

Factores inmunohistoquímicos pronósticos para las recidivas locales en la cirugías conservadoras del cáncer de mama

Pablo Javier Díaz, Gustavo Adolfo Cisne Dávila,* Valeria Fernanda D'Ottavio,** Virginia Esperanza Cardoso****

RESUMEN

Introducción

En la evolución post-tratamiento conservador del cáncer de mama está la posibilidad de la recidiva local, por lo que el uso de factores predictivos permitiría delimitar el grupo de pacientes con mayor riesgo de presentarlas.

Objetivo

Determinar la importancia de los factores inmunohistoquímicos en la recidiva local del cáncer de mama tratado de manera conservadora.

Material y método

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de pacientes del Registro de Cáncer de Mama de la Sociedad Argentina de Mastología (RCM SAM) que fueron intervenidas con técnicas conservadoras y presentaron una recidiva local.

Resultados

De un total de 4.268 pacientes que realizaron tratamiento conservador, un 5,6% presentó recidiva y, dentro de estas, el 71,7% fueron locales. Tanto en el grupo con recidivas como en el grupo que no las presentó las varia-

* Servicio de Ginecología del Hospital Zonal General de Agudos Dr. Eduardo Wilde, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

** Servicio de Tocoginecología del Hospital Zonal General de Agudos Ricardo Gutiérrez, La Plata, Provincia de Buenos Aires.

***Servicio de Cirugía del Hospital Municipal Santamarina, Montegrande, Provincia de Buenos Aires.

Correo electrónico de contacto:
pablojavierdiaz86@hotmail.com

bles de tipo histológico y molecular se comportaron de igual forma, mientras que la cuantificación expresada por el Receptor de Estrógeno cercana o inferior al 70%, al igual que valores cercanos al 40% para el de Receptor de Progesterona, fueron predominantes en el grupo que tuvo recidivas.

Conclusiones

El tipo histológico y el tipo molecular no son pronósticos de las recidivas, pero si son válidos para definir a las verdaderas recidivas. En cambio, el análisis cuantitativo de los receptores puede brindar información pronóstica en cuanto a este evento.

Palabras clave

Cáncer de mama. Recidiva local. Receptores. Factores pronósticos.

SUMMARY

Introduction

In the evolution of conservative breast cancer post-treatment there is a possibility of local recidivation, so the use of predictive factors would allow the delimitation of the group of patients with a higher risk of presenting it.

Objective

To determine the importance of immunohistochemistry factors in breast cancer local recidivation using a conservative treatment.

Materials and method

A retrospective analytical observational study was performed on patients from RCM SAM who were operated using conservative techniques and presented local recidivation.

Results

From a total of 4,268 patients who underwent conservative treatment, 5,6% presented recidivation and among these, 71,1% were local. In both groups, with and without recidivation variables, the histological and molecular factors behaved in similar ways, while the quantification expressed by the Estrogen Receptor close to or below 70% and Progesterone values close to 40% prevailed in the recidivation group.

Conclusions

The histological and molecular types are not prognosis of recidivation, but they are valid to define real recidivation. On the other hand, the receptors quantitative analysis can provide prognostic information as regards that event.

Key words

Breast cancer. Local recidivation. Receptors. Predictive factors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una patología que actualmente, según GLOBOCAN 2012, a nivel mundial presenta una alta incidencia (25,4%), prevalencia y mortalidad (14,7%). Según esta misma fuente, en Argentina se registran 19.386 nuevos casos, con una prevalencia de 68.534 y 5.690 muertes anuales. De esta manera, la patología oncológica mamaria se configura como la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres argentinas.

Dentro del control evolutivo post-tratamiento conservador, se encuentra la posibilidad de la recidiva local, siendo en general su diagnóstico más devastador o psicológicamente más difícil que el diagnóstico inicial de cáncer de mama. Este evento presenta una incidencia que varía entre un 10-35% y un 3-10 %, respondiendo a diversos factores que incluyen el sub-tipo molecular, según las diferentes publicaciones.

El uso de factores predictivos permitiría delimitar el grupo de pacientes con mayor riesgo de recaída y que se beneficiaría de un tratamiento adyuvante. En 1896, George Beatson publicó el primer estudio al respecto y, desde entonces, ha sido enorme el esfuerzo por encontrar los factores que puedan predecir su ocurrencia, convirtiéndose en uno de los temas más controversiales respecto de esta enfermedad.

Un factor pronóstico es concebido como una característica que, por sí sola o en combinación con otra, es capaz de dar información sobre la evolución clínica de un paciente. Su utilidad depende de una serie de requisitos, dentro de los cuales encontramos que su cuantificación debe ser estandarizable y reproducible y, a su vez, debe tener una buena capacidad de discriminación pronóstica.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta investigación se establecen de la siguiente manera:

Objetivo general

Determinar la importancia de los factores inmunohistoquímicos en la recidiva local del cáncer de mama tratado de manera conservadora.

Objetivos específicos

- Seleccionar a las pacientes con Estadios I y IIA tratadas con cirugía conservadora y radioterapia, cargadas en el Registro de Cáncer Mama de la Sociedad Argentina de Mastología.
- Segregar (sobre la base del pool de anterior) a las pacientes con y sin recidiva.
- Caracterizar y comparar los grupos anteriores en relación con la edad, el estado menopáusico y el perfil molecular.
- Determinar si la edad, el estado menopáusico y el perfil molecular influyen como variables independientes en las recurrencias.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo, tomando como base a las pacientes que han sido cargadas en el Registro de Cáncer de Mama de la Sociedad Argentina de Mastología, previa autorización de dicha entidad.

Considerando que el total de las pacientes cargadas es cercano a 10.000 y que el valor de las recidivas oscila en promedio en un 10%, se prevé que el valor del número total de casos será cercano a 1.000. El universo de estudio estará comprendido por aquellas pacientes que hayan sido intervenidas quirúrgicamente con técnicas conservadoras (presentando márgenes libres, con tumores menores a 5 cm y habiendo realizado la radioterapia correspondiente) y que, posteriormente, hayan presentado un diagnóstico citológico y/o histológico de recidiva local.

Se confeccionó una base de datos con todas las variables a analizar en el programa Microsoft Office Excel, las cuales se clasificaron, agruparon y representaron en tablas y gráficos para el análisis de las frecuencias absolutas y porcentuales.

Posteriormente, se hizo una aproximación analítica entre las variables con herramientas de la estadística en relación con investigaciones clínicas.

Tabla I. Tipo de cirugía en pacientes con carcinoma mamaria en Estadios I/IIA

Tipo de Cirugía	Número Entero	Porcentual
Mastectomía	1.118	16,4 %
Resección sectorial	5.627	82,4 %
No aporta datos	80	1,2 %
Total	6.825	100 %

Gráfico 1. Esquema general

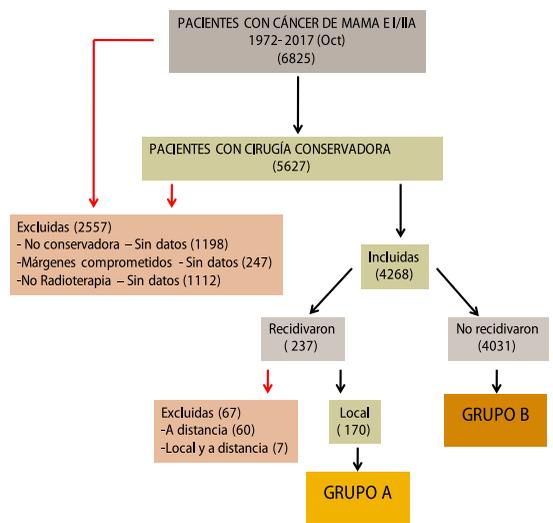


Tabla II. Estudio de los márgenes de sección de las pacientes tratadas de manera conservadora

Margen	Número Entero	Porcentual
Compromiso Extensivo	29	0,5 %
Compromiso Focal	100	1,7 %
Libre	5.380	95,6 %
No aporta datos	118	2,2 %
Total	5.627	100 %

Tabla III. Pacientes con márgenes libres de sección en cirugía conservadora que recibieron radioterapia

Radioterapia	Número Entero	Porcentual
Sí	4.268	79,3 %
No	136	2,5 %
No aporta datos	976	18,2 %
Total	5.380	100 %

Criterios de exclusión

- Márgenes comprometidos según anatomía patológica
- Estadios mayores a IIA (tumores mayores a 5 cm)
- No haber realizado radioterapia

Las variables que se analizarán serán las siguientes

- Edad de la paciente
- Estado menopáusico
- Tipo de cirugía mamaria
- Estudio de los márgenes
- Realización de radioterapia
- Estadio pTNM
- Tipo histológico del tumor
- Tipo molecular del tumor
- Valoración cuali y cuantitativa de los receptores de estrógeno, progesterona, HER2 neu y de proliferación.

RESULTADOS

De acuerdo con los datos del Registro de Cáncer de Mama de la Sociedad Argentina de Mastología, entre los años 1972 y 2017 (octubre), 6.825 mujeres fueron diagnosticadas e intervenidas quirúrgicamente por un carcinoma de mama en Estadios I/IIA. El 82,4% (5.627) de ellas fue sometida a una cirugía conservadora; a su vez, a un 16,4% (1.118) se le practicó una mastectomía, mientras que el 1,2% (80) restante no aportó datos respecto del tipo de cirugía recibido. (Tabla I y Gráfico 1)

Del total de pacientes sometidas a una cirugía conservadora (5.627), el 95,6% (5.380) presentó márgenes libres de sección; y de este pool solo el 79,3% (4.268) realizó terapia radiante. (Tablas II y III)

A esas 4.268 pacientes se las dividió en aquellas que habían presentado recidiva y en aquellas que no. Dentro del primer grupo se ubicó el 5,6% de las pacientes, mientras que en el segundo se ubicó el 94,4% restante. (Tabla IV).

Las pacientes que presentaron recidivas fueron sub-clasificadas en relación con el tipo, arrojando los siguientes resultados:

Tabla IV. Valores de recidiva de pacientes que fueron sometidas a cirugía conservadora, con márgenes libres y terapia radiante

Recidiva	Número Entero	Porcentual
Sí	237	5,6 %
No	4.031	94,4 %
Total	4.268	100 %

Tabla V. Tipo de recidivas en pacientes con resección parcial, márgenes libres y radioterapia

Tipo de Recidiva	Número Entero	Porcentual
A distancia	60	25,4 %
Local	170	71,7 %
Local y a distancia	7	2,9 %
Total	237	100 %

un 25,4% (60) presentó recidiva a distancia, un 71,7% (170) local y un 2,9% (7) local y a distancia. (Tabla V)

Para presentar y sistematizar los datos obtenidos según las variables mencionadas en la metodología, es que las pacientes objeto de estudio fueron divididas en dos grupos, a saber:

- **GRUPO A:** Pacientes que han realizado una cirugía conservadora (con márgenes de sección libres y la consiguiente radioterapia) y presentaron una recidiva local.
- **GRUPO B:** Pacientes que han realizado una cirugía conservadora (con márgenes de sección libres y la consiguiente radioterapia) y no han presentado una recidiva local.

Respecto de las pacientes del GRUPO A (véase la Tabla VI), estas han mostrado una edad media de diagnóstico inicial de 50,9, con una moda de 48 y una mediana de 49 años, siendo el rango etario de 27 a 81 años. De las 170 pacientes totales, el 49,4% (84) presentó menopausia al momento del diagnóstico.

Los patrones histológicos más frecuentes fueron el Carcinoma Ductal Invasor (77%), el Lobulillar Invasor (11,8%), seguidos a la distancia con igual valor por los carcinomas Mixto Invasor y Tubular Invasor (2,3% cada uno).

En relación con la clasificación molecular, el 14,2% no pudo ser determinada por falta de datos, en tanto que el 63,5% se comportó como Luminal A/B, el 10,6% como Luminal B HER, el 8,8% como Triple Negativo, el 2,3 % como HER y el 0,6% como RE- RP+.

Los datos arrojados por las determinaciones inmunohistoquímicas para este grupo fueron las siguientes.

- **Receptor de Estrógenos:** Fue negativo en el 26,5% (45) y positivo en el 73,5%, con una media, mediana y moda de expresión del 60,06%, 70% y 90% respectivamente.
- **Receptor de Progesterona:** Esta prueba resultó negativa en el 31,8% (54) y positiva en el 68,2% (116) de los casos. En relación con los valores de expresión, estos fueron de 54,97 para la media, 40 para la mediana y 10 para la moda.
- **HER2-Neu:** Los datos aunados de las técnicas de IHQ y FISH para este receptor determinaron que el 43% de las pacientes eran HER negativo y el 7% HER positivo, mientras que el 50% restante no realizó la prueba.
- **Marcador de Proliferación:** Esta variable no fue consignada en el 78,8% de las pacientes y resultó ser bajo en el 8,2%, intermedio en el 5,9% y alto en el 7,1%.

Tabla VI. Perfil de las pacientes del GRUPO A

Edad	Media		50,9	
	Moda		48	
	Mediana		49	
	Rango		27 a 81	
Menopausia	Sí	84		49,4 %
	No	86		50,6 %
Tipo	Invasor Apócrino	1		0,6%
Histológico	Invasor Ductal	131		77%
	Invasor Lobular	20		11,8%
	Invasor Medular	1		0,6%
	Invasor Mixto	4		2,3%
	Invasor Mucinoso	3		1,8%
	Otros Invasores	2		1,2%
	Invasor Papilar	2		1,2%
	Invasor Tubular	4		2,3%
	CDIS	2		1,2%
	Clasificación	Luminal (A/B)	108	
Molecular	Luminal B / HER	18		10,6%
	RE-/RP+/HER-	1		0,6%
	HER	4		2,3%
	TN	15		8,8%
	Imposible determinar	24		14,2%
RP	Negativo	54		31,8%
	Positivo	116		68,2%
		Porcentaje de Expresión	Media	54,97%
			Mediana	40
			Moda	10
RE	Negativo	45		26,5%
	Positivo	125		73,5%
		Porcentaje de Expresión	Media	60,06
			Mediana	70
			Moda	90
HER (IHQ)	Negativo	72		43,4%
	Positivo	12		7%
	No realizó	85		50%
	Incierto	1	0,6%	
		Confirmó por FISH	Sí	1
			No	0
Ki-67	No realizaron		134	78,8%
	Sí realizaron	Bajo	14	8,2%
		Intermedio	10	5,9%
		Alto	12	7,1%

Las pacientes del GRUPO B (véase Tabla VII) han presentado una edad media de diagnóstico inicial de 58,06, con una moda de 60 y una mediana de 58 años, siendo el rango etario de 24 a 91 años. Dentro de ellas, el 69,4% (2.798) presentó un estado menopáusico.

En orden decreciente, los cuatro diagnósticos anátomo-patológicos más frecuentes fueron el Carcinoma Ductal Invasor (69,4%), el Carcinoma Lobulillar Invasor (10,61%), el Carcinoma Invasor Mixto (3,9%) y el Carcinoma Invasor Tubular (3,7%).

En relación con la clasificación molecular, el mayor porcentaje de los carcinomas se comportó como Luminal A/B (65,9%), seguido de lejos por los Triple Negativos (5,7%), los Luminales B-HER (4,8%), los HER2 (2,3%) y un pequeño grupo con RE- y RP+ (1,4%). Cabe aclarar que un 19,9% (804) del total del GRUPO B no pudo ser clasificado molecularmente dado que presentaba ausencia de alguna o todas las determinaciones inmunohistoquímicas.

Analizando de manera separada las determinaciones inmunohistoquímicas, este grupo de pacientes presentó las siguientes características:

- *Receptor de Estrógenos*: Del total de pacientes de este grupo, solo un 2% (80) no realizó su determinación. Dentro del grupo restante, el 11,5% (462) arrojó un resultado negativo y el 85,5% (3.489) uno positivo. Analizando cuantitativamente la expresión positiva, la media fue de 77,73%, con una mediana y una moda de 90% y 100% respectivamente.

- *Receptor de Progesterona*: Para esta determinación, hubo un 2,1% (83) que no realizó su estudio, un 17,2 % (697) que fue negativo y un 80,7% (3.251) positivo. Respecto de la expresión en el último grupo, la misma presentó una media de 65,87%, una mediana de 75% y una moda del 100%.

Tabla VII. Perfil de las Pacientes del GRUPO B

Edad	Media		58,06	
	Moda		60	
	Mediana		58	
	Rango		24 - 91 años	
Menopausia	Si	2.798	69,4 %	
	No	1.233	30,6 %	
Tipo Histológico	Invasivo Ductal	2978	73,87 %	
	Invasivo Lobular	428	10,61 %	
	Invasivo Escamoso	5	0,1	
	Invasivo Medular	30	0,7	
	Invasivo Mixto	159	3,9 %	
	Invasivo Mucinoso	102	2,5	
	Invasivo Papilar	76	1,8	
	Invasivo Secretorio	2	0,04	
	Invasivo Tubular	150	3,7 %	
	Otros invasivos	40	1	
	Invasivo Adenoide	2	0,04	
	Invasivo Apocrino	11	0,3	
	Oculto	1	0,02	
	Paget	1	0,02	
	CLIS	5	0,12	
	CDIS	40	1	
Clasificación Molecular	Luminal (A/B)	2.659	65,9 %	
	Luminal B- HER	194	4,8 %	
	RE-/RP+ HER -	HER -	37	0,9 %
		HER +	9	0,2 %
		Sin det. HER	14	0,3 %
	HER2	89	2,3 %	
	TN	225	5,7 %	
Imposible determinar por falta de alguna determinación	804	19,9 %		
RP	No realizaron	83	2 %	
	Negativo	697	17,3 %	
	Positivo	3.251	80,7 %	
	Porcentaje de Expresión	Media	65,87 %	
	Mediana	75 %		
	Moda	100 %		
RE	No realizaron	80	2 %	
	Negativo	462	11,5 %	
	Positivo	3.489	86,5 %	
	Porcentaje de Expresión	Media	77,73%	
	Mediana	90%		
	Moda	100%		

• *HER2-Neu*: Esta prueba no fue realizada por el 19,4% (783) de las pacientes del GRUPO B. Aunando los resultados de las determinaciones por IHC y FISH, resultó negativo en el 72,5% (2.921), positivo en el 7,3% (293) e incierto en el 0,8% (34).

• *Marcador de Proliferación*: Esta variable no fue estudiada en el 49,5% (1.996) de las pacientes. Dentro de las que sí lo realizaron, hubo una marcación de proliferación baja en el 29,1% (1.173), intermedia en el 10,6% (428) y alta en el 10,8% (434).

Los datos obtenidos de las recidivas en relación con el tumor primario (Tablas VIII y IX) arrojaron que el intervalo en años entre las mismas fue de 6,23 para la media, 5 para la mediana y 4 para la moda, con un rango que fue de menos de 1 a 23 años. Asimismo, el 55,3% (94) de los casos tuvo lugar dentro de los primeros 5 años.

Respecto de los datos que continúan, los mismos fueron obtenidos de 143 pacientes, ya que las 27 restantes solo aportaron la fecha de recidiva.

En el 73,4% (105) de los casos, la histopatología del tumor primario y la recidiva fueron coincidentes, mientras que la misma comparación respecto del perfil clasificatorio molecular arrojó que solo hubo coincidencia en el 42,7% (61).

continúa

Tabla VII. Perfil de las Pacientes del GRUPO B (continuación)

HER (IHQ)	Negativo (descontados los que positivizaron con FISH)	2.854	70,8%
	Positivo	257	6,4%
	No realizó	783	19,4%
	Incierto	131	3,2%
HER (FISH directo o con IHQ -)	Confirmó por FISH	Sí	97 Positivos 30,9%
		No	67 Negativos 69,1%
			34
HER (FISH directo o con IHQ -)		6	0,2%
Ki-67	No realizaron		1.996 49,5%
	Sí realizaron	Bajo	1.173 29,1%
		Intermedio	428 10,6%
		Alto	434 10,8%

Tabla VIII. Comparación del tumor primario con la recidiva

Años entre tumor primario y recidiva	Media	6,23 años
	Mediana	5
	Moda	4
	Intervalo	<1 año – 23 años
Coincidencia de la Anatomía Patológica	Sí	105 73,4 %
	No	38 26,6 %
Mantención del mismo perfil molecular (RE, RP, HER2)	Sí	61 42,7%
	No	82 57,3 %
Coincidencia de RE	Sí	117 81,8 %
	No	26 18,2 %
Coincidencia de RP	Sí	104 72,2 %
	No	39 27,8%
Coincide HER2	Sí	81 56,6 %
	No	57 (solo 1 negativizó) 39,8 %
	No realizó	5 3,6%
Coincide proliferación	Sí	19 13,3%
	No	9 (solo 1 subió) 6,3 %
	No realizó	115 80,4 %

Tabla IX. Cantidad de recidivas según años

Tiempo libre de enfermedad en años menor a 1	Cantidad de pacientes
1	3
2	15
3	17
4	18
5	22
6	19
7	10
8	12
9	9
10	10
11	5
12	6
13	7
14	6
15	1
16	3
17	2
18	0
19	1
20	0
21	2
22	1
23	0

A continuación se muestran los datos de los estudios inmunohistoquímicos por separado:

- *Receptor de Estrógeno*: Su expresión (tanto positiva como negativa) se mantuvo coincidente en el 81,8% (117) de los casos.

- *Receptor de Progesterona*: En este caso la coincidencia fue del 72,2% (104).

- *HER2-Neu*: Esta prueba fue concordante en poco más de la mitad de los casos, siendo su valor de 56,6% (81). Cabe destacar que, dentro del 39,8% (57) no coincidente, el 98,3% (56) positivizó su expresión.

- *Marcador de Proliferación*: El mismo no fue realizado en el 80,4% (115) de las pacientes, siendo coincidente en el 13,3% (19) y no coincidente en el 6,3% (9).

DISCUSIÓN

Actualmente, en aquellas pacientes que presentan estadios iniciales de cáncer de mama, la cirugía conservadora (con evaluación axilar y radioterapia posterior) se presenta como el tratamiento de elección.^{1, 2} Acorde con ello, en esta serie, esta terapéutica representó el 82,4% de los casos.

En relación con la incidencia de recidiva local luego de una cirugía conservadora, en las distintas series publicadas, tanto nacionales como internacionales, esta varía entre un 4,1% y un

Tabla X. Incidencia de recidiva local en series nacionales (tomado y modificado de Locatelli)

Autor	Año	Cantidad de pacientes	% de recidiva
Mc Lean	1998	165	6,6
Gori	1988	78	7,5
Bernardello	1993	128	11,7
Núñez De Pierro	2004	1.306	10
Barbera	2005	409	8
Zimmermann	2010	717	10,2
Vuoto	2012	830	10,5
Ghiraldo	2012	413	8,96
Barchuk	2014	1.904	9,1
Locatelli	2016	450	6,2
Díaz (RCM SAMAS)	2017	4.268	5,6

18,0%.^{3, 4} Estos datos concuerdan con los obtenidos en la serie del presente trabajo, el cual establece la incidencia en un 5,6% (Tabla X).

Es variada la bibliografía que analiza la edad de la pacientes como un factor pronóstico de las recidivas luego de una cirugía conservadora.^{3, 5, 6, 7} En línea con esta bibliografía, este trabajo encontró que las pacientes que recidivaron fueron más jóvenes que las que no, haciéndolo 8 años antes respecto de la media, 12 respecto de la moda y 9 respecto de la mediana, promediando la edad de presentación los 50 años y siendo la edad de mayor frecuencia los 48 años (Gráfico 2).

Cerca del 70% de las pacientes que no recidivaron eran postmenopáusicas; como contrapartida, el 50,6% de las pacientes con recidiva eran premenopáusicas (Gráfico 3). De acuerdo con este dado, al igual que otras publicaciones, se considera a la menopausia como un factor protector de la recidiva.^{8, 9, 10}

En acuerdo con lo concluido por Locatelli,⁸ Wasif¹⁰ y Vuoto,¹¹ el tipo histológico del tumor no parece ser un factor pronóstico, ya que en ambos grupos estudiados el patrón estadístico de presentación fue el mismo, siendo el Carcinoma Ductal Invasor, estadísticamente, el mayor responsable de los tumores en la población objeto de estudio (Gráfico 4).

Lo mismo ocurrió respecto de los tipos moleculares: en ambos grupos, los tumores Luminales A/B representaron la gran mayoría. Este tipo fue seguido, en orden y a una distancia mayor de 10 puntos promedio, por el Luminal B-HER para las pacientes con recidiva y por el Triple Negativo para las que no tuvieron recidiva (Gráfico 5). En consecuencia y en relación con estos resultados, se interpreta que la clasificación molecular como variable pronóstica de recidivas locales luego de una cirugía conservadora no sería de utilidad.

Este punto entra en conflicto con varias publicaciones que sostienen que los tumores HER y Triple Negativos presentan una mayor tasa de recaída que los tipos Luminales.^{12, 13, 14, 15, 16} En contrapartida, las series nacionales reportadas de manera separada en sesiones de la Sociedad Argentina de Mastología por Zimmermann,⁶ Locatelli⁸ y Ghiraldo¹⁷ apoyan, al igual que este trabajo, la relación inconexa del tipo molecular con las recidivas.

Analizando por separado las determinaciones inmunohistoquímicas que se utilizan para la clasificación molecular,

Gráfico 2. Comparativa de edad de las pacientes con y sin recidivas

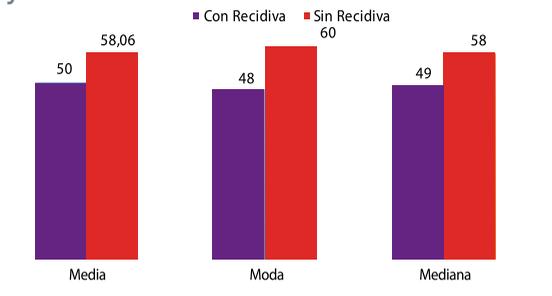


Gráfico 3. Relación entre estado menopáusico y recidiva

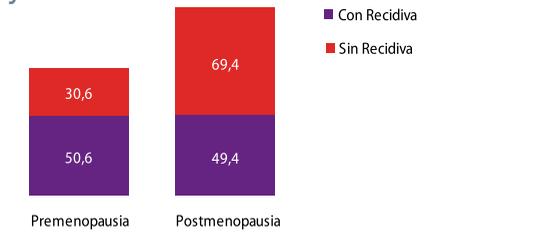


Gráfico 4. Tipos histológicos según frecuencia en grupos con y sin recidiva

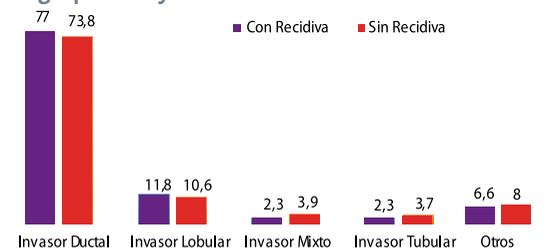


Gráfico 5. Tipos moleculares según frecuencia en grupos con y sin recidiva

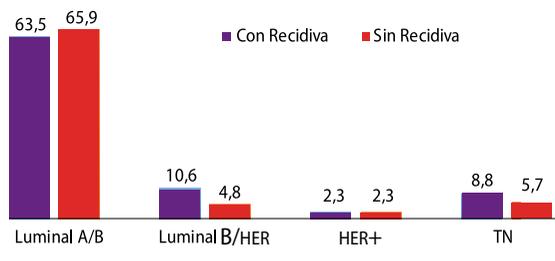


Gráfico 6. Expresión cuantitativa de los Receptores de Estrógeno y Progesterona para ambos grupos

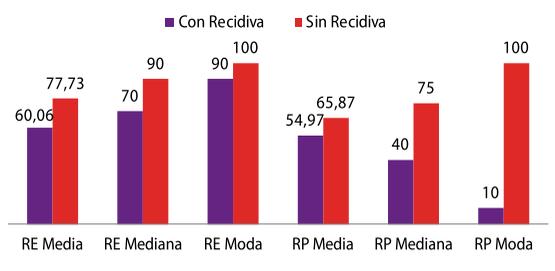
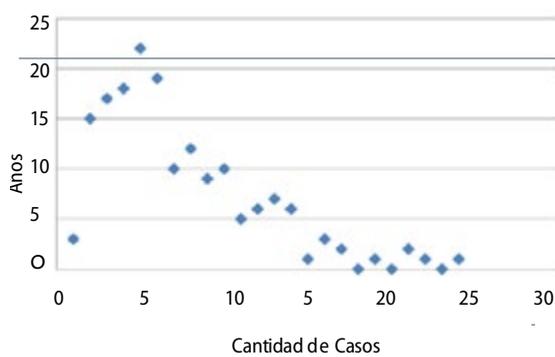


Gráfico 7. Curva de dispersión de casos de recidivas según años



vemos que el Receptor de Estrógenos muestra una mayor expresión cuanti-cualitativa en el grupo sin recidivas, siendo en este grupo positivo en el 86,5% con valores de expresión media de 77,73%, mediana del 90% y moda del 100%, contra una positividad del 73,5% y expresiones con media de 60,06%, mediana del 70% y moda del 90% en las pacientes que sí recidivaron.

Comparativamente, ocurrió lo mismo respecto de los Receptores de Progesterona, pero con diferencias más marcadas, siendo positivo en el 68,2% en las pacientes con recidiva y en el 80,7% en las pacientes sin segundo episodio, con media de expresión del 54,97 % y 65,87%, mediana de expresión de 40% y 75% y modas de 10% y 100% respectivamente (Gráfico 6).

En relación con el HER2 neu, su análisis merece mencionar que la cantidad de pacientes que no realizó su determinación fue alto (19,4% para el GRUPO A y 50% para el B). Pero, en función de los datos de este trabajo, su no expresión pareciera ser protectora de la recidiva, dado que en el grupo sin recaída su valor negativo fue del 72,5% mientras que en el grupo con segundo episodio fue negativo solo en el 43%.

Sobre la base de este análisis se puede conjeturar que los valores de expresión máximos de los receptores tanto estrogénicos como progestágenos están relacionados con una protección para las recaídas locales. Tomando en cuenta las modas presentadas para ambas determinaciones, los valores de expresión del 100% serían un factor de buen pronóstico para las recaídas, mientras que valores cercanos o inferiores al 70% para el Receptor de Estrógeno y cercanos al 40% para el de Progesterona serían pronósticos de una recidiva local. En línea con estos resultados es que este trabajo apoya la importancia pronóstica respecto de la controversia del receptor progestágeno.^{18, 19}

En cuanto al análisis de los marcadores de proliferación, estos no pueden ser tomados en cuenta para la comparación de los grupos ya que en las pacientes con recidiva no fue realizado en el 78,8% de los casos.

Analizando ahora el comportamiento de las recidivas en relación con el tumor primario, en esta serie se estableció que, en promedio, la recidiva se da a los 6,23 años, siendo la mediana de 5 y la moda de 4 años (Gráfico 7). Sabiendo que el tiempo libre de enfermedad es variable, y habiéndose referido casos que van desde meses a 20 años o más (ocurriendo la mayoría de las recidivas en los primeros 5 años postcirugía), nuestro resultado encuadra con los de series nacionales e internacionales (Tabla IX).^{6, 8, 20, 21}

Gráfico 8. Coincidencias de la histología y perfil molecular entre el tumor primario y su recidiva local

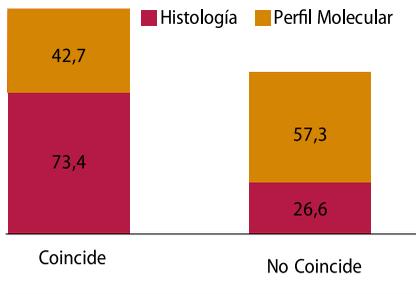
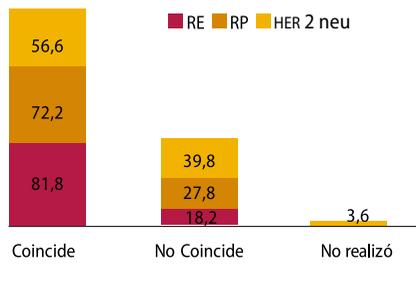


Gráfico 9. Coincidencias de expresión de receptores entre el tumor primario y su recidiva local



Centrándonos en la coincidencia o no de los aspectos histológicos y moleculares, los datos demuestran que, en la gran mayoría de los casos, se mantiene la misma anatomía patológica, cuestión que no ocurre con el perfil molecular, dado que en el 57,3% de los casos este cambia, principalmente a expensas de la positivización del HER2 neu. (Gráficos 8 y 9)

En relación con esto, el grupo de trabajo de Palacios sostiene que bajo el término recidiva local tienden a incluirse dos situaciones clínico-patológicas diferentes: la verdadera recidiva local (RL) y el desarrollo de un nuevo cáncer primario (CP), siendo su diferenciación de gran trascendencia clínica. La distinción entre RL y CP se ha realizado tradicionalmente atendiendo a criterios clínicos y morfológicos. Las lesiones desarrolladas en el lugar de la intervención previa, o cercanas, con características morfológicas similares han sido consideradas como RL, mientras que las localizadas a distancia, o con características histopatológicas muy diferentes, han sido consideradas CP. El análisis molecular permite un diagnóstico diferencial más preciso entre RL y CP. Es así que se ha sugerido que aproximadamente el 70% de las lesiones que aparecen tras cirugía conservadora son verdaderas RL y el restante 30% CP, valores muy disímiles de los reportados en este trabajo.¹⁹

Para explicar qué ocurre en las neoplasias que convierten sus receptores, hay varias hipótesis, que incluyen: la heterogeneidad del tumor con clones negativos; las alteraciones en la fracción de crecimiento; las formas aberrantes del receptor; y la influencia del tratamiento hormonal adyuvante.²²

CONCLUSIONES

Sobre la base del análisis de los datos recogidos se puede establecer que:

- La edad promedio de presentación de las pacientes con recidivas locales, luego de una cirugía conservadora, es de 50 años, con una moda de 48 años.
- Las pacientes con estado menopáusico presentaron menor número de recidivas locales.
- El tiempo libre de enfermedad presenta una mediana de 6,3 años, con una moda de 4.
- El tipo histológico y el tipo molecular *cualitativo* de los tumores primarios no son pronósticos de las recidivas locales, ya que estas variables mostraron el mismo patrón en las pacientes con y sin recidiva.
- El análisis *cuantitativo* e individual de los receptores, principalmente del Receptor de Progesterona, puede brindar información pronóstica.

- Debe tenerse en cuenta el análisis del perfil molecular de las recidivas para definir a las verdaderas recidivas, diferenciándolas de nuevos tumores primarios, y para plantear su respectivo tratamiento sistémico.

Agradecimientos

A la Sociedad Argentina de Mastología, por permitir el acceso al RCM.

A Edith Blanco, Estela Cabral y Mariano Coronel por la colaboración brindada.

REFERENCIAS

1. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1227-32.
2. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz, N *et al.* Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol* 2010; 21 (4): 723-8.
3. Bernardello E, Margossian J, Müller Perrier G *et al.* Recidivas locorregionales del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Arg Cirug* 1993; 64: 150-154.
4. Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A *et al.* Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumor recurrence and its impact on disease specific survival of women with node-negative breast cancer a prospective cohort study. *Breast Cancer Research* 2006; 8 (4): R44.
5. Núñez De Pierro A, Allemand D, Agejas G. Tratamiento conservador del cáncer de mama. Evaluación de los resultados en 1.306 casos. Experiencia del grupo de trabajo del Hospital Juan A. Fernández de Buenos Aires. *Revista Argentina de Mastología* 2004; 23 (78): 69-93.
6. González Zimmermann A, Uriburu JL, Vuoto HD, García AM, Candás GB, Isetta JAM, Cogorno L, Bernabó OL. Factores de riesgo de recidiva local luego de tratamiento conservador en cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología* 2010; 29 (103): 101-114.
7. Arvold N, Taghian A, Niemierko A *et al.* Age, Breast Cancer Subtype Approximation, and Local Recurrence After Breast-Conserving Therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29 (29): 3885-3891.
8. Locatelli MC, Guscelli C, Nicastro A, Feijoó MM, Poberaj G, Salazar Moltrasio L. Tratamiento conservador del cáncer de mama y factores pronósticos de recidiva local. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 36 (133).
9. Voogd AC, Peterse JL, Crommelin MA *et al.* Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (borst). *Eur J Cancer* 1999; 35 (13): 1828-37.
10. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobular vs ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (7): 1862-69.
11. Vuoto H, Candás Gabriela, Uriburu JL. Riesgo de recidiva local en la cirugía conservadora: el problema de los márgenes. *Rev Argent Cirug* 2012; 103 (4-5-6): 53-61.
12. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Gima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist. Sanit Navar* 2011; 34 (2), mayo-agosto.

13. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, 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.
14. 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.
15. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G *et al.* Patterns of Recurrence and Outcome According to Breast Cancer Subtypes in Lymph Node-Negative Disease: Results From International Breast Cancer Study Group Trials VIII and IX. *J Clin Oncol* 2013; 31 (25): 3083-90.
16. Salido Fernández S, Tejedor Togores P, López Roja I, Cazorla Jiménez A, Benítez Dupa O, Rivas Fidalgo S, Gómez Ramírez J, Díaz-Miguel Maseda M. Incidencia y seguimiento a 5 años de la recidiva locoregional durante 4 años consecutivos en una unidad multidisciplinaria de patología mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 2015; 28 (3): 113-119.
17. Ghirardo L, Elizalde RJ, Newman M, Schiavi C, Recaman N, Alexenicer C, Solucci C, Jarolasvsky MJ. Factores asociados a recidiva local en el tratamiento conservador del cáncer de mama invasivo. *Rev Arg Mastol* 2012; 31 (111): 147-158.
18. Liu S, Chia SK, Mehl E, Leunj S, Rajput A, Cheang MC, Nielsen TO. Progesterone Receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009.
19. Palacios J. Mesa redonda: recidiva local en cáncer de mama. XXXI Congreso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, 2012.
20. Chu FC, Lin FJ, Kim JH, Huh SH, Garmatis CJ. Locally recurrent carcinoma of the breast. *Cancer* 1976; 37: 2677-2681.
21. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Mor CA. Time dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 227-237.
22. Fernández Parra J, Bernet Veguéb E. Receptores hormonales en cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 2002; 15 (3): 115-22.

DEBATE

Dr. Dávalos Michel: Es muy interesante el trabajo. Muy bien hecho. Quisiera hacer dos preguntas. La primera es: ¿Cuál es el motivo de la exclusión del margen comprometido? Porque ustedes tienen varias pacientes que no efectuaron o sí efectuaron el HER2. Por ahí el HER2 puede ser un factor. Pero, ante todo, una aclaración: esto más que factores pronósticos son factores predictivos. No son factores pronósticos. Es factor predictivo de recidiva. Hecha esta aclaración, entonces, tal vez, la biología molecular, un HER2 puede considerarse más importante que un margen comprometido; y yo creo que analizar un margen comprometido es importante para evaluar la recidiva local dado los tratamientos locales que se hacen (la sobreimpresión la quimioterapia, el trastuzumab, etc.). Por ello, me gustaría saber por qué excluyen el margen

comprometido. Si se hizo una cirugía conservadora en una mujer que tiene un tumor >5 cm, es porque el volumen mamario lo permitía y el margen seguramente era suficiente; entonces, tampoco entiendo por qué excluyen los tumores >5 cm. Segundo: creo que tienen el máximo de 23 años, y pregunto: ¿cuáles son los criterios que se utilizan para diferenciar cuándo es una recidiva o un nuevo primario? ¿Es por tiempo, es por factores moleculares?

Dr. Díaz: Primero respondo la segunda, que es más sencilla. Los datos que nosotros analizamos fueron los que nos dieron desde la Sociedad. Entonces, figuraban directamente como recidivas sin hacer diferencia o sin especificar sobre qué base habían diagnosticado como recidiva. Aparecía como que tal paciente recidivó tal fecha; no hacían especificación respecto de eso;

las ponían como recidivas. Con respecto a por qué fueron excluidas las pacientes que presentaban márgenes positivos, fue porque la idea era evaluar si los factores inmunohistoquímicos independientes eran pronósticos o no; o sea, sacar cualquier otra circunstancia que hiciera que la paciente recidivara. Con un margen comprometido, es más probable que la paciente recidive. Entonces, la idea era excluir todas esas variables que pudieran interferir en el análisis más objetivo de los receptores.

Dr. González: Una pregunta con respecto a eso. Cuando ustedes piden la información, ¿tampoco está aclarado si es el mismo cuadrante u otro cuadrante del tumor primario?

Dr. Díaz: No. Se piden directamente las variables a analizar, y después, si uno quiere volver a acceder, es medio difícil.

Dr. González: El tema puede ser entonces la metodología del pedido de la información.

Dr. Díaz: En un momento se pidió incluso de qué mama y demás, pero era muy engorroso para bajar las variables; entonces, aconsejaron disminuir el número de las variables.

Dr. González: Muchas gracias, doctor Díaz; el trabajo es muy bueno. Y quiero subrayar una cosa que se ha dicho muchas veces acá: la importancia de seguir incrementando la información en RCM, ingresando de nuevos centros, porque estos trabajos solo se pueden hacer si tenemos una información centralizada y codificada. Muchas gracias por todo y hasta la próxima reunión científica.