

SESIONES CIENTÍFICAS

Diferencias en la expresión de receptores hormonales y HER2 entre el tumor primario de mama y las metástasis ganglionares sincrónicas

Victoria Costanzo, Manglio Rizzo,** Pablo Mandó,** Adrián Nervo,* Jorge Nadal,* Federico Coló,* José Loza,* Martín Loza,* Verónica Fabiano,* Mercedes Maino,* Teresa Pombo,* Mora Amat,* Reinaldo Chacón**

Resumen

Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en la Argentina. El estatus de expresión de Receptores Hormonales (RH) y HER2 tiene tanto valor pronóstico como predictivo. Algunos estudios demuestran que el nivel de expresión de RE, RP y HER2 es variable durante la progresión tumoral y el desarrollo de metástasis. Existiría una situación similar de discordancia entre la enfermedad primaria y las metástasis ganglionares sincrónicas, y esto podría eventualmente impactar en la selección del tratamiento adyuvante.

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue describir y comparar el porcentaje de expresión RE, RP y HER2 en el tumor primario de la mama y en la metástasis ganglionar axilar sincrónica.

Material y método

Durante el período comprendido entre septiembre de 2013 y mayo de 2015, en el Instituto Alexander Fleming se realizaron 386 cirugías por cáncer de mama.

Un total de 115 pacientes tuvo metástasis ganglionares.

* Instituto Alexander Fleming

** Fundación Cáncer (FUCA)

Correo electrónico de contacto:
mariavictoriacostanzo@gmail.com

La determinación de RE, RP y HER2 en tumor primario y ganglio se realizó en 56 pacientes.

Resultados

No se encontraron diferencias en el porcentaje de expresión de los Receptores Hormonales en las metástasis ganglionares comparadas con el tumor primario ($78 \pm 4,6\%$ RE+ [$p=0,25$]; $59 \pm 5,3\%$ RP+ [$p=0,9$]).

Tres pacientes presentaron cambio en la expresión de HER2 de negativo a positivo entre el tumor primario y la metástasis ganglionar (discordancia 10% [$p<0,05$]).

Conclusiones

El análisis patológico de las metástasis ganglionares podría aportar información útil adicional desde el punto de vista pronóstico y terapéutico, en especial en situaciones de alto riesgo.

Palabras Clave

CÁNCER DE MAMA TEMPRANO. RECEPTORES HORMONALES. HER2. METÁSTASIS SINCRÓNICAS.

Summary

Introduction

Breast cancer is the tumor with the highest incidence and mortality in Argentina. The expression of Hormone Receptors (HR) and the overexpression of HER2 are important prognostic and predictive factors and both of them aid in the selection of adjuvant systemic therapy. There is some evidence suggesting that HR and HER2 expressions can vary during progression of disease and the development of metastatic disease. This is also reported in primary tumor and synchronous node metastasis at the diagnosis of early breast cancer.

Objective

The aim of our work was to describe and to compare the expression of HR and HER2 between primary breast tumor and synchronous node metas-

tasis at diagnosis and to evaluate its impact in the selection of adjuvant systemic treatment.

Materials and method

Of a total of 115 patients with axillary node metastasis, we evaluated 56 paired samples with HR and HER2 (primary tumor and node).

Results

We did not observe any significant difference in HR expression between primary tumor and axillary nodes, but in HER2 expression we observed a 10% of discordance.

Conclusions

The complementary analysis of axillary node metastasis could offer important information for adjuvant systemic treatment in breast cancer patients with early disease.

Key words

EARLY BREAST CANCER. HORMONE RECEPTORS. HER2. SYNCHRONOUS METASTASIS.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en la Argentina.¹ El 70% de los casos corresponde a tumores que expresan Receptores Hormonales (RH). El 15 a 20% de los tumores de mama sobreexpresan HER2, y entre el 10 y el 15% son Triple Negativo. El estatus de expresión de Receptores Hormonales y HER2 tiene tanto valor pronóstico como predictivo. Para definir la conducta terapéutica se tienen en cuenta, además de la expresión de RE, RP y HER2, el tamaño tumoral, la variante histológica y el estado de proliferación celular.²

Algunos estudios muestran que puede cambiar el nivel de expresión de RE, RP y HER2 durante la progresión tumoral y el desarrollo de metástasis. Esto ha motivado que, en la actualidad, se recomiende la biopsia de las metástasis para definir su perfil molecular –siempre que sea posible– y guiar así la terapéutica en virtud de los hallazgos.³

Existiría una situación similar de discordancia entre la enfermedad primaria y las metástasis ganglionares sincrónicas; y esto podría impactar en la elección del tratamiento adyuvante.⁴

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fue describir y comparar el porcentaje de expresión RE, RP y HER2 en tumor de mama primario y metástasis ganglionar axilar sincrónica y su impacto en el tratamiento adyuvante.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Se realizó un análisis prospectivo-retrospectivo de las pacientes con cáncer de mama operadas en el Instituto Alexander Fleming (IAF) en el período septiembre de 2013 a mayo de 2015. Se incluyeron pacientes con cáncer de mama y metástasis axilar sincrónica operadas en IAF.

