

