

SESIONES CIENTÍFICAS

Cáncer de mama sincrónico y metacrónico: concordancia en parámetros histológicos y en la expresión de los receptores hormonales y HER2

Adrián Nervo, Pablo Mandó,**
Victoria Costanzo,*
Jorge Nadal,* Luisina Bruno,*
Verónica Fabiano,* Federico
Coló,* José Loza,* Martín Loza,*
Mora Amat,* Reinaldo Chacón**

Resumen

Introducción

Las mujeres con cáncer de mama (CM) tienen 2 veces más probabilidades de desarrollar un segundo primario que la población general. La edad, el subtipo histológico lobulillar y los antecedentes familiares son factores de riesgo para enfermedad contralateral.

Objetivo

El objetivo del presente trabajo fue analizar las características histológicas y de inmunohistoquímica del CM sincrónico o metacrónico de las pacientes de la base de datos del Instituto Alexander Fleming para determinar la relación existente entre ambos tumores.

Material y método

Análisis descriptivo, retrospectivo de pacientes de la base de datos del Instituto Alexander Fleming que consultaron por CM sincrónico o metacrónico en el período comprendido entre junio de 2004 y mayo de 2015.

* Departamento de Oncología Clínica.
Instituto Alexander Fleming (IAF), CABA,
Argentina

** Becario FUCA.
Correo electrónico de contacto:
pablomando@gmail.com

Resultados

Un total de 149 pacientes presentaron CM sincrónico o metacrónico. La edad mediana al primer tumor (PT) fue de 47 años (r 29-86). EL 23,49% correspondió a tumores sincrónicos y el 76,51% a tumores metacrónicos. La concordancia observada en los tumores sincrónicos fue del 62,86% en histología, 60% en receptores estrogénicos, 42,86% en receptores de progesterona y 88,57% en el HER2. En la evaluación de los metacrónicos se detectó una concordancia del 63,06% en la histología, del 43,18% en receptores estrogénicos, del 43,82% en receptores progestínicos y del 69,81% en HER2. La mediana de tiempo en el diagnóstico de los tumores metacrónicos fue de 7,04 años, siendo el 41,22% homolaterales y el 58,77% contralaterales.

Conclusiones

La expresión de RH y HER2 del primer tumor fue altamente predictiva del estatus de expresión del segundo tumor. Sin embargo, no siempre es concordante, lo que refuerza la necesidad de determinar el perfil de inmunohistoquímica de cada tumor en cada circunstancia para establecer adecuadamente pronóstico y decisión terapéutica.

Palabras clave

Cáncer de Mama. Tumores sincrónicos y metacrónicos. Receptores hormonales. HER2.

Summary

Introduction

Women with breast cancer have two times more probabilities of developing a second primary than general population. Age, lobular subtype and family history are known risk factor for contralateral disease.

Objective

The objective of this study was to analyze the histologic and immunohistochemistry characteristics of synchronous and metachronous breast cancer of the Alexander Fleming Institute database, in order to determine the existing relationship between both tumours.

Materials and method

Descriptive and retrospective analysis of patients from Alexander Fleming Institute database consulting on synchronous and metachronous breast cancer (june 2004 to may 2015).

Results

149 patients presented synchronous and metachronous breast cancer. The median age to the first tumor was 47 years (r 29-86). 23,49% were synchronous and 76,51% metachronous. The concordance observed in the synchronous tumors was of 62,86% in histology, 60% in estrogenic receptors, 42,86% in progesterone receptors and 88,57% in HER2. The metachronous evaluation detected concordance in histology of 63,06%, estrogen receptors of 43,18%, progesterone receptors of 43,82% and HER2 of 69,81%. Median time to diagnosis of metachronous tumor was 7,04 years, being 41,22% homolateral and 58,77% contralateral.

Conclusions

Hormonal receptors and HER2 expression of the first tumor was highly predictive of the second tumor expression status. Nevertheless, it is not always concordant, reinforcing the need to determine the immunohistochemistry profile of every breast tumor in the interest of establishing adequate prognostic and therapeutic decisions.

Key words

BREAST CANCER. SYNCHRONICUS AND METACHRONICUS TUMOURS. IMMUNOHISTOCHEMISTRY. HORMONAL RECEPTORS. HER2.