Las muestras de tejido tumoral primario y ganglio linfático metastásico fueron preservadas en formol al 10%, incluidas en parafina y procesadas para su tinción con hematoxilina-eosina. Se realizó inmunohistoquímica (IHO) con anticuerpos para RE, RP y HER2 según las técnicas habituales en nuestro laboratorio.

Los Receptores Hormonales (RH) fueron analizados como porcentaje de expresión. También se consideró, como variable dicotómica, expresión positiva cuando la marcación de RE y/o RP fue $>$ al 10% de los núcleos, y negativa cuando este porcentaje fue \leq al 10%.

La sobreexpresión de HER2 se consideró positiva cuando fue informada con 3+ (marca intensa y circunferencial en más del 10% de las células tumorales).

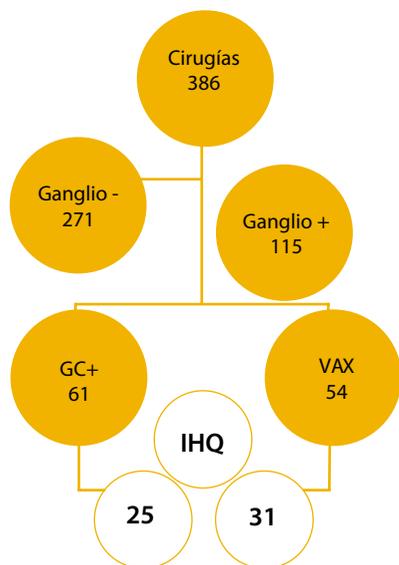
Todos los anticuerpos mencionados fueron procesados con protocolos automatizados y estandarizados.

Análisis estadístico

Se realizó un Test de Mann-Whitney para comparar medias y Wilcoxon Rank Test para el análisis de muestras pareadas. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Se utilizó el programa estadístico Prims 5.

Gráfico 1. Flujo de pacientes operadas en las que se analizó el tumor primario y la metástasis ganglionar



RESULTADOS

Características de la población

Durante el período analizado, se llevaron a cabo en el IAF 386 cirugías por cáncer de mama. Se evidenció metástasis ganglionar en 115 pacientes, 61 de ellas con ganglio centinela (GC) positivo y 54 luego de vaciamiento ganglionar directo. (Gráfico 1)

El estudio de RE, RP y HER2 en ambas piezas –tumor primario y ganglio– se pudo realizar en 56 pacientes.

La mediana de edad fue de 53 (r 28-76) años.

El tamaño tumoral promedio fue de $3,4 \pm 3,3$ cm. El 35% (20) era T1, el 50% (28) T2 y el 15% (8) T3.

La variante histológica más frecuente fue Carcinoma Ductal Invasor (87,5%).

El 81% presentaba Invasión Vásculo-Linfática (IVL). El promedio de ganglios positivos fue de $4 \pm 3,8$. (Tabla I)

Porcentaje de expresión de Receptores Hormonales y HER2

En primer lugar, analizamos el nivel de expresión de RH. De los tumores primarios, el $81 \pm 3,6\%$ eran RE+ y el $63 \pm 4,5\%$ RP+. No hubo diferencia en el porcentaje de expresión de estos receptores en las metástasis ganglionares, siendo el $78 \pm 4,6\%$ RE+ ($p=0,25$) y el $59 \pm 5,3\%$ rp+ ($p=0,9$).

En segundo lugar, analizamos la expresión de HER2. Tres pacientes (33,33%) presentaron cambio en la expresión de HER2 (Gráfico 2) entre el tumor primario y la metástasis ganglionar (de negativo a positivo). En la Tabla II se puede observar el cambio (de + a -, o viceversa) en números absolutos y en porcentaje entre el tumor primario y la metástasis. El Gráfico 2 muestra el fenotipo de las metástasis en función del fenotipo primario. Las flechas señalan los casos de metástasis HER2+ y primario HER2-.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es uno de los tumores más comunes en la mujer, y su incidencia se incrementa año a año. La expresión de RH es un importante marcador pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento hormonal. La presencia de HER2 amplificado caracteriza a tumores de mayor agresividad y tam-

Tabla I. Pacientes operadas en las que se analizó el tumor primario y la metástasis ganglionar. Datos anatómo-clínicos (n: 56)

Edad (años)	53 (r 28-76)	
Tipo Histológico	Ductal	49 (87%)
	Lobulillar	5 (9%)
	Ducto-lobulillar	2 (4%)
Grado nuclear (n: 49)	1	1 (2%)
	2	33 (67%)
	3	15 (31%)
Invasión vásculo-linfática	46 (81%)	
Tamaño	T1	20 (35%)
	T2	28 (50%)
	T3	8 (15%)
Nº ganglio +	4 (± 3)	

Gráfico 2. Cambio fenotípico entre el tumor primario y la metástasis ganglionar (n: 56)

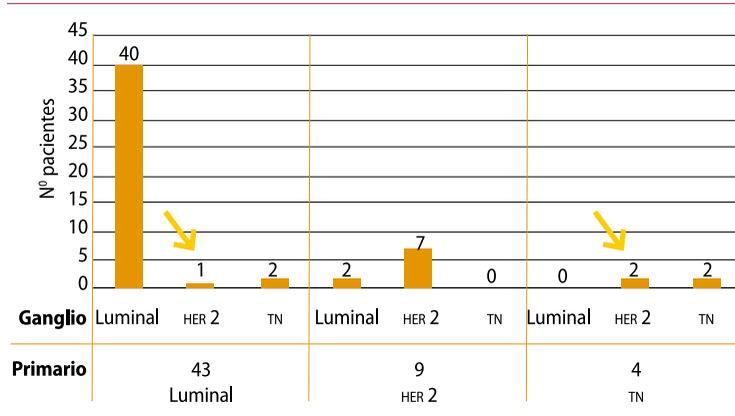


Tabla II. Cambio fenotípico en números absolutos y en porcentaje entre el tumor primario y la metástasis

Tumor/Ganglio	+/-	-/+	+/- o -/+	Discordancia
RE	3	0	3	5%
RP	5	1	6	11%
HER	2	3	5	10%

bién es un marcador predictivo de respuesta al tratamiento con anticuerpos anti HER2.

En nuestro estudio, analizamos el nivel de expresión y la discordancia en la expresión de RH y HER2 entre el tumor primario de mama y la metástasis ganglionar. Estudiamos 56 pares de muestras con inmunohistoquímica. El 81% de los tumores eran RE+ y el 63% RP+, y el 16% de los pacientes fueron HER2+. La expresión de Receptores Hormonales no mostró discordancia significativa entre el tumor primario y las metástasis ganglionares. Sin embargo, el 33% de las pacientes mostró discordancia para la expresión de HER2 (sobreexpresión negativa en tumor primario y positiva en la metástasis ganglionar).

La heterogeneidad tumoral es un factor que afecta también las decisiones clínicas. Diversos datos sugieren que existe discordancia entre la expresión de RE y/o RP en el tumor primario y sus metástasis. Es por ello que se recomienda la biopsia de las lesiones metas-

tásicas siempre que sea posible, en particular cuando podría cambiar el tratamiento de la enfermedad.⁵ Esta recomendación es especialmente importante en aquellos pacientes HER2- en el tumor primario que evolucionan con enfermedad recurrente con patrón sugestivo de enfermedad HER2+.⁶

En la literatura, el nivel de discordancia reportado entre el primario y sus metástasis varía del 15 al 54% en RH y del 0 al 34% en HER2.^{7, 9, 10}

En el caso de las metástasis ganglionares axilares sincrónicas, existen estudios que muestran un cambio en la expresión de un 10% a un 30% para RH y de un 10 a un 20% para tumores HER2 entre la mama y el ganglio.^{11, 12, 13} Estas diferencias podrían responder a cuestiones técnicas (falsos negativos), al concepto de heterogeneidad tumoral y/o a un verdadero cambio fenotípico de las lesiones.

La ganancia en la expresión de HER2 podría definir un grupo particular de pacientes que se beneficie de un cambio en la estrategia terapéutica basada solamente en el tumor primario.¹⁴

CONCLUSIONES

Observamos una variación en la expresión de HER2 en el 30% de los pacientes. Tres pacientes presentaron fenotipo HER2- en el tumor primario y HER2+ en la metástasis ganglionar.

El análisis patológico de las metástasis ganglionares podría aportar información útil adicional desde el punto de vista pronóstico y terapéutico, en especial en situaciones de alto riesgo (pacientes jóvenes, axila masivamente comprometida, etc.).

REFERENCIAS

1. *Análisis de la situación del cáncer en Argentina*, 2012. Disponible en <<http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>>.
2. Theriault RL *et al.* Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11 (7): 753-60; quiz 761.
3. Lindstrom LS *et al.* Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol* 2012; 30 (21): 2601-8.
4. Falck AK *et al.*, St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases; aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumors: results from a prospective randomised trial. *BMC Cancer* 2013; 13: 558.
5. Gradishar WJ *et al.* Breast Cancer Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13 (4): 48-75.
6. Wolff AC *et al.* Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138 (2): 241-56.
7. Guarneri V *et al.* Comparison of HER2 and hormone receptor expression in primary breast cancers and asynchronous paired metastases: impact on patient management. *Oncologist* 2008; 13 (8): 838-44.
8. Broom RJ *et al.* Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2009; 29 (5): 1557-62.
9. Simmons C *et al.* Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol* 2009; 20 (9): 1499-504.
10. Lower EE *et al.* HER2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113 (2): 301-6.
11. Nedergaard L, Haerslev T and Jacobsen GK. Immunohistochemical study of estrogen receptors in primary breast carcinomas and their lymph node metastases including comparison of two monoclonal antibodies. *APMIS* 1995; 103 (1): 20-4.
12. Aitken SJ *et al.* Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. *Ann Oncol* 2010; 21 (6): 1254-61.
13. Yao ZX *et al.* Discordance and clinical significance of ER, PR and HER2 status between primary breast cancer and synchronous axillary lymph node metastasis. *Med Oncol* 2014; 31 (1): 798.
14. Falck AK *et al.* Does analysis of biomarkers in tumor cells in lymph node metastases give additional prognostic information in primary breast cancer? *World J Surg* 2010; 34 (7): 1434-41.

DEBATE

Dr. Coló: Queda a consideración el trabajo de la doctora Costanzo.

Dr. Poet: Muy interesante el trabajo. Quería preguntar simplemente si en esos tres casos que tuvieron HER2 negativo en el tumor no pudieron haber estudiado distintas áreas del tumor, sobre todo para evitar la heterogeneidad; probablemente, en alguna otra parte del tumor se hubiese encontrado el HER2 positivo.

Dra. Costanzo: Cuando tuvimos el hallazgo de esta discordancia, se revisó la patología y eran verdaderamente HER2 negativo en el tumor primario.

Dra. Frahm: Te quiero felicitar por el trabajo y hacer un pequeño comentario. Te iba a preguntar algo como lo que dijo el doctor Poet, si no se repitió la determinación de HER2 en esos tres casos en otros tacos tumorales. En el laboratorio me ha pasado, alguna vez, que tengo alguna duda con el HER2, y, si tiene la metástasis, a veces evalúo en la metástasis –más que nada el HER2, que es la niña bonita del laboratorio–; y, si hay muestreo de un tumor muy grande, analizo las muestras en distintas áreas del tumor. Eso a veces hace que uno pueda decir que el tumor es positivo; y alguna vez, en algún taco en el cual se observaba alguna positividad o algo dudoso ... Me ha pasado con un caso: se envió a SIGGES y expresó.

Dra. Costanzo: Estos tres casos tenían una discordancia clínica; en realidad, eran primarios muy chicos, de 1,2 centímetros, con mucho compromiso ganglionar; el HER2 era negativo y fue positivo en el ganglionar.

Dra. Frahm: En el caso de la que pusiste en segundo lugar, tal vez lo que metastatóz era alguno de los tumores que tenía la paciente, que después expresaron como HER2.

Dra. Costanzo: Tenía un único primario y era un Triple Negativo.

Dra. Frahm: Ah, era un Triple; entonces me fijé mal.

Dra. Costanzo: Vuelve a hacer una recaída en la cicatriz, un nódulo en la otra mama y metástasis hepática masiva.

Dr. Coló: Yo creo que es importante lo que comenta la Dra. Frahm. Uno piensa en la heterogeneidad del tumor porque una parte del tumor es positiva y otra es negativa. Pero nos estamos olvidando de algo muy importante: la etapa pre analítica de la muestra. Hay veces que la muestra no llega adecuadamente fijada. Hay veces que en la muestra es distinto el resultado si uno la obtiene de una punción o si se analiza de una pieza quirúrgica. Creo que todos esos factores intervienen en la positividad o negatividad de esta inmunohistoquímica.

Dr. Uriburu: Gracias. Muy prolijo, muy interesante el estudio de la correlación. Dos preguntas. Una pregunta es: si tanto en el tumor primario como en el ganglio no tuvieron ningún resultado dos cruces del HER2 o nos traen el resultado ya pulido con el FISH y por eso ninguno mostró dos cruces. Y la otra pregunta es: –siempre hablando del HER2–, esa discordancia del 9%, ¿les parece a ustedes suficiente como para recomendar hacer siempre el estudio por duplicado tanto del tumor primario como del ganglio, o hay guías que avalen esto, dada la duplicación de los costos que esto implica.

Dra. Costanzo: Con respecto a la primera pregunta, ninguna tuvo HER2 dos cruces. Todas fueron tres cruces de inmunohistoquímica. Ninguna necesitó FISH. En cuanto a la otra pregunta, no hay guías; hay opiniones de expertos. Pero una paciente que es HER2 positiva y no recibe adyu-

vancia con trastuzumab seguro que recae y con patrones muy agresivos. Desde el punto de vista de los costos, si bien yo no voy a hacer un análisis, una determinación de HER2 puede ser cara, y el tratamiento con trastuzumab puede ser caro, pero una persona curada no tiene precio. En segundo lugar, los tratamientos en enfermedad metastásica son infinitamente más caros que una adyuvancia, porque, en general, las pacientes responden y responden bien, viven mucho tiempo y tienen que mantener el tratamiento con anticuerpos mientras vivan; o sea que, probablemente, desde el análisis de costos, puede ser costo-efectivo también.

Dr. Dávalos Michel: Muy bueno el trabajo. Muy interesante. Quería preguntarle si alguna vez hubo discordancia entre tumores primarios HER2 positivo con alguna metástasis HER2 negativo.

Dra. Costanzo: En esta serie que tenemos de 56 pacientes, no hubo. En lo publicado sí está, hay. Pero la verdad es que uno va a tratar siempre al HER2 positivo. Si el primario es HER2 positivo o si la metástasis es HER2 positiva, aunque no sean correspondientes, siempre se trata al HER2 positivo. Entonces, no tiene tanto impacto en la terapéutica, pero sí está descripto.

Dr. Dávalos: Pero si uno tiene un ganglio HER2 negativo y el primario es positivo, ¿igual haría tratamiento anti HER?

Dra. Costanzo: Sí, una vez que es HER2 positivo, siempre es HER2 positivo.

Dra. Frahm: Un pequeño comentario respecto de lo que vos decías en cuanto a hacer la determinación. No es que favorezco esa conducta, porque no tenemos ningún *follow-up* que nos avale para decir que haya que hacer la determinación

en el tumor primario y en la metástasis, pero muchas veces esto se ve; y a veces, si uno lo hiciera en la práctica diaria, quizás el porcentaje sería superior. El tema es que no tenemos grandes estudios en los cuales la determinación se hace en la lesión original, en la primaria, y en la metastásica. El otro problema que tenemos es en los tumores múltiples, en los cuales –por protocolo, por guías y por estandarización y por reglamentación– se hace la determinación en uno solo de los tumores, cuando, en realidad, a veces tenemos que en un tumor primario, a veces el más pequeñito, la expresión del HER2 suele variar. Esos son temas que vamos a tener que considerar. En este momento, acá, en la República Argentina, en los sistemas prepagos y en los que está estandarizado, tenés permitido realizar las determinaciones en uno de los tumores.

Dr. Coló: Muchas gracias por el comentario.

Dr. Nervo: Quisiera comentar nada más que nosotros estamos tratando de validar a este estudio prospectivamente y que, obviamente, cuando uno ve 9%, suma un número impactante ¿no? Pensar que hay un 9% de variabilidad de HER2 entre el primario y la metástasis cambiaría el tratamiento en una de cada diez pacientes. Creo que ese número se va a ver diluido a medida que aumentemos el *n*; probablemente el número real no sea 9%; pero la idea –sobre la base de este estudio retrospectivo y observacional– es ver si lo podemos corroborar en un estudio prospectivo. Así que en las pacientes con axila positiva, estamos determinando la inmunohistoquímica tanto en el primario como en el ganglio.

Dr. Coló: Muchas gracias a todos. Buenas noches.