

SESIÓN CIENTÍFICA

Correlación entre características clinicopatológicas e inmunohistoquímicas del cáncer de mama en mujeres argentinas.

*Dra. María Belén González Cortez**;
*Dr. Luciano Mignini***;
*Dr. Jorge Ventura**; *Dra. Sara Echegaray*/***; *Lic. Paula Ferreyra****, *Dra. María Elizabeth Ludi*****

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama se clasifica en 4 subgrupos moleculares de tumores. Estos factores biológicos junto al grado histológico, han tomado importancia en la nueva clasificación TNM ya que permite establecer pronósticos de sobrevida.

Objetivo

Analizar la correlación entre los distintos subtipos moleculares de los carcinomas de mama con factores clínico-patológicos, la presencia de metástasis axilares y en la re-estadificación de los tumores según la nueva Clasificación TNM de la AJCC.

Material y método

Estudio retrospectivo observacional y descriptivo de series de casos, registrados en Registro de Cáncer de Mama (RCM), en Argentina entre los años 2006 a 2016.

* Medico de planta Servicio de Tocoginecología Hospital Virgen de la Misericordia, Mendoza.

** Medico de Unidad de Mastología grupo Oroño.

*/** Medico de Unidad de Mastología. Instituto Ginecomamario Mendoza.

***Licenciada Facultad de Ciencias Políticas y Sociales. Universidad Nacional de Cuyo.Mendoza.

**** Medico de Unidad de Medicina para la Mujer Instituto Conci Carpinella. Córdoba

Responsable de correspondencia: María Belén González Cortez.

Dirección Postal: General Espejo 1871 Dorrego, Guaymallén. Mendoza. CP: 5519.
 Tel.: 261 4313783 Cel: 2613825888
 Correo electrónico de contacto: mbgonzalezcortez@gmail.com

Dr. Luciano Mignini correo electrónico: lmignini@gmail.com

Dr. Jorge Ventura correo electrónico : 2007.ventura@gmail.com

Dra. Sara Echegaray correo electrónico: saraeche2004@yahoo.com.ar

Lic. Paula Ferreyra correo electrónico: paulabeatrizferreyra@gmail.com

Dra. Maria Elizabeth Ludi: marludi84@gmail.com

Resultados

La mayoría de los tumores fueron Luminales. Los estadios avanzados fueron en edades tempranas. El mayor compromiso axilar perteneció a HER2 neu positivos. Se consiguió re estadificar las pacientes aumentando el número de pacientes con estadios IA y IB y descendiendo los estadios IIA, IIIA, IIIB y IIIC.

Conclusiones

De los subtipos moleculares con factores clinicopatológicos más desfavorables fueron los Triples Negativos y Her2 neu. La importancia de los factores biológicos a la hora de re estadificar los pacientes según TNM 8° edición, favorece los tratamientos conservadores y específicos contra el tumor evitando el sobre tratamiento e implican menores costos que las plataformas genómicas.

Palabras Clave

Cáncer de mama. Características Inmunohistoquímicas. Características clinicopatológicas.

ABSTRACT

Introduction

Breast cancer is classified into 4 molecular subgroups. These biological factors, together with the histological grade, are important factors in the 8th edition of the TNM Classification, and allow establishing survival prognoses in patients with breast cancer.

Objective

The main objective was to analyse the correlation between different molecular subtypes of breast carcinomas, the presence of axillary metastases and the correlation of tumours in the new TNM classification.

Material and method

Observational and descriptive retrospective study of case series registered in RCM, in Argentina between 2006 and 2016.

Results

Most of the tumours were Luminals. The clinical presentation of advanced stages was more frequent at early ages. The molecular subtypes with the highest axillary involvement were HER2 neu tumours. We managed to re-stage the patients to the TNM classification 8th edition, increasing the number of patients with stages IA and IB and decreasing the stages IIA, IIIA, IIIB and IIIC.

Conclusions

Triples negative tumours were diagnosed in more advanced stages, according to the new TNM classification, than the Luminals. The surgical decision was not modified according to the molecular subtype. We conclude the importance of biological factors when re-staging patients according to the new TNM classification 8th edition because it increases the number of conservative treatments, and more targets treatment.

Key words

Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, luminal tumor, breast conserving surgery.

INTRODUCCION

En Argentina el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en las mujeres. Es responsable de la segunda causa de muerte por cáncer. La República Argentina tiene la segunda tasa de mortalidad en el continente (21,8 por 100.000); lo que se traduce en alrededor de 5.400 muertes por año. La incidencia de la enfermedad también es heterogénea a lo largo de la Región, siendo CABA y región de cuyo las que mayor tasa de mortalidad presentan.^{4,5}

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea cuya valoración pronóstica clásica se ha basado en parámetros clínicos e histopatológicos. La estadificación de los casos se ha fundamentado sobre todo

en el tamaño tumoral y la afectación ganglionar, según la 7^o edición AJCC, pero en la 8^o edición de AJCC, se hace hincapié no sólo al TNM sino también a los factores biológicos como el grado histológico, la presencia o no de receptores de estrógeno, progesterona y HER2 neu y se incluyen además plataformas genómicas como Oncotype, solo en tumores (T1-T2 N0 RE+ HER2 neu) y riesgo de recurrencia < 11, no siendo éstas indispensables para la nueva estadificación. Esta nueva estadificación define mejor el comportamiento biológico de los tumores. Estas modificaciones tienen como objetivo estratificar a los pacientes según sus diferentes probabilidades de recidiva y, por tanto, establecen un pronóstico y ayudan a indicar terapias adyuvantes al tratamiento quirúrgico e identificar indicadores pronósticos más específicos para evitar sub tratamientos o sobre tratamientos.^{1,2,6}

Con el avance y conocimiento del genoma humano y su posterior aplicación en la investigación en cáncer de mama, ha comenzado una nueva era en la forma de pensar y entender este grupo de enfermedades (Oncogenómica). Los trabajos de Perou y Sorlie, publicados en el año 2000, que estudiaron los patrones de expresión genética tumoral en cáncer de mama, sentaron las bases de la actual clasificación molecular al postular que los tumores se podían clasificar en subtipos de acuerdo con diferencias generalizadas en sus patrones de expresión génica (Luminales, Basal like, Normal like y HER2 neu) y que ello estaba relacionado con su origen celular y comportamiento biológico. Hacia el año 2003, se realiza una modificación y se dividen los Luminales en dos grupos, A y B, estableciéndose en cinco los subtipos moleculares de cáncer de mama. En esta misma línea (microarrays o microarreglos de DNA), fueron desarrollándose y apareciendo en el mercado múltiples plataformas genéticas –como Mammaprint y Oncotype Dx entre las más conocidas–, que se fueron convalidando fundamentalmente para predecir pronóstico de recaída y necesidad de tratamiento adyuvante en cáncer de mama en estadios iniciales. El alto costo de estos estudios en la mayoría de los países llevó a buscar clasificaciones sustitutas basadas en las más accesibles técnicas de Inmunohistoquímica.^{2,7,8,9}

La aplicación de técnicas inmunohistoquímicas permite estudiar el índice de proliferación tumoral, determinado por la expresión de moléculas como el MIB-1 (ki67), o la expresión de receptores hormonales o del receptor HER2 neu por las células tumorales y estos factores son utilizados con valor pronóstico y predictivo de la respuesta a una determinada terapia. En 2011, el Consenso de St. Gallen aceptó una clasificación sustituta basada en el estatus de los receptores hormonales y la actividad proliferativa (Ki 67, controvertido en ese momento). Estas clasificaciones sustitutas basadas en la IHQ han ido

sufriendo modificaciones a lo largo de los años, última clasificación St. Gallen 2015, y aún hoy no hay consenso unánime en cuanto a los grupos ni a los marcadores para definirlos. También demuestran una amplia variabilidad entre los distintos centros y laboratorios anatómo-patológicos, y su exacta correlación con los tests moleculares es muy discutida. Sin embargo, y a pesar de todos estos defectos, se reconoce una mejor correlación con el pronóstico y comportamiento biológico de la enfermedad. Su utilización es aceptada y reconocida en todo el mundo porque, más allá de sus limitaciones, permiten dividir a las pacientes en grupos con diferentes pronósticos y necesidades terapéuticas particulares, lo que, al final de cuentas, es lo más importante y es actualmente útil en la nueva clasificación TNM 8^o edición de AJCC.^{1,10,11,12,17}