INTRODUCCIÓN

Las mujeres con cáncer de mama (CM) tienen 2 veces más probabilidades de desarrollar un segundo primario que la población general.¹ La edad, el subtipo histológico lobulillar y los antecedentes familiares son factores de riesgo para enfermedad contralateral.

No es claro si el segundo tumor representa un evento independiente o relacionado directamente con el tumor primario. Aunque los dos tumores se desarrollen en distintas regiones de la mama, comparten el hecho de estar expuestos a las mismas influencias hormonales, ambientales y genéticas.

Múltiples estudios han evaluado la concordancia de los receptores hormonales entre distintos tumores primarios de la mama en una misma paciente. Muchos de estos, pero no todos, demostraron una asociación positiva en el estatus de los receptores de estrógeno y progesterona entre ambos tumores.² Existen datos que muestran que la concordancia entre los receptores hormonales de dos tumores de mama primarios en el mismo paciente se halla presente entre el 60 al 80% de las veces.^{4,5,6,7} Varios factores pueden afectar esta asociación, incluyendo el intervalo de tiempo entre los tumores y el tratamiento con tamoxifeno.

Es motivo de debate si el grado de diferencia corresponde a verdaderas diferencias biológicas o a una limitada precisión de las técnicas de análisis de las muestras. La inmunohistoquímica se ha transformado en el método predominante para la realización de la medición de los RE y los RP, pero sus limitaciones son ampliamente conocidas porque depende de múltiples variables, como el manejo de las muestras, la fijación del tejido, el tipo de anticuerpo utilizado, la tinción y los métodos de *scoring*. Sin embargo, no es claro de qué modo esta limitada precisión contribuye a la discordancia en la evaluación de receptores de dos tumores primarios.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue analizar las características histológicas y de inmunohistoquímica del CM sincrónico o metacrónico de las pacientes de la base de datos de nuestra institución (Instituto Alexander Fleming) para determinar la relación existente entre ambos tumores.

Este estudio se llevó a cabo para intentar dar respuestas más concretas a la relación existente entre los distintos tumores. Específicamente, el objetivo es evaluar la asociación de las características morfológicas e inmunohistoquímicas y comparar la proporción de positividad entre los tumores de la mama primarios y secundarios.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un análisis descriptivo, retrospectivo de la base de datos del Instituto Alexander Fleming de pacientes que consultaron por CM sincrónico o metacrónico en el período comprendido entre junio de 2004 y mayo de 2015.

RESULTADOS

Un total de 149 pacientes, todas de sexo femenino, presentaron CM sincrónico o metacrónico. El 25% tenía antecedentes familiares de cáncer de mama de 1er grado. En cuanto a la edad, la mediana al primer tumor (PT)

fue de 47 años (r 29-86). Del total de tumores, el 23,49% correspondió a tumores sincrónicos y el 76,51% a tumores metacrónicos. En las Tablas I y II se resumen las características patológicas de tumores sincrónicos y tumores metacrónicos.

Tabla I. Características patológicas de los tumores sincrónicos

Características	Concordancia	Discordancia	Sin datos
Histología	22 (62,86%)	13 (37,14%)	0
CDI-CDI = 16 (45,71%)			
CDIS-CDIS = 4 (11,43%)			
CDLI-CDLI = 2 (5,71%)			
R. de Estrógeno	21 (60%)	11 (31,43%)	3 (8,57%)
51-100% = 18 (51,43%)			
11-50% = 2 (5,71%)			
0-10% = 1 (2,86%)			
R. de Progesterona	15 (42,86%)	17 (48,57%)	3 (8,57%)
51-100% = 12 (34,29%)			
11-50% = 1 (2,86%)			
0-10% = 2 (5,71%)			
HER2	31 (88,57%)	0	4 (11,43%)
HER2 - = 31 (88,57%)			

Tabla II. Características patológicas de los tumores metacrónicos

Características	Concordancia	Discordancia	Sin datos
Histología	70 (61,40%)	41 (35,96%)	3 (2,63%)
CDI-CDI = 64 (56,14%)			
CDIS-CDIS = 3 (2,63%)			
CLI-CLI = 3 (2,63%)			
R. de Estrógeno	38 (33,33%)	50 (43,86%)	26 (22,81%)
51-100% = 30 (26,32%)			
11-50% = 1 (0,88%)			
0-10% = 7 (6,14%)			
R. de Progesterona	39 (34,21%)	50 (43,86%)	25 (21,92%)
51-100% = 11 (9,65%)			
11-50% = 5 (4,39%)			
0-10% = 4 (3,51%)			
HER2	37 (32,46%)	14 (12,28%)	63 (55%)
HER2 + = 1 (0,88%)			
HER2 - = 36 (31,58%)			

CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante; CLI: Carcinoma Lobular Infiltrante; CDIS: Carcinoma Ductal *In Situ*; CDLI: Carcinoma DuctoLobular Infiltrante.

La mediana de tiempo al diagnóstico de los tumores metacrónicos fue de 7,04 años. Del total de esos tumores, el 41,22% fueron homolaterales y el 58,77% contralaterales. Para ser definidos como metacrónicos, los tumores homolaterales debían encontrarse en un cuadrante distinto al primario.

En el análisis final de las pacientes con tumores metacrónicos, solo se incluyeron en la comparación aquellas que presentaban datos de IHC/HER2 conocidos dada la alta proporción de datos faltantes en este grupo. La información se muestra en la Tabla III.

Un total de 28 pacientes desarrolló el segundo tumor durante la hormonoterapia adyuvante, con una mediana de intervalo de 2,42 años. La compliance al tratamiento no pudo ser evaluada de manera retrospectiva. Se procedió a evaluar a estas pacientes en forma diferenciada; los datos se presentan en la Tabla IV.

Tabla III. Tumores metacrónicos con datos evaluables

Características	Concordancia
Histología	70 (63,06%)
	CDI-CDI (57,66%)
	CDIS-CDIS (2,70%)
	CLI-CLI (2,70%)
R. de Estrógeno	38 (43,18%)
	51-100%: (34%)
	11-50%: (1,14%)
	0-10%: (7,95%)
R. de Progesterona	39 (43,82%)
	51-100%: (12,3%)
	11-50%: (5,6%)
	0-10%: (25,8%)
HER2	37 (69,81%)
	HER2 + = (1,88%)
	HER2 - = (67,9%)

Tabla IV. Comparación de las características de los receptores hormonales en pacientes bajo tratamiento hormonal

	Receptores hormonales			
	Estrógeno		Progesterona	
	PT	ST	PT	ST
Positivo (>10%)	25 (89,29%)	17 (60,71%)	22 (78,57%)	15 (53,57%)
Negativo (<10%)	2 (7,14%)	11 (39,29%)	5 (17,86%)	13 (46,43%)

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la concordancia observada entre los tumores metacrónicos es inferior a la descrita en algunos estudios en los que puede llegar a alcanzar el 89%.¹⁰ Al igual que en estos trabajos, la concordancia existe de manera más marcada entre los tumores con alta expresión de receptores hormonales, ya que en los tumores con receptores estrogénicos negativos la discordancia es mayor al 50%.¹² La evidencia es similar a lo previamente presentado en cuanto a demostrar la importancia de la hormonoterapia como una causa del descenso en la expresión de los receptores hormonales.¹⁰

La discordancia en la expresión de receptores de estrógeno puede deberse, en ciertas situaciones, a una clasificación inadecuada derivada de problemas técnicos en el manejo de las muestras o de las técnicas realizadas. Estos son hechos extremadamente difíciles de evaluar en la práctica clínica habitual; sin embargo, no se deben pasar por alto porque está descrito que podrían corresponder hasta al 25% de los casos de cambios en la expresión en tumores metacrónicos.¹³

Lamentablemente, la recolección de datos realizada presenta una debilidad en la carencia de los referidos a inmunohistoquímica en los primeros tumores, sobre todo, si estos fueron antes del año 2000. Al realizar la búsqueda bibliográfica, se observó que este fue un problema frecuente en la mayoría de las publicaciones, alcanzando, en ciertos casos, hasta al 25% de los tumores previos.¹⁴

CONCLUSIONES

La expresión de RH y HER2 del primer tumor fue predictiva del estatus de expresión del segundo tumor, tanto en tumores sincrónicos como metacrónicos, aun en pacientes que se encontraban realizando hormonoterapia adyuvante. En estas últimas, no pudimos evaluar el cumplimiento

del tratamiento, factor que podría haber afectado la incidencia de CM con RE+ en pacientes bajo tratamiento hormonal.

Sin embargo, la expresión de RH/HER2 no siempre es concordante, incluso en tumores sincrónicos, lo que refuerza la necesidad de determinar el perfil de inmunohistoquímica de cada tumor en cada circunstancia para establecer adecuadamente pronóstico y decisión terapéutica.

REFERENCIAS

1. Bernstein JL, Lapinski RH, Thakore SS, Doucette JT, Thompson WD. The descriptive epidemiology of second primary breast cancer. *Epidemiology* 2003; 14: 552-558.
2. Kurian AW, McClure LA, John EM, Horn-Ross PL, Ford JM, Clarke CA. Second primary breast cancer occurrence according to hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1058-1065.
3. Kollias J, Pinder SE, Denley HE *et al.* Phenotypic similarities in bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 255-261.
4. Hahnel R, Twaddle E. The relationship between estrogen receptors in primary and secondary breast carcinomas and in sequential primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 155-163.
5. Weitzel JN, Robson M, Pasini B *et al.* A comparison of bilateral breast cancers in BRCA carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1534-1538.
6. Arpino G, Weiss HL, Clark GM, Hilsenbeck SG, Osborne CK. Hormone receptor status of a contralateral breast cancer is independent of the receptor status of the first primary in patients not receiving adjuvant tamoxifen. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4687-4694.
7. Intra M, Rotmensz N, Viale G *et al.* Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer* 2004; 101: 905-912.
8. Coradini D, Oriana S, Mariani L *et al.* Is steroid receptor profile in contralateral breast cancer a marker of independence of the corresponding primary tumour? *Eur J Cancer* 1998; 34: 825-830.
9. Gong SJ, Rha SY, Jeung HC, Roh JK, Yang WI, Chung HC. Bilateral breast cancer: differential diagnosis using histological and biological parameters. *J Clin Oncol* 2007; 37: 487-492.
10. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP *et al.* Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 516-523.
11. Holdaway IM, Mason BH, Bennett RC, Alexander AI, Hahnel R, Kiang DT. Estrogen receptors in bilateral breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 109-113.
12. Huo D *et al.* Concordance in histological and biological parameters between first and second primary breast cancers. *Cancer* 2011, Mar 1; 117 (5): 907-15.
13. Sighoko D *et al.* Discordance in hormone receptor status among primary, metastatic, and second primary breast cancers: biological difference or misclassification? *Oncologist* 2014, Jun; 19 (6): 592-601.
14. Baretta Z *et al.* Heterogeneity in hormone-receptor status and survival outcomes among women with synchronous and metachronous bilateral breast cancers. *Breast* 2015, Apr; 24 (2): 131-6.

DEBATE

Dr. Dávalos Michel: Interesante el trabajo. Quería hacerle una pregunta: en las que tenían más antecedentes familiares, ¿había más concordancia o no que en las que no tenían antecedentes familiares o segundo grado?

Dr. Nervo: No, la verdad que no. Entre las pacientes con antecedentes familiares de primer grado, dos tuvieron mayor incidencia de tumores con baja expresión de receptor de estrógenos en el primario, pero no encontramos mayor concordancia.

Dr. Elizalde: A mí me llamó la atención, quizás por algún pensamiento anacrónico de mi parte, lo siguiente: sincrónico y metacrónico hablaban de bilateralidad; uno no pensaba que la homolateralidad daba un tumor sincrónico. Más bien, si fuera sincrónico, sería un multifocal; y un metacrónico homolateral sería una recidiva o una recaída. En general, nosotros no hablamos en esos términos: no hablamos de un segundo tumor metacrónico en la misma mama; en general, decimos que es una recaída de un tumor.

Dr. Nervo: En realidad, son dos términos conceptualmente distintos; uno define anatomía –contralateral u homolateral– y otro define tiempo –sincronicidad o metacronicidad–. La pregunta que usted hace es una pregunta común que uno pueda plantearse en una paciente que presenta un segundo tumor probablemente en la mama homolateral o ipsilateral del diagnóstico del tumor primario. Esto siempre plantea el diagnóstico diferencial: si, en realidad, es una recaída o si se trata de un segundo tumor primario que se está originando. El tiempo que nosotros tuvimos nos ayudó un poco a definir como segundo tumor primario, porque la mediana fue 7,04 años, y, en general, la mayoría de estos tumores que consideramos como segundos tumores fueron en un cuadrante diferente, con lo cual un poco esa duda la despejamos con esto.

Dr. Elizalde: Agradecemos al Dr. Nervo.