57%)	1 (3,44%)
CDI	29 (78,37%)	16 (100%)	169 (76,47%)	27 (93,12%)
otros	5 (13,51%)	-	22 (9,96%)	1 (3,44%)
Grado histológico				
I	2 (5,40%)	-	30 (13,57%)	3 (10,34%)
II	11 (29,74%)	6 (37,5%)	117 (52,95%)	9 (31,04%)
III	24 (64,86%)	10 (62,5%)	74 (33,48%)	17 (58,62%)
Gangl. afectados				
pNX	3 (8,13%)	1 (6,25%)	12 (5,45%)	2 (6,91%)
pNO	15 (40,54%)	6 (37,5%)	139 (62,89%)	10 (34,48%)
pN1	5 (13,51%)	5 (31,25%)	44 (19,90%)	11 (37,93%)
pN2	9 (24,32%)	4 (25%)	21 (9,50%)	4 (13,79%)
pN3	5 (13,5%)	-	5 (2,26%)	2 (6,89%)
Estadio				
I	5 (13,53%)	4 (25%)	93 (42,08%)	7 (24,13%)
II	17 (45,94%)	6 (37,5%)	95 (42,98%)	15 (51,74%)
III	12 (32,43%)	5 (31,2%)	26 (11,76%)	7 (24,13%)
IV	3 (8,10%)	1 (6,3%)	7 (3,18%)	-

pT1: tumor de 2 cm o menos de diámetro máximo;
pT2: tumor de más de 2 cm y menos de 5 cm;
pT3: tumor de más de 5 cm de diámetro máximo;
pT4: tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o a piel;
CLI: carcinoma lobulillar infiltrante;
CDI: carcinoma ductal infiltrante;
pNx: no se puede valorar la afectación ganglionar;
pN0: no hay metástasis ganglionares en el estudio histológico;
pN1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares;
pN2: metástasis en 4 a 9 ganglios;
pN3: metástasis en 10 o más ganglios linfáticos.

Figura 2. Distribución de los inmunofenotipos tumorales según el tipo histológico



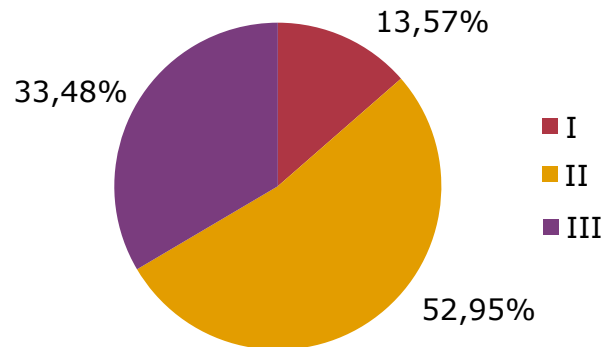
En relación con el tamaño tumoral, la distribución por inmunofenotipos fue: Luminal A: 52,48% de tumores menores o iguales a 2 cm y 47,52 % de tumores mayores de 2 cm; Luminal B HER2 positivo: 34,49% de tumores menores o iguales a 2 cm y 65,51% de tumores mayores a 2 cm; Triple Negativo: 32,4% de tumores menores o iguales de 2 cm y 67,6% de tumores mayores de 2 cm; HER2: 25% de tumores menores o iguales a 2 cm y 75% de tumores mayores de 2 cm.

En todos los inmunofenotipos el carcinoma ductal infiltrante NOS fue el más frecuente (74,42%) (Figura 2).

La distribución por inmunofenotipos de los carcinomas lobulillares infiltrantes fue: 14,02% Luminal A; 3,44% Luminal B HER2; 8,12% Triple Negativo; no se presentaron en los carcinomas HER2.

La distribución por Grados histológicos según inmunofenotipos fue: Luminal A: Grado I: 13,57 %, Grado II: 52,95%, Grado III: 33,48% (Figura 3); Luminal B HER2 positivo: Grado I: 10,34%, Grado II: 31,04%, Grado III: 58,62% (Figura 4); Triple Negativo: Grado I: 5,40%, Grado II 29,74%, Grado III 64,86% (Figura 5); HER2: Grado I: 0,0%, Grado II: 37,5% y Grado III 62,5% (Figura 6).

Figura 3. Distribución del Grado histológico en tumores Luminal A



La distribución de la afectación ganglionar por inmunofenotipos fue: Luminal A: sin afectación ganglionar (pNo) 62,89%, afectación de 1 a 3 ganglios (pN1) 19,90%, afectación ganglionar de 4 a 9 ganglios (pN2) 9,50%, afectación ganglionar de más de 10 ganglios (pN3) 2,26% y ganglios axilares desconocidos (pNx) 5,45% (Figura 7); Luminal B HER2 positivo: pNo 34,48%, pN1 37,93%, pN2 13,79%, pN3 6,89% y pNx 6,91% (Figura 8); Triple Negativos: pNo 40,54%, pN1 13,51%, pN2 24,32%, pN3 13,5% y pNx 8,13 % (Figura 9); HER2: pNo 37,5%, pN1 31,25%, pN2 25%, pN3 0,0% y pNx 6,25% (Figura 10).

Figura 4. Distribución del Grado histológico en tumores Luminal B HER2 Positivo

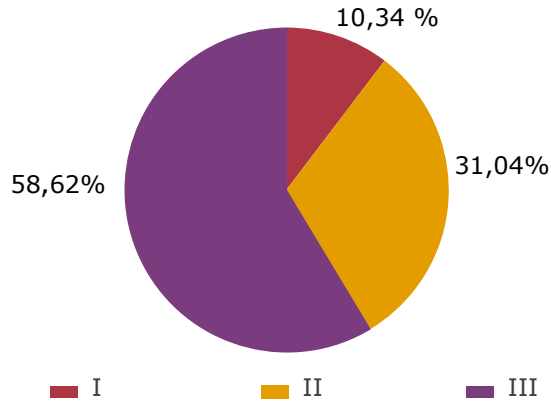


Figura 7. Distribución de afectación ganglionar en tumores Luminal A

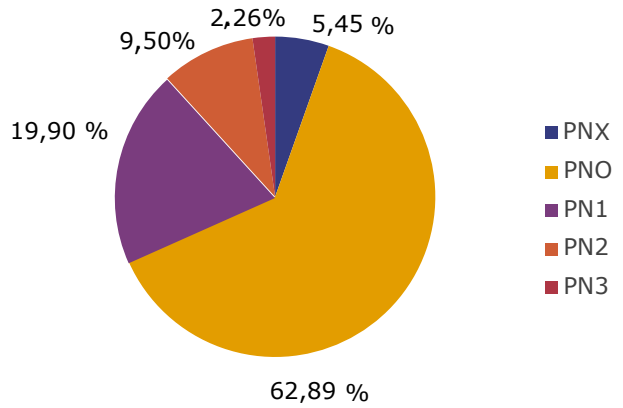


Figura 5. Distribución del Grado histológico en tumores Triple Negativo

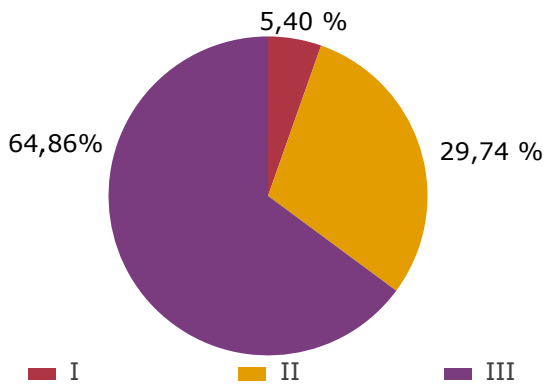


Figura 8. Distribución de afectación ganglionar en tumores Luminal B HER2 Positivo

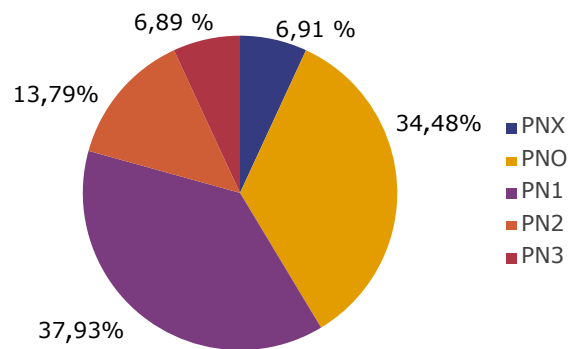


Figura 6. Distribución del Grado histológico en tumores HER2 Positivo

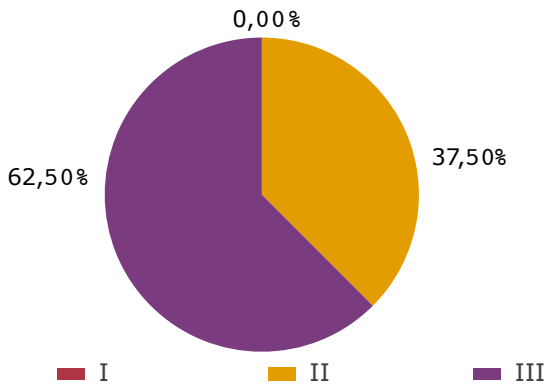


Figura 9. Distribución de afectación ganglionar en tumores Triple Negativo

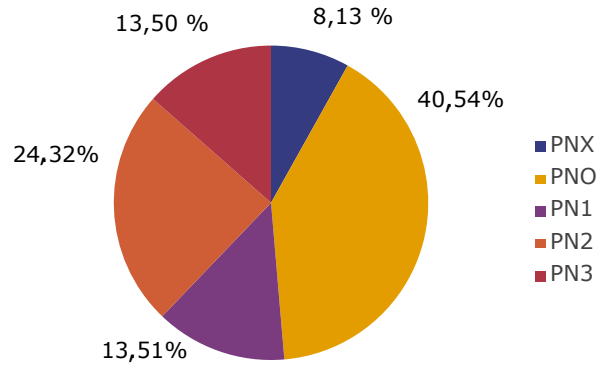


Figura 10. Distribución de afectación ganglionar en tumores HER2

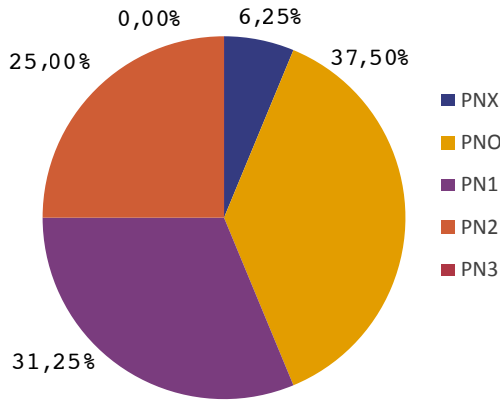


Figura 11. Distribución por estadio de enfermedad en tumores Luminal A

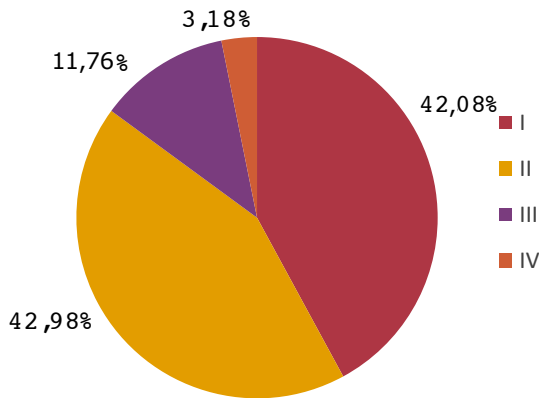


Figura 12. Distribución por estadio de enfermedad en tumores Luminal B HER2 Positivo

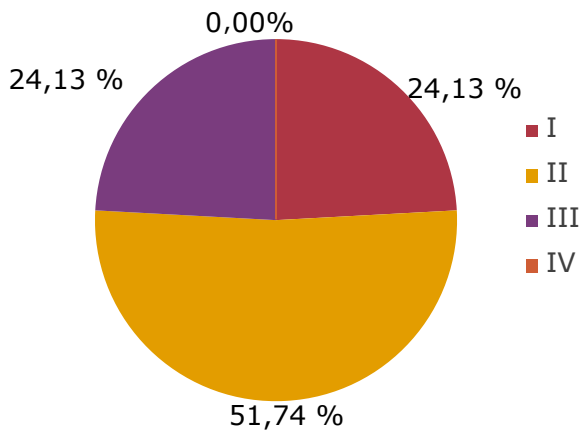


Figura 13. Distribución por estadio de enfermedad en tumores Triple Negativo

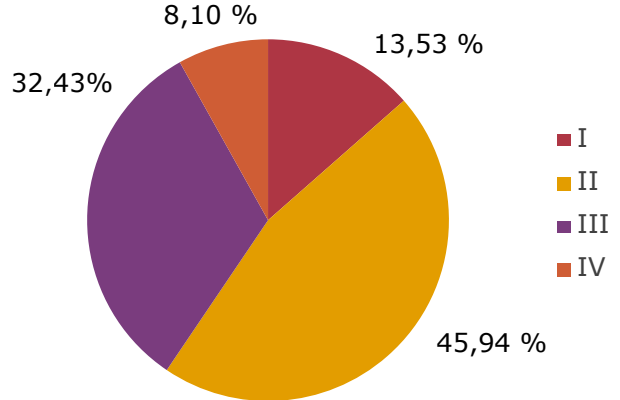
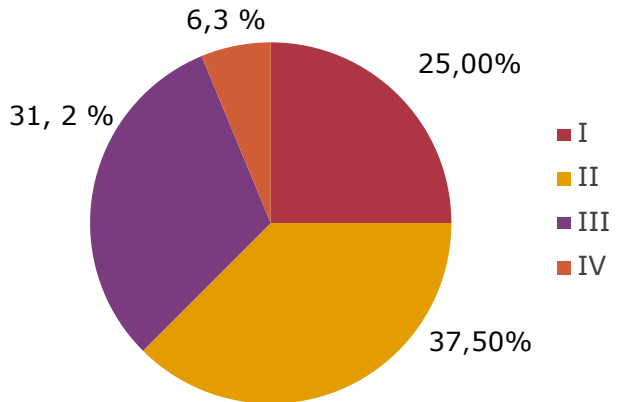


Figura 14. Distribución por estadio de enfermedad en tumores HER2



La distribución de los Estadios de presentación según inmunofenotipos fue: Luminal A: Estadio I: 42,08 %, Estadio II: 42,98%, Estadio III: 11,76%, Estadio IV: 3,18% (Figura 11). Luminal B HER2 positivo: Estadio I: 24,13%, Estadio II: 51,74%, Estadio III: 24,13%, Estadio IV: 0,0% (Figura 12). Triple Negativo: Estadio I: 13,53%, Estadio II: 45,94%, Estadio III: 32,43%, Estadio IV: 8,10% (Figura 13); HER2 Estadio I: 25%, Estadio II: 37,5%, Estadio III: 31,2%, Estadio IV: 6,3% (Figura 14).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se observó que el inmunofenotipo más frecuente fue el Luminal A. En comparación con la literatura nacional,^(8,9) nuestro estudio mostró un porcentaje superior de carcinomas Luminales A y B HER2 positivo (72, 93% y 9,57%, respectivamente).

Asimismo, en nuestro trabajo, el 5,28% de los pacientes fue HER2, porcentaje que resulta inferior a lo observado en la literatura nacional, hallándose un porcentaje similar en relación con los carcinomas Triple Negativos (12,22%).

No obstante, el trabajo de Blows y col.⁽¹⁰⁾ de 10.159 casos de carcinomas de mama procedentes de doce estudios diferentes reveló que el 78% del total de casos correspondía a carcinomas de tipo Luminal. De ellos, el 92,5% era de tipo Luminal A y el 8% de tipo Luminal B. El mismo estudio mostró que el 6% de los tumores fue HER2 positivo y el 16% Triple Negativo.

Nuestro trabajo reflejó porcentajes similares en todos los inmunofenotipos tumorales, a excepción de los Triple Negativo, cuyo porcentaje fue ligeramente inferior (12,2%).

En los trabajos disponibles, el porcentaje de carcinomas de mama Triple Negativo en mujeres caucásicas varía entre el 4,2% y el 26,8%.⁽¹¹⁾ La población de nuestro estudio es caucásica, muy diferente a la observada en el estudio de Carey y col.⁽¹²⁾ en el que la población mayoritaria es afroamericana, donde se observa una mayor prevalencia del subtipo Triple Negativo con una frecuencia del 39%.

En relación con los carcinomas de tipo Luminales, nuestro análisis mostró que los carcinomas Luminales A expresaron características clinicopatológicas más favorables que el subtipo Luminal B HER2: tamaño tumoral más pequeño (menor a 2 cm), tumores más diferenciados con bajo e intermedio Grado histológico, ganglios axilares negativos y estadio precoz en el momento del diagnóstico, datos que concuerdan con los observado en la literatura mundial.⁽³⁾

Nuestro trabajo coincide con otros en que los inmunofenotipos HER2 y Triple Negativo tienen peores características clinicopatológicas que los inmunofenotipos Luminales A y B.^(13,14,15,16)

Los carcinomas de mama HER2 positivo presentaron un mayor tamaño tumoral y mayor afectación ganglionar al momento del diagnóstico que los inmunofenotipos Triple Negativo y Luminales A y B HER2 positivo.

A pesar de que los carcinomas de mama Triple Negativo mostraron tumores más indiferenciados que el resto de los inmunofenotipos, nuestro estudio reveló que el 40,54% no presentaba compromiso axilar, en comparación con el 57,5% en el trabajo de Spitale y col.⁽¹⁶⁾ el 59 % en el de Bauer y col.⁽¹⁷⁾ y el 54,2% en el de Yang y col.⁽¹⁸⁾ Según concluyen estos, el mal pronóstico de este fenotipo tumoral no parece relacionarse con su capacidad metastásica intrínseca, sino con las características de proliferación y de apoptosis del tumor.

Por otro lado, en relación con el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, los subtipos HER2 y Triple Negativo presentaron estadios más avanzados que los Luminales A y B HER2 positivo.

Diversos trabajos han demostrado que dentro de los subtipos histológicos existe importante variación pronóstica.⁽¹⁹⁾ Nuestro estudio mostró que el carcinoma ductal infiltrante fue el subtipo histológico predominante en todos los inmunofenotipos tumorales, resultando evidente que bajo esa misma denominación se están clasificando tumores con un comportamiento clinicopatológico diferente.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, el inmunofenotipo más frecuente fue el Luminal A, presentándose con tumores de menor tamaño, bajo Grado histológico y estadios precoces al diagnóstico de la enfermedad en comparación con los inmunofenotipos Luminales B HER2 positivo, Triple Negativo y HER2.

Conocer la información de las características específicas de los tumores que presenta nuestra población permitirá obtener una mejor definición pronóstica del cáncer de mama y diseñar los tratamientos de forma individualizada para obtener el mayor beneficio con el menor riesgo posible. Asimismo, identificar a aquellas pacientes que tienen mayor agresividad tumoral permite informar al paciente y/o a sus familiares sobre la posible evolución de su enfermedad.

REFERENCIAS

1. Sorlie T, Tibshiri 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): 8418-8423.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Run M, Jeffrey SS, Rees CA *et al.* Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747-752.
3. Cheang M, Chia S, Voduc D, Gao D, Leung S, Perou C *et al.* Ki 67 index, HER2 status, and prognosis of patients with Luminal B Breast. *Cancer J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736-750.
4. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin cancer Res* 2004; 10: 5367-5374.
5. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Van Leeuwen FE, Wesseling J *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 10159 cases from 12 studies. *Plos Med* 2010; 7: e1000279.
6. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, arp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; jun 7; 295(21): 2492-502.
7. Carter C, Allen Carol, Henson D *et al.* Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival in 24,740 Breast Cancer Casos. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
8. Instituto Ángel Roffo. Clasificación Molecular por Inmunohistoquímica. Pautas en Oncología, Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer, 2012, pp. 20-21.
9. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama. *Rev Arg Mastol* 2013; 32(115): 133-138.
10. Blows ML, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Van Leeuwen FE, Wesseling J *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: e1000279.
11. Rouzer R, Perou C, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K *et al.* Breast Cancer molecular subtypes respond differently to pre-operative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-5685.
12. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K *et al.* Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295: 2492-2502.
13. Huang W, Newman B, Millikan R. Risk of breast cancer according to the status of HER2/NEU oncogen amplification. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 65-71.
14. Marks J, Humphrey P, Wu K, Berry D, Bandarenko N, Kerns B, Iglehart J. Overexpression of p53 and HER-2/neu protein as prognostic markers in early stage breast cancer. *Ann Surg* 1994; 219: 332-341.

15. Krieke B, Van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H *et al.* Gene Expression profiling and histopathological characterization of triple negative/basal like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R65.
16. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers; clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol* 2009; 20: 628-635.
17. Bauer Kr, Brown M, Cress R, Parise C, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2- negative invasive breast cancer, the so-called triple negative phenotype: a population-based study from the California cancerRegistry. *Cancer* 2007; 109: 1721-1728.
18. Yang XR, Sherman M, Rimm D, Lissowska J, Brinton L, Peplonska B *et al.* Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 439-443.
19. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston C. Pathological prognostic factors in breast cancer II Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-489.

DEBATE

Dr. Novelli: Me permito corregirla un poquitito. El Luminal B puede ser HER positivo o HER negativo. Usted me pone dentro del grupo de Luminal B todos HER positivo.

Dra. Grippo: Para diferenciar los tumores Luminal A y B, se usa el índice de proliferación Ki67. En el lugar donde yo trabajo, el Ki67 se empezó a utilizar recién en el año 2011. Mi trabajo va del año 2008 al año 2013. Según la literatura, los tumores Luminales

B también se pueden clasificar teniendo en cuenta el HER2, por eso los clasificamos los Luminales A y B HER2 positivo.

Dr. Novelli: Claro, pero me está dando un porcentaje altísimo de Luminales B.

Dra. Grippo: Concuerda con la literatura internacional.

Dr. Novelli: ¿Cuál es la literatura internacional que usted cita?, porque yo cito St. Gallen 2015.

Dra. Grippo: Los trabajos que cité en mi presentación fueron el de Sorlie, que es un porcentaje similar, y los de la literatura nacional, donde también es similar el porcentaje de los Luminales B HER2 positivo.

Dr. Novelli: ¿Qué los hace ser Luminales B HER2 positivo? ¿Qué características tienen? –excluyamos el Ki67-. ¿Cómo son los receptores?

Dra. Grippo: Los triple positivo, receptor estrógeno y progesterona positivo y el HER2 positivo.

Dr. Novelli: ¿Y progesterona en qué medida? ¿Qué porcentaje?

Dra. Grippo: No dicen si es mayor o menor a 20.

Dr. Novelli: Claro, ese es el tema. Porque me llama la atención, lo comentaba recién con Jorge Martín, la cantidad de Luminales B HER2 positivo que tienen.

Dra. Grippo: Vuelvo a repetir, no se tomó en cuenta el Ki67.

Dr. Novelli: Pero el Ki67, desde que se hizo la clasificación molecular, tiene prevalencia.

Dra. Grippo: Pero en mi lugar de trabajo no...

Dr. Novelli: Claro, pero, entonces, no pudo utilizar esa clasificación de Perú. Si usted no tiene el acceso, me parece perfecto, absolutamente respetable, pero no puede poner el Luminal B HER2 positivo sin considerar el Ki67. Es más, en St. Gallen 2015, el Ki67, que hasta 2013 era 14%, lleva al 29%.

Dra. Grippo: También es cierto que hay algunos

trabajos que no consideran el Ki67 porque no tienen un punto de corte que pueda ser reproducible para todos los autores. Entonces, no está normatizado, y dentro de los Luminales B hay un 30%; es muy bajo el porcentaje que son Luminales B HER2 positivo. Es muy importante identificarlos porque el tratamiento cambiaría. Pero, dentro de la literatura, hay trabajos donde no toman en cuenta el Ki67; es el trabajo de Carls, que no toma en cuenta el Ki67 y sí toma el HER2 positivo, por esto de que no tiene reproducibilidad el Ki67.

Dr. Novelli: Claro, pero la clasificación de Perú sí lo toma. Quería hacerle una preguntita sobre los triples negativos: ¿les hicieron cadherina?

Dra. Grippo: No.

Dr. Novelli: ¿Y cómo saben que son triple negativos verdaderos? Le digo por la cantidad de estadios bajos que tiene el triple negativo. Estadios iniciales. Para ser un triple negativo verdadero tiene que tener e-cadherina, y ni hablar de las claudinas.

Dra. Grippo: Sí, tal vez allí de donde soy yo, de Río Negro, estamos un poco limitados.

Dr. Novelli: A mí me parece perfecto, y es totalmente loable que ustedes lo presenten; simplemente, son comentarios para que tratemos de hablar el mismo idioma. Porque si no, el día que la citen a usted van a decir: “tiene tanto porcentaje de Luminal B HER2 positivo que no es el real”. A eso voy, no es para criticar ni mucho menos, simplemente para comentar.

Dra. Grippo: Sin embargo, el porcentaje triple negativo que obtuvimos en el trabajo es similar a la literatura con que lo comparábamos: el 12%.

Dr. Novelli: Simplemente, digo si corroboraron que son triple negativo o son carcinomas medulares o coloides, que pueden ser triples negativos y no son verdaderos triple negativos.

Dra. Fram: Estoy de acuerdo con lo que dice el Dr. Novelli en cuanto a la clasificación de los carcino-

mas luminales. Si uno quiere homologarlo a la clasificación molecular, hay que considerar estrógeno, progesterona, HER2 y Ki. Es aceptable que no se haga, y el Ki no es un marcador aceptado como un marcador obligado. Pero, si queremos homologar la clasificación, tenemos que hacer el Ki. Si no lo hicieran, una sugerencia es que se podría haber hecho en forma retrospectiva porque son 300 casos; tampoco es imposible. En cuanto a la clasificación, creo que hay que tomarla con pinzas. En ese gran grupo que tienen ustedes, creo que debe haber más de uno que debe ser un Luminal B, si lo queremos homologar a la clasificación molecular. En cuanto a considerar a los triple positivos todos como Luminales B, eso falsea un poco el porcentaje. El porcentaje, si yo no entendí mal, como dice el Dr. Elizalde, dio un 25% de HER2 positivos del global. Me parece que la cifra es un poco elevada. Los porcentajes de HER2 en nuestro medio no superan al 15%. Y es lo que está aceptado hoy día de positividad global para los tumores HER2 positivo en áreas infiltrantes.

Dra. Grippo: La frecuencia de los HER2 positivos es del 5%, si no me equivoco.

Dr. Roberto: ¿Podemos volver a la presentación? Hay una pantalla en la que está fuera de rango el HER2 positivo. Hay un estudio nacional –que conocés– que indica que el 15% ya es mucho; incluso estaba por debajo de 15% en un principio.

Dra. Grippo: Esa es la frecuencia de los HER2: del 5,28%. La que es del 25% es la de los tumores menores a 2 cm.

Dra. Fram: No me acordaba bien la cifra. En el 100% total, es un 25% para los de menos de 2 cm y un 75% para los de más de 2 cm.

Dr. Elizalde: Pero el tamaño tumoral no se considera para HER2. El Estudio Nacional no tuvo en cuenta el tamaño tumoral. El HER2 era positivo o negativo.

Dra. Fram: No, pero ellos lo hicieron en el estudio. En este trabajo dividieron todo.

Auditorio: Primero, quiero felicitar a los autores porque el trabajo es muy bueno, muy interesante; luego, quiero preguntar si la inmunohistoquímica fue centralizada o fue la que traía la paciente.

Dra. Grippo: Es la que traía la paciente. Nosotros ahí, en General Roca, recibimos pacientes de Bariloche, de Cipolletti, de Neuquén, y los patólogos

generalmente son de General Roca y de Neuquén. Pero no es un centro unificado que hace la inmunohistoquímica. Hay algunos que los mandan a Buenos Aires. Después de 2011, los empezaron a hacer los propios laboratorios de la ciudad, y no fue algo unificado.