Los estudios de biología molecular son costosos, y aunque presentan una prometedora proyección en su utilidad clínica futura, en la actualidad su aplicación clínica no es factible dados la complejidad y el coste de estas técnicas. Los estudios con inmunohistoquímica son técnicas más accesibles a la práctica clínica y, puesto que revelan la expresión de determinadas proteínas en las células tumorales, podrían considerarse un reflejo válido y aplicable de los estudios de biología molecular. De hecho, se ha demostrado la utilidad de clasificar a las pacientes con cáncer de mama en función de la expresión y sobreexpresión de determinadas moléculas, fundamentalmente los receptores hormonales y el receptor HER2 neu. Los tumores que expresan receptores hormonales (para estrógeno y/o progesterona) son tumores mejor diferenciados y con mejor pronóstico que los que sobre expresan HER2 neu o aquellos sin receptores hormonales ni HER2 neu (Triple Negativo). De esta manera se clasifican en 4 subgrupos moleculares de tumores: Luminales A, Luminales B, HER2 neu y Triple Negativo. Por otro lado, el uso de la determinación mediante inmunohistoquímica de la expresión de otras moléculas, como las citoqueratinas 5/6, la expresión de p53, los índices de proliferación, entre otros, permite distinguir subgrupos de peor pronóstico dentro de los Triple Negativo (subtipo basal).^{9,10,11,12,13,17}

El objetivo principal de este trabajo fue analizar la relación que presentan los distintos subtipos moleculares de los carcinomas de mama registrados en RCM¹⁴, en Argentina entre los años 2006 y 2016 con el compromiso axilar, conocer la frecuencia de las variables clínico-patológicas de los mismos como edad, tipo histológico y estadios de presentación clínica y reclasificar a los tumores de la 7^o edición a la 8^o edición de TNM propuesta en la AJCC.

OBJETIVOS GENERALES

Correlacionar los subtipos moleculares de los carcinomas de mama de mujeres argentinas en RCM con las características clínico-patológicas de dichos tumores, su compromiso axilar y re-estadificación según TNM 8° edición.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer la frecuencia de los subtipos moleculares de nuestra población.

Analizar tipos de cirugías realizadas según el estadio preclínico del tumor y conocer el manejo axilar practicado en nuestra población de estudio.

Establecer correlación del estadio clínico tumoral al momento del diagnóstico con la IHQ del tumor y describir de un mismo subtipo molecular la frecuencia de aparición en mujeres de diferentes edades.

Correlacionar los resultados obtenidos con datos de bibliografía actualizada.

Reestadificar las pacientes de la clasificación TNM 7° edición a la nueva clasificación TNM 8° edición de la AJCC.

MATERIAL Y METODO

Estudio **retrospectivo observacional y descriptivo de series de casos** (2006-2016) de hospitales tanto del sector público como privado, de áreas urbanas en la provincia de Buenos Aires y resto de las provincias del país. La base de datos ha sido recopilada por los diferentes profesionales de dichos nosocomios en un sistema informático software provisto por SAMAS (Sociedad Argentina de Mastología) denominado Registro de Cáncer de Mama, con el cual se tendrá absoluta confidencialidad.

Los datos previamente obtenidos se registraron en una base de datos (Microsoft Excel) donde se analizaron tanto las variables clinicopatológicas (edad, tipo histológico, grado histológico, estado ganglionar axilar y estadio tumoral clínico y pTNM) como inmunofenotípicas. Para definir los subtipos moleculares, optamos por una clasificación aceptada por Carey definiéndose así cuatro subtipos tumorales, no se pudo considerar la Clasificación de St. Gallen debido a la falta de registro de Ki67 en la base de datos, por lo cual consideramos a los

Luminales como un grupo en conjunto sin discriminar entre Luminales A o B, con HER2 negativo.

No se pudo evaluar las técnicas para IHQ que se utilizaron, ya que las mismas fueron evaluadas por diferentes médicos patólogos en las distintas provincias. Se utilizó la clasificación TNM 8° Edición por la American Joint Committee on Cancer para la valoración de la estadificación. El análisis de datos se llevó a cabo a través de tablas de frecuencia en programa Microsoft Excel, consiguiendo realizar el análisis estadístico por medio del Software SPSS.

Definición Operacional de Variables

- Estadificación Clínica
- Tipo de tratamiento (resección sectorial vs mastectomía)
- Tipo Histológico del Tumor
- Grado Histológico
- Estadio Ganglionar
- Inmunohistoquímica
- Estadificación postquirúrgica 7° edición reclasificada a 8° Edición TNM de AJCC.

Población a estudiar:

Pacientes mujeres de nacionalidad argentina con diagnóstico de cáncer de mama durante el periodo (2006-2016) en Buenos Aires y resto de las provincias con las que se cuenta con datos en RCM.

Tamaño de la muestra:

Se obtuvo un número de 5226 pacientes seleccionadas durante (2006-2016) con diagnóstico de cáncer de mama, de la base de datos facilitada por RCM.

Definición Operacional de Variables

- Pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama diagnosticado durante el periodo (2006-2016), registradas en RCM.
- Clasificación Molecular en tres subgrupos: Luminales (sin distinguir Luminales A de Luminales B), HER2 neu y Triple Negativo.

- Población de nacionalidad Argentina residente en la provincia de Buenos Aires y resto de las provincias, presentes en base de datos de RCM.

Criterios de Exclusión

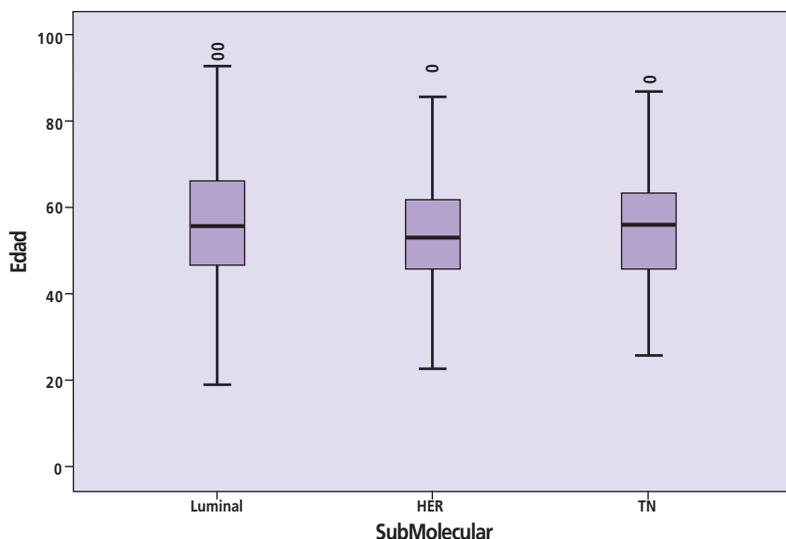
- Pacientes con tumores mamarios de origen metastásico por otro tumor primario.
- Pacientes con neoadyuvancia.
- Pacientes masculinos con cáncer de mama.
- Pacientes embarazadas con cáncer de mama o que desarrollaron el mismo durante el año de puerperio.
- Pacientes con diagnóstico de CLIS según la 8° edición TNM de AJCC.
- Estadios IV de la 7° y 8° Edición.

RESULTADOS

Edad:

La edad promedio más frecuente de las pacientes de la base de datos consultada correspondió a los 56 años. En el gráfico 1 se observa que la edad mediana de Luminales y Triple Negativo fue de 56 años y para los HER2 neu de 53 años. La moda para los diferentes subtipos moleculares fue de 61 años para los Luminales, 56 años para los HER2 neu y 53 para los Triple Negativo.

Gráfico 1. Relación entre la edad de las pacientes y los distintos subtipos moleculares del cáncer de mama.



En el gráfico 2 se observa que los tumores Luminales tuvieron mayor frecuencia de aparición en pacientes mayores de 70 años y los tumores HER2 neu y Triple Negativos tuvieron mayor frecuencia en menores de 35 años. Se obtuvo una $p < 0,005$ lo que explica la relación significativa entre la edad de las pacientes y los subtipos moleculares. (Tabla 1)

Grafico 2. Correlación de edad con subtipo molecular.

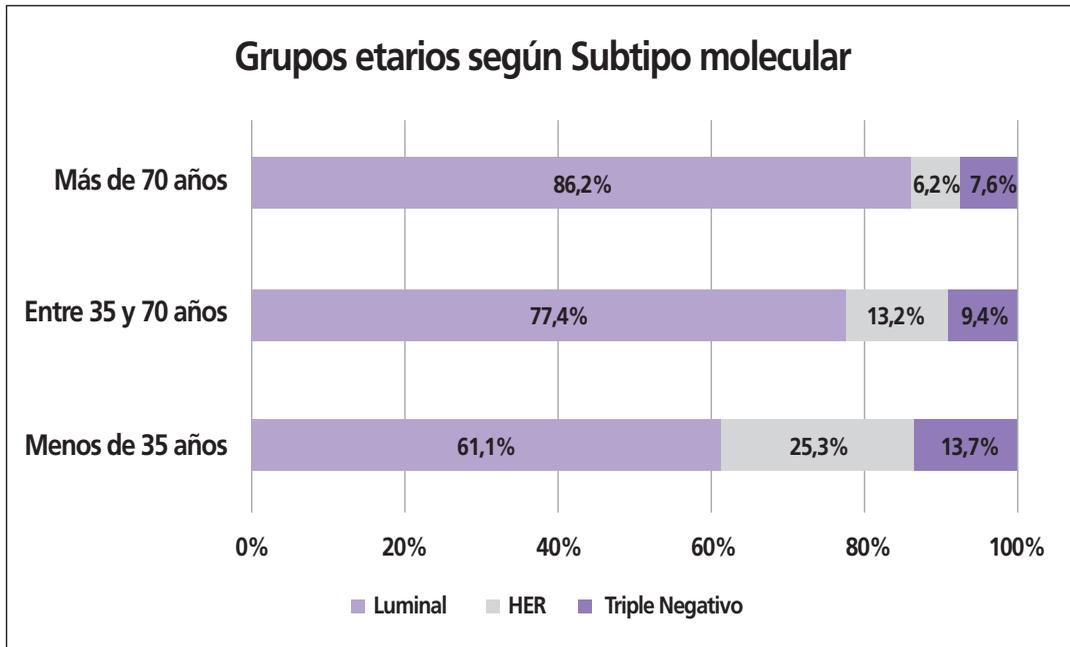


Tabla 1. Análisis estadístico de edad y subtipo molecular.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	71,424 ^a	4	0,000
Razón de verosimilitud	71,804	4	0,000
Asociación lineal por lineal	38,062	1	0,000
N de casos válidos	5226		

Tratamiento quirúrgico:

La cirugía que más se practicó fue la resección sectorial con el 73%, de los casos de los cuales no se discriminó en la base de datos si correspondían a tumorectomías o cuadrantectomías y el 27% a mastectomías. Destacamos además que no existió una relación significativa entre los subtipos moleculares y la toma de decisión quirúrgica. Esto demuestra que la práctica de la mastectomía (27%) a nivel nacional queda justificada en ciertas pacientes, lo cual se acerca a la realidad actual ya que el diagnóstico se está llevando a cabo en estadios más tempranos.

Evaluación axilar:

La evaluación axilar se realizó en el 97,28% de las pacientes, que incluyó tanto a aquellas pacientes a quienes se les practicó Ganglio Centinela como Linfadenectomía.

Gráfico 3. Evaluación axilar

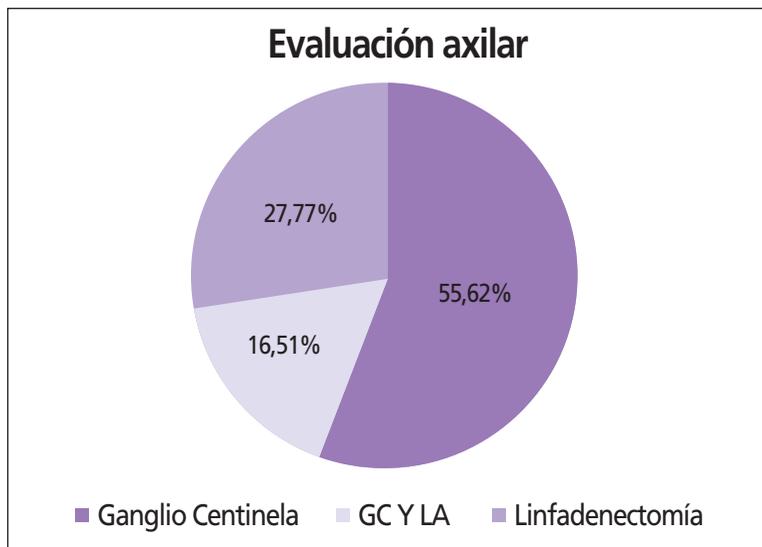
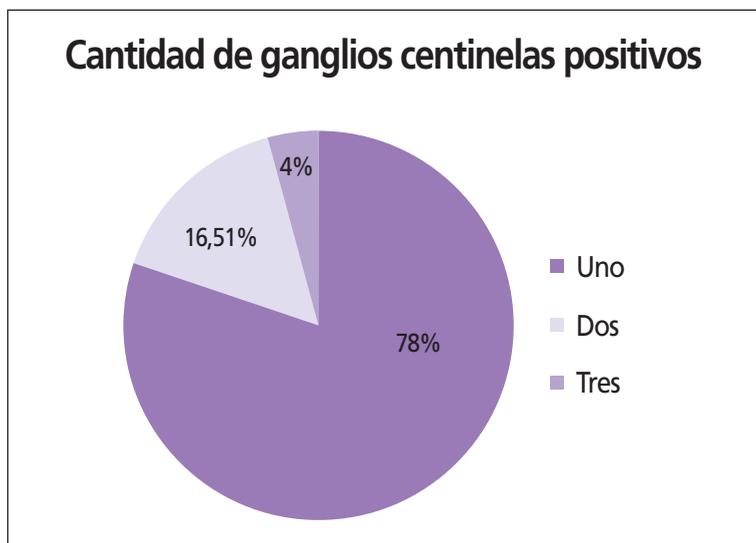


Gráfico 4. Cantidad de Ganglios Centinela positivos.



De las pacientes a las cuales se les evaluó la axila, al 73% se le realizó Ganglio Centinela de inicio y al 27% restante, linfadenectomía de inicio. Dentro de este porcentaje en un 0,4% hubo falta de identificación del mismo probablemente por no utilizar ambas técnicas de detección, T 99 y Azul Patente, falta de experiencia del cirujano, error en técnica de detección, axilas con abundante tejido graso, etc. El gráfico 3 subdivide la evaluación de Ganglio Centinela: correspondiendo el 56% a quienes solo se le realizó Ganglio Centinela y, el 17% a quienes se les realizó Ganglio Centinela con posterior linfadenectomía, ya que necesitaron una mayor evaluación axilar por presentar 3 o más ganglios centinelas positivos para metástasis.²² Con respecto a la evaluación del Ganglio Centinela, se obtuvo que en un 77,5% de las pacientes el mismo resultó negativo, en un 22,47% resultó positivo y en un 0,4% no fue identificado. El 3% restante fueron datos no informados. Como indica el gráfico 4, del total de Ganglios Centinelas positivos, el 78% de las pacientes presentó ganglio 1 metastásico, el 15% 2 ganglio metastásico, y en un 4%, hasta 3 ganglios positivos.^{22,23} Se discriminó en el ganglio centinela el tipo de metástasis que presentaron, siendo el mayor porcentaje macrometástasis (74%).^{22,24}

Gráfico 5. Compromiso axilar en los distintos subtipos moleculares.

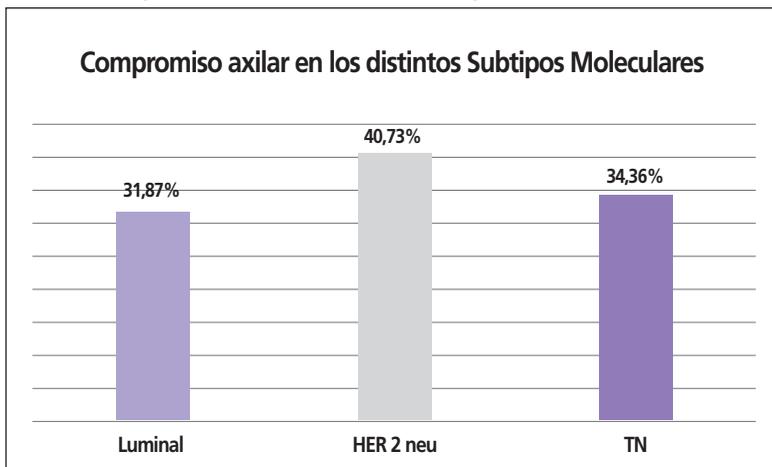


Tabla 2. Analisis de Relación entre subtipo molecular y compromiso axilar.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	25677 ^a	2	0,000
Razón de verosimilitud	25,062	2	0,000
Asociación lineal por lineal	10,390	1	0,001
N de casos válidos	4896		

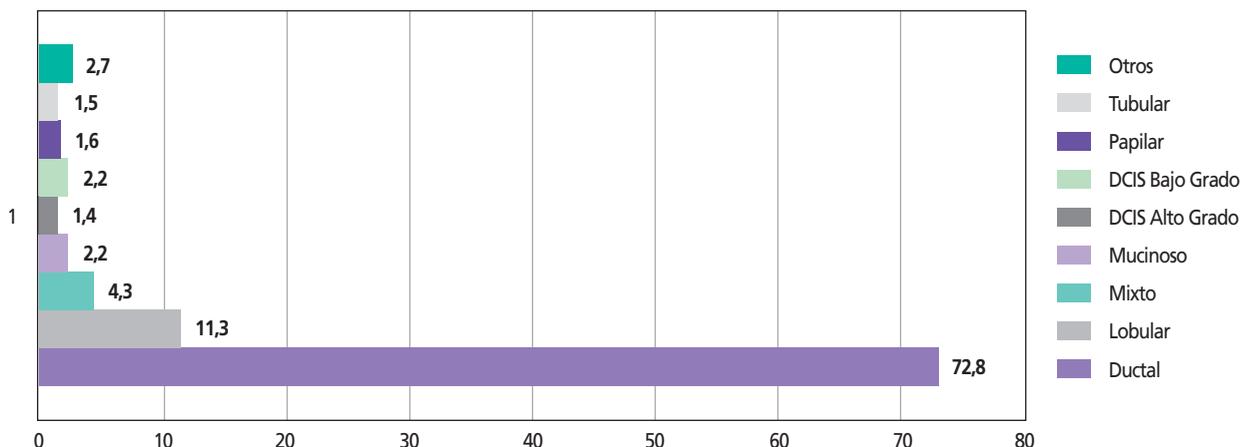
En los distintos subtipos moleculares (gráfico 5) se identificó la cantidad de pacientes con compromiso axilar. Se observó que los tumores HER2 neu presentaron un 40,73% de compromiso axilar, el segundo lugar lo ocuparon los Triple Negativo con un 34% y, por último, los tumores Luminales con un 32%. Este resultado se condice con investigaciones previas en las cuales tumores HER2 neu y Triple Negativo presentan mayor probabilidad de afectación axilar.^{20,21} En la Tabla 2 observamos una $p < 0,005$ lo que nos indica que existe una relación significativa entre el subtipo molecular y el compromiso axilar.

Tipo histológico:

Se utilizó su clasificación según OMS y el Colegio Americano de Patólogos. Con respecto al tipo histológico (Gráfico 6), el más frecuente fue el carcinoma ductal invasor que representó el 73% casos, seguido por el lobulillar invasor (11,3%), invasor mixto (4,3%), carcinoma ductal *in situ* bajo grado (2,2%), y otros en frecuencias más bajas,

entre ellos, apocrino, paget, etc., que constituyeron el 2,7%. Es importante considerar que los patólogos que realizaron dichas anatomías patológicas pertenecían a diferentes provincias, y regiones de Bs As, por lo cual puede existir variabilidad en la interpretación de los mismos, pero también se destaca que los valores hallados coinciden con la bibliografía analizada.^{12,18,19}

Gráfico 6. Frecuencia porcentual de los tipos histológicos del cáncer de mama.



Grado Histológico:

Una de las variables a evaluar fue el grado histológico en los diferentes subtipos moleculares, para ello se utilizó la escala de Nottingham Grade System (1, 2 y 3) según OMS y el Colegio Americano de Patólogos. Observamos que los tumores Luminales presentaron grados histológicos 1 y los tumores HER2 neu y Triple Negativos grados histológicos 3. (Gráfico 7) La p= 0,00 lo que demuestra una relación significativa entre ambos grupos.

Gráfico 7. Grado Histológico en los diferentes grupos moleculares.

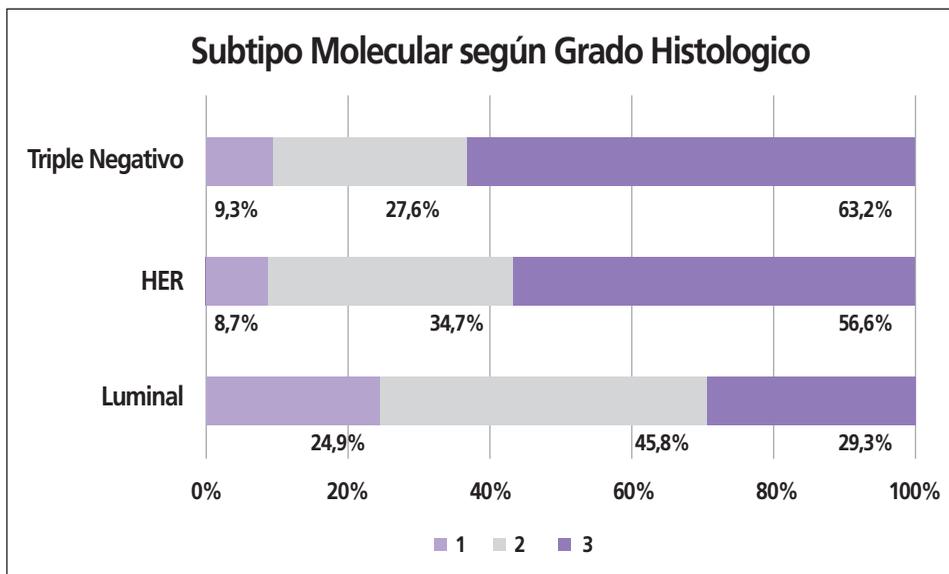
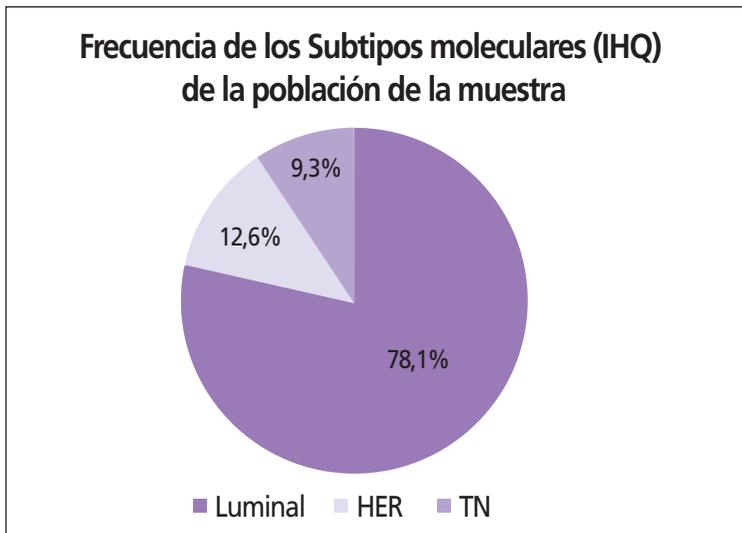


Gráfico 8. Frecuencia de los Subtipos moleculares (IHQ) de las pacientes incluidas en el estudio.



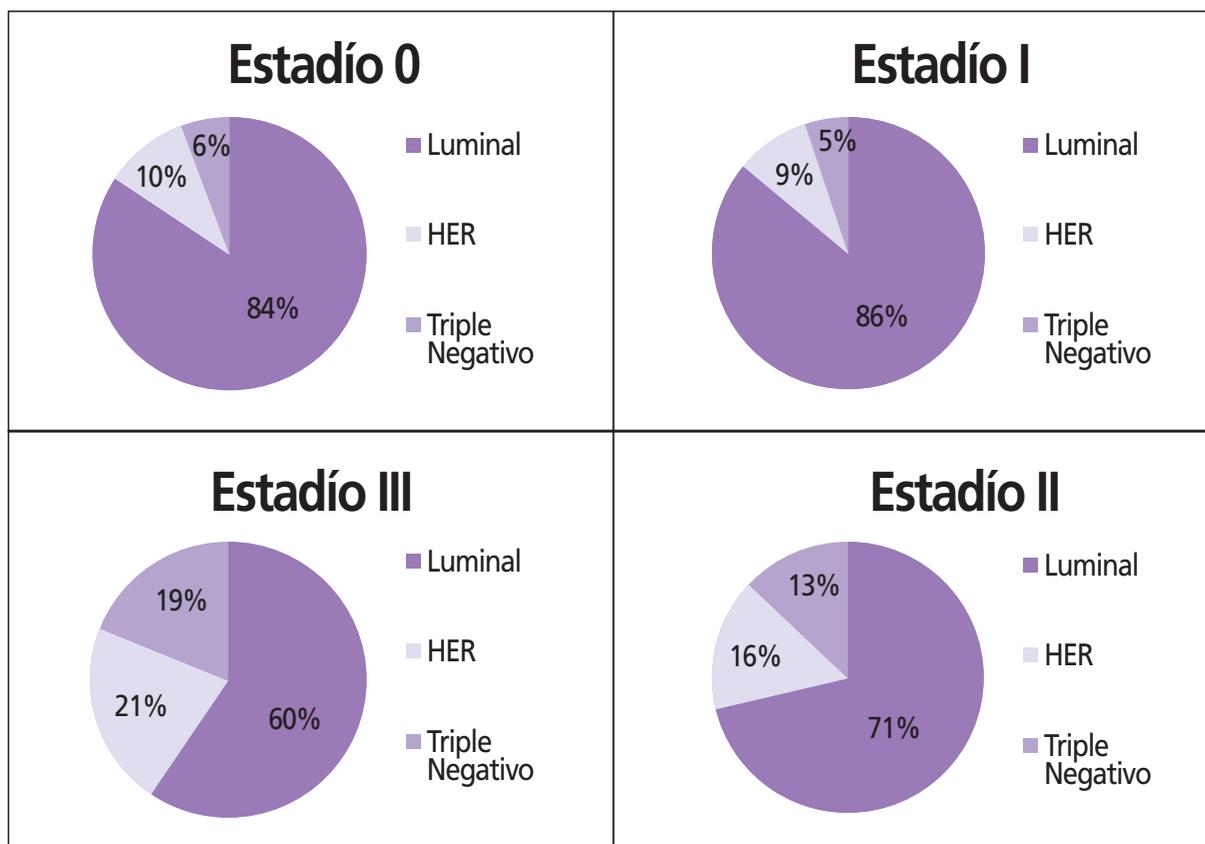
Subtipo molecular:

En el gráfico 8 se puede observar que el 78% las pacientes estudiadas presentaron tumores Luminales, el 12,6% a HER2 neu y el 9,3% a Triple Negativo (TN).

En el gráfico 9 se observan los subtipos moleculares por estadios.

Con respecto a los Estadios según la 7° edición de AJCC, gráfico 10, observamos que existe una $p=0,001$ entre los estadios tumorales y el subtipo molecular ya que a medida que aumenta el estadio se evidencia una disminución de tumores luminales y un aumento de HER2 neu y TN.

Gráfico 9. Identificación de subtipos moleculares por estadios.

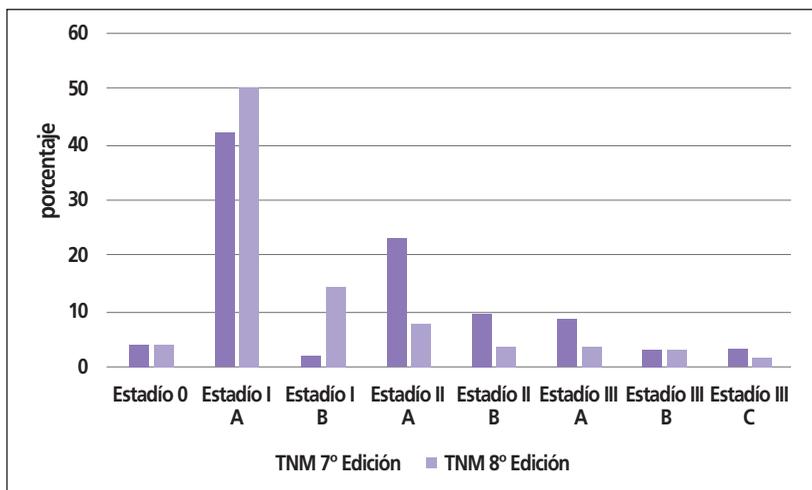


Se llevó a cabo un análisis de la Estadificación pTNM de la 7ª edición en nuestra población y se re-estadificaron las pacientes según los nuevos criterios de la estadificación pTNM 8ª Edición de la AJCC, logrando así una nueva categorización de los tumores de las pacientes. Se observaron cambios de estadios, para ello no se utilizaron plataformas genómicas como Oncotype, debido a que no se contaba con registros en la base de datos. Pero sí se consideró para esta nueva clasificación el estadio anatómico de los tumores y los marcadores biomoleculares de los tumores, entre ellos el Grado Histológico, Receptores de Estrógeno, Receptores de Progesterona y HER2 neu para poder re-estadificarlos e identificar que la gran mayoría se operó en estadios tempranos, lo cual implica un mejor pronóstico y mayor supervivencia. A continuación, se exponen gráficos (Nº 10, 11 y 12) que nos

orientan a la re categorización de nuestras pacientes cambiando de la 7ª a la 8ª Edición de la nueva clasificación TNM. Se puede observar que tanto en los estadios IA y IB hay un incremento de un 8,3% y del 12,3% respectivamente (downstaging) y en los estadios IIA, IIB, IIIA y IIIC hay un descenso (up staging), manteniendo el IIIB escasa variación.

Relacionamos los subtipos moleculares con los diferentes estadios y observamos que al ser re-estadificados los tumores Luminales incrementaron su estadio I, los HER2 neu aumento el estadio I a expensas de su disminución en el estadio II y finalmente los TN se observo un incremento del estadio III a expensas de una disminución del estadio II. (Gráfico 11 y 12)

Gráfico 10. Re-estadificación de la 7ª a la 8ª edición según estadios.



Re-estadificación según el subtipo molecular.

Gráfico 11. Estadios según 7ma edición de AJCC y subtipomolecular.

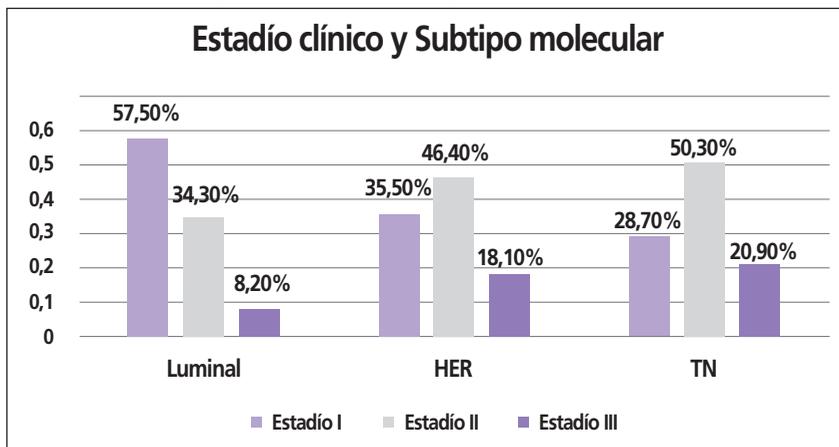


Gráfico 12. Estadios según 8ª edición y subtipomolecular.

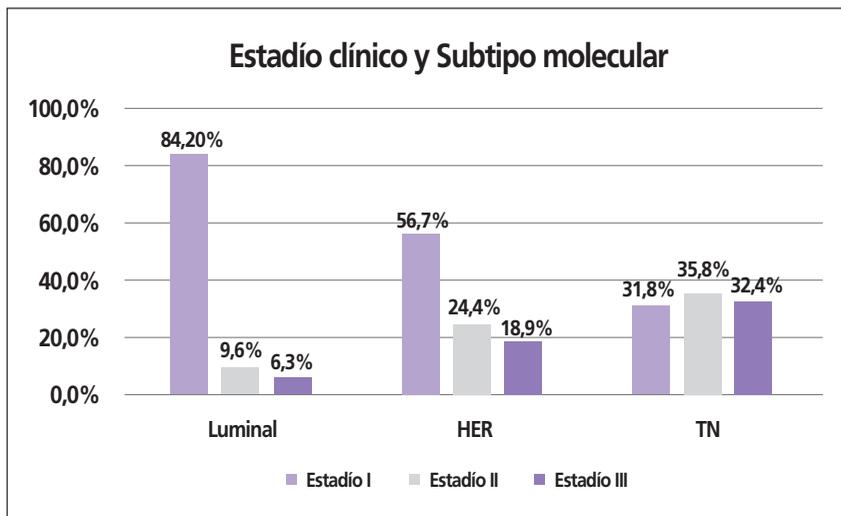
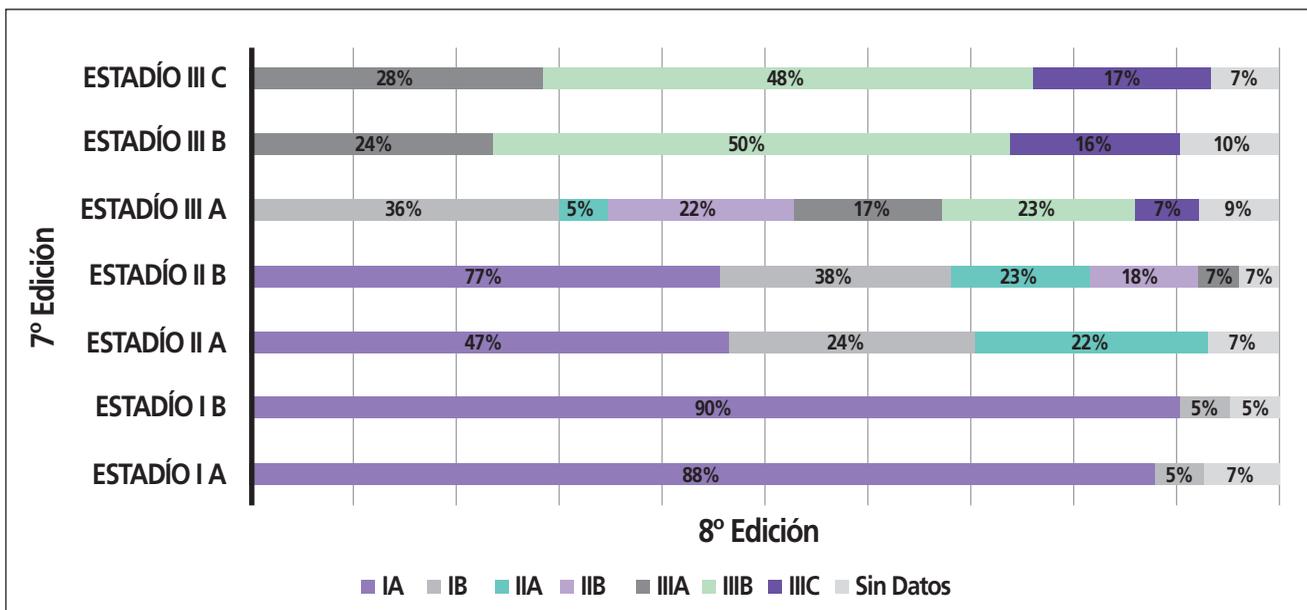


Gráfico 13. Re-estadificación de la 7ª a la 8ª Edición.



Señalamos mediante el Gráfico 13 que de los estadios IA que correspondían a la 7ª edición el 88% se mantuvo como estadio IA y el 5% paso a ser estadio IB. Hubo un 7% sin datos ya que los mismos se perdieron por falta carga, en este caso los factores biológicos para su re estadificación. De los Estadios IB de la 7ª edición el 90% cambió a Estadio IA el 5% se mantuvo como IB y otro 5% presentó perdida de datos por lo ya antes expuesto. En los estadios IIA el 47% varió a estadio IA, el 24% a IB y el 22% se mantuvo como IIA perdiendo un 7% de datos. El Estadio IIB en la 7ª edición presento cambios a estadios IA en un 77%, un 38% a IB, 23% a IIA y se mantuvo en un 18% como IIB.

Cabe destacar que a partir de este estadio se observa un incremento de un 7% a estadio IIIA y un 7% presentó pérdida de datos. El estadio IIIA de la 7° Edición, presentó un cambio de un 36% a estadio IB, 5% a IIA, 22% a IIB, un 17% se mantuvo como IIIA, un 2% incrementó de estadio a un IIIB, y un 7% aumento a un IIIC, perdiéndose un 9% de los datos. Se observó que pacientes categorizadas en el estadio IIIB de la 7° edición, un 24% descendió a un IIIA, un 50% se mantuvo como IIIB, un 16% se incrementó a un IIIC, y se perdió un 10% de los datos. Por último, un 28% del estadio IIIC bajó al estadio IIIA, un 48% al IIIB y se mantuvo en 17% como estadio IIIC, perdiendo un 7% de datos. El estadio IV no se evaluó.

Tabla 3. Subtipo molecular según estadio.

Subtipo Molecular recategorizado* TNM8 edición tabulación cruzada					
% dentro de Subtipo Molecular recategorizado					
		Estadios TNM8			
		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Total
Subtipo Molecular recategorizado	Luminal	84,2%	9,6%	6,3%	100,0%
	HER	56,7%	24,4%	18,9%	100,0%
	TN	15,9%	35,8%	32,4%	100,0%
Total		76,5%	13,5%	10,0%	100,0%

En la Tabla 3 podemos observar que los tumores Luminales, en su mayoría se presentaron como estadio IA al igual que los tumores HER2 neu. Los Triple Negativo en cambio su mayor porcentaje fue el Estadio II, lo que demuestra un peor pronóstico de éstos últimos por ser un estadio más avanzado.

DISCUSION

La edad de presentación media fue 56 años para los 3 grupos pero se observó que la población menor de 35 años presentó tumores HER2 neu y Triples Negativos con mayor frecuencia que Luminales. En cuanto a la expresión de los subtipos moleculares en nuestra población, los porcentajes obtenidos fueron la gran mayoría Luminales, HER2 neu y Triple Negativo en orden de frecuencia. La estirpe histológica predominante fue el carcinoma ductal invasor, al igual que el metanálisis de Blows y colaboradores.²⁷ La cirugía más practicada fue la cuadrantectomía con ganglio centinela, sin tener en cuenta la inmunohistoquímica del tumor a la hora de la decisión quirúrgica.

En la evaluación axilar de nuestro estudio tomó mayor importancia el ganglio centinela que la linfadenectomía, resultando negativos la gran mayoría y correspondiendo las mismas a macrometástasis. Se observó que los tumores HER2 neu presentaron mayor afectación axilar que los tumores luminales y TN. Destacamos también que, con mayor frecuencia los tumores Luminales fueron estadios I, siendo además el grado histológico 2 el más observado en este grupo. Los tumores HER2 neu presentaron grados histológicos 3, con mayor prevalencia de Estadio I. Finalmente, los Triples Negativos demostraron grados histológicos 3 y estadios II y III con pronósticos más desfavorables, por ser estadios más avanzados. Los datos observados coinciden con la bibliografía consultada. Arrechea Yrigoyen y colaboradores²⁹ afirman que un porcentaje alto de los carcinomas luminales muestran características favorables, como ganglios axilares negativos y estadios precoces en el momento del diagnóstico.

En cuanto a las debilidades de nuestro estudio, podemos incluir: el bajo número de pacientes (5226), el cual resultó de un filtro sobre la base de datos original por falta de carga de datos en forma completa ya que no todos los centros del país vuelcan sus resultados en RCM. Se agrega además que resulta difícil poder realizar comparaciones ya que durante el tiempo en el que fueron recabados los datos (años 2006 a 2016), existieron cambios en la clasificación inmunohistoquímica de los tumores. Como consecuencia existe una heterogeneidad en los estudios existentes y en sus resultados. Cabe destacar además que la evaluación de cada pieza quirúrgica fue realizada con diferentes técnicas y la subjetividad de cada anatomopatólogo, lo que genera mayor variabilidad en los resultados y falta de consensos sobre el tema generando aún más interrogantes.

Anunciadas todas estas diferencias sabemos que el camino a futuro implicará perfeccionar las técnicas y métodos de los distintos subtipos moleculares, pero para ello se requiere unificación de conceptos por medio de consensos. En cuanto a nuestro estudio, intentamos describir nuestros resultados y poder sacar conclusiones comparándolo con estudios semejantes. Por ejemplo, en el estudio de Bowls y colaboradores²⁷, se incluyeron 10.159 casos de carcinoma de mama procedentes de doce estudios diferentes. El 78% del total de los casos correspondió a carcinomas de mama tipo Luminal. Igualmente, la distribución de acuerdo con la marcación inmunohistoquímica fue similar a la reportada en un estudio en EEUU²⁸ en el que se incluyeron 263 pacientes. En este estudio se encontraron los siguientes porcentajes: la clasificación molecular con Ki-67 identificó: Luminal A (33%), Luminal B (30%), (11.5%) Luminal B HER2 neu, HER2 neu

(11.5%) y (10.7%) Triples Negativos, que en comparación con nuestro estudio en donde incluimos Luminales A y B y Luminales B HER2 neu en el grupo "LUMINALES", obteniendo porcentajes similares. La cirugía conservadora fue la más realizada sin importar en su decisión quirúrgica el tipo histológico del tumor, lo mismo fue demostrado en el trabajo chino de Ye-huan Liu, Mu L, Ruan YX.²⁶ En éste último estudio citado Ye-huan Liu y colaboradores²⁶, de 929 pacientes, se reportaron los siguientes resultados: Luminal A 24,2%, Luminal B 27,8%, Luminal B-HER2 9,1%, HER2 17,5% y Triple Negativo 21,3%. En comparación con nuestros resultados, el estudio chino presentó mayor porcentaje de Triples Negativos.

Un estudio español presentó valores semejantes a nuestro estudio, los carcinomas de mama más frecuentes fueron: carcinomas de tipo luminales 80%, carcinomas de tipo HER2 (9,9%), carcinomas de tipo basal (8,4%). Significativamente, y con mayor frecuencia, los carcinomas mamarios de tipo luminal demostraron ser tumores bien diferenciados, de pequeño tamaño tumoral, con ganglios axilares negativos, en una etapa temprana en el momento del diagnóstico. Por el contrario, los carcinomas de tipo basal y HER2 presentaron tumores más grandes, mal diferenciados, mayor compromiso ganglionar y estadios más avanzados en el momento del diagnóstico.²⁹ En dicho trabajo, la media de edad fue de algunos años más, 59,8 años, que en nuestro análisis y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de edad de los pacientes entre los diferentes subtipos. El trabajo de Liu Ye-Huan y col. muestra una media de edad similar a la de nuestro trabajo (52 años) y no existe diferencia significativa entre los subtipos Luminal A y Triple Negativo.

Finalmente queremos destacar la recategorización de los tumores según la Clasificación TNM 8ª Edición, destacando los factores biológicos su labor en la misma. Estos factores proporcionaron un mayor porcentaje de downstaging que upstaging en los estadios iniciales, lo que ha permitido terapias específicas dirigidas a tumores, mejorando la supervivencia tal como se demuestra el trabajo coreano de la validación de la nueva octava edición del AJCC de la clasificación TNM para cáncer de mama.³⁰

CONCLUSIONES

Podemos concluir en nuestro análisis que a pesar de la mayor frecuencia de tumores Luminales, los subtipos moleculares HER2 neu y Triple Negativos presentaron características clinicopatológicas

de peor pronóstico como el mayor grado histológico y compromiso ganglionar. Además, los Triples Negativos, mostraron estadios más avanzados influenciados por el grado histológico, y la ausencia de receptores hormonales, según la nueva clasificación TNM. No se observaron diferencias a la hora de toma de decisiones en tratamiento quirúrgico en los diferentes subtipos tumorales.

Es importante resaltar el papel de los factores biológicos a la hora de re estadificar los pacientes según la nueva clasificación TNM 8° edición, ya que el descenso de estadio favorece a realizar mayor número de tratamientos conservadores, específicos contra el tumor, evitando así el sobre tratamiento. La utilización de marcadores biológicos e inmunohistoquímica, implican menores costos que las plataformas genómicas pero no existen consensos para cambiar las conductas en el manejo axilar teniendo en cuenta solamente la inmunohistoquímica del tumor. Creemos que nos acercamos a entender mejor la patología mamaria maligna a través de la utilidad de la inmunohistoquímica pero sabemos también que existen múltiples factores, que asociados con el subtipo molecular, nos obliguen en un futuro a realizar tratamientos más personalizados a cada tipo de tumor.

REFERENCIAS

1. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition, Ch 48 Breast cancer, Oct 2016, pp 616-624 BREAST, Chapter 48, Last update Nov 09-2017. ◀◀
2. Leong AS, Zhuang Z. The changing role of pathology in breast cancer diagnosis and treatment. *Pathobiology*. 2011;78(2):99-114.Epub 2011 Jun 14. ◀◀
3. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, "et al". Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
4. Globocan 2012,OMS: International Agency of Research Cancer. Estimated Cancer Incidence. Mortality and Prevalence in Worldwide 2012. ◀
5. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. Estadísticas. ◀
6. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, "et al". Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 1;4(2):203-209. ◀
7. Perou SM, Sorlie T, Eisen MB, "et al". Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 Aug 17;406: 747-742. ◀
8. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J."et al" Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14):8418-23.Epub 2003 Jun 26. ◀
9. Harbeck, N., Wuerstlein, R. Mammakarzinom. *Internist* 54, 194–200 (2013). ◀◀
10. 12th St.Gallen International breast cancer conference. Primary Therapy of Early Breast Cancer. 16 – 19 March 2011. ◀◀
11. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*. 2011;6(2):136-141.Epub 2011 Apr 29. ◀◀
12. J.P Begue. P.Begue, L.Rodriguez, H.Blumetti. Clasificación molecular (ihq): subtipos intrínsecos y compromiso axilar. *Revista Sociedad Argentina de Mastologia*.2016.Vol 36 N128, pag.(106-133). ◀◀◀

13. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast*. 2016 Oct;29:181-5. Epub 2016 Aug 18. ◀
14. <http://www.samas.org.ar/archivos/samrcm2014> ◀
15. Liedtke C, Rody A, Gluz O, et al. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015 Aug;152(3):667-673
16. Ferguson NL, Bell J, Heideil R, et al. Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women. *Breast J*. 2013 Jan-Feb;19(1):22-30.
17. Cadoo KA, Fornier MN, Morris PG. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Dec;57(4):312-21. ◀◀
18. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Williams & Wilkins; 2010: 374–407. Last Medical Review: September 25, 2017. ◀
19. World Health Organization Classification of Tumors of the Breast 2003. *Pathology and Genetics*. ◀
20. Maria S.Orban Fontini. Cáncer de Mama Triple Negativo: evaluación de características clinicopatológicas y factores pronósticos.. *Revista Argentina de Mastología* 2017 Volumen 36,Nº130. ◀
21. Bueno GAM Clinical and prognostic characteristics of the molecular subtypes of breast cancer determined by immunohistochemistry. Arequipa, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 Jul-Sep;34(3):472-477. ◀
22. Reunión Nacional de Consenso. Biopsia de ganglio centinela. Buenos Aires 2004. <http://www.samas.org.ar/archivos/consensogangliocentinela.pdf>. ◀◀◀
23. Zapletal O1, Coufal O, Selingerová I, Krsička P, Vrtělová P. The number of removed axillary sentinel lymph nodes and its impact on the diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Rozhl Chir*. 2013 Jan;92(1):21-26. ◀
24. NCCN Guidelines Version 2017. Invasive Breast Cancer. Surgical Axillary Staging. Stage I,IIA, IIB and IIIA T3N1M0. ◀
25. Gooch J, King TA, Eaton A, “et al”. The extent of extracapsular extension may influence the need for axillary lymph node dissection in patients with T1-T2 breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep;21(9):2897-903.
26. Li Y, Mu L, Ruan YX, et al, The influence of molecular classification of breast cancer on the safety of breast-conserving surgery. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2018 May 23;40(5):341-346. Chinese. ◀◀
27. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*. 2010 May 25;7(5):e1000279. ◀◀◀
28. Cirqueira MB, Moreira MA, Soares LR, Cysneiros MA, Vilela MH, Freitas-Junior R. Effect of Ki-67 on Immunohistochemical Classification of Luminal A to Luminal B Subtypes of Breast Carcinoma. *Breast J*. 2015 Sep-Oct;21(5):465-72. ◀
29. Irigoyen MA, García FV, Iturriagagoitia AC, Beroiz BI, Martínez MS, Guillén Grima F. Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics. *An Sist Sanit Navar*. 2011 May-Aug;34(2) 219-233. ◀◀
30. Kim JY, Lim JE, Jung HH, et al. Validation of the new AJCC eighth edition of the TNM classification for breast cancer with a single-center breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Oct;171(3):737-745. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Quisiera hacer dos o tres comentarios. En primer lugar me pareció muy prolijo el análisis. Pusiste entre las debilidades que eran pocos casos. Este registro que te permitió el análisis de 5.226 pacientes me parece que es una buena casuística, yo no lo pondría como debilidad salvo que eso te hubiera impedido sacar alguna diferencia estadísticamente significativa y no creo que haya ocurrido así. No me parece una debilidad, me parece una muy buena muestra. En cuanto al material y métodos, está bien, excluyeron estadios IV. Te preguntaría por un lado por qué excluyeron del análisis a los pacientes con cáncer de mama y embarazo o puerperio, y tal vez lo que sí se podría excluir, la incidencia fue baja, pero del 3.6%, son los carcinomas ductales *in situ*, dado que creo que no calificarían para los objetivos del trabajo, que sería evaluar el compromiso axilar según el subtipo molecular cuando me parece que no califican los carcinomas intraductales y tampoco creo que hayan tenido impacto en la reestadificación según la nueva TNM.

Dra. González Cortez: Los carcinomas *in situ* no los incluimos como consecuencia que era muy bajo el porcentaje, y las pacientes con carcinomas y embarazo o durante el primer año del puerperio, había muy pocas, no era mucho el número, al igual que los pacientes varones con cáncer de mama, era muy bajo el porcentaje y dijimos, hagamos solamente de mujeres. Seleccionamos solamente una población de mujeres y no consideramos a las pacientes embarazadas, ni pacientes puérperas, pero fue por una cuestión de exclusión, no fue por algo más.

Dr. Uriburu: Igual te lo mencionaba porque me pareció que en el gráfico que mostraste había un 3.6% de carcinomas intraductales de bajo y de alto grado, me pareció que estaban incluidos, capaz que los excluyeron y entendí mal.

Te hago un comentario más, era un objetivo primario del trabajo de ustedes describir la reestadificación con respecto entre la séptima y octava, así lo hicieron y de hecho hubo significativos upstaging del Ib, IIa, IIb incluso el IIIa. Eso no lo resaltaron mucho en las conclusiones. Creo que deberían poner un acento especial en las conclusiones del significativo downstaging que hubo entre uno y otro. A propósito de eso en un cuadro, creo que en el IIb hubo un downstaging al Ia y según las barras un 77%. Digo para que lo revisen y lo corrijan, parecía que era menor al 50% según la barra, el downstaging del IIb al Ia, capaz que era del 45% aproximadamente.

Dra. González Cortez: Sí, perfecto. Sé donde está el error.

Dr. Uriburu: Pero igual fueron significativos los cambios, yo creo que eso también deberías reflejarlo en tus conclusiones, porque era parte de los objetivos. Me pareció muy prolijo el trabajo, felicitaciones.

Dr. Cassab: Felicitaciones Dra. por el trabajo. Muy prolijo. Quería preguntarle dos cosas. Sabemos que la octava edición contempla las plataformas genómicas, entonces esta reestadificación, ante la imposibilidad de realizar una plataforma genómica ¿Cambia la conducta? ¿Viste en lo que recopilaste si les cambió la conducta? y la segunda pregunta es ¿Qué porcentaje, si es que lo tenés, de pacientes con axila positiva, dos ganglios comprometidos, no realizaron linfadenectomía axilar.

Dra. González Cortez: ¿Me podría repetir la primera pregunta?

Dr. Cassab: Muchas veces no tenemos la posibilidad de hacer plataformas genómicas, entonces ¿El cambio en la estadificación de la octava edición nos cambia la conducta quirúrgica o terapéutica?.

Dra. González Cortez: Sí, porque vimos que la mayoría de los estadios avanzados tendían a tener un downstaging, como consecuencia de eso, más allá que no utilizamos plataforma genómica que según TNM octava edición, la plataforma genómica que se utiliza es el Oncotype y no tenemos acceso, por ejemplo en nuestra provincia es muy difícil, hay muchas obras sociales y prepagas que no están cubriendo las plataformas genómicas, tenemos que recurrir a este tipo de factores biológicos, tanto de la clasificación como también de inmunohistoquímica, para poder definir a veces si a una paciente es necesario o no hacerle quimioterapia, sobre todo en las pacientes con estadios T1 T2 N0, que tienen hasta uno a tres ganglios positivos. Es discutible si van a necesitar hacerle quimio o no. Más que nada por esto fue el trabajo y para que veamos la cantidad de pacientes que según la séptima edición eran estadios más avanzados y pasan a ser estadios más bajos según la octava edición y cómo nos cambia la conducta terapéutica, más

que nada en la quimioterapia. ¿Me puede repetir la segunda pregunta?

Dr. Cassab: Si tenés el porcentaje de pacientes con hasta dos ganglios comprometidos que no hayan realizado linfadenectomía axilar.

Dra. González Cortez: De inicio fue un 27% y las que no se le realizó linfadenectomía axilar fue un 55.8% de las pacientes que tuvieron hasta dos ganglios positivos y no se les hizo linfadenectomía axilar.

Dr. Cassab: O sea que entraron en el protocolo Z011.

Dra. González Cortez: Sí, exacto.

Dr. Uriburu: No hay más preguntas Dra., muy prolijo el trabajo, felicitaciones, muchas gracias.

Dra. González Cortez: Muchas gracias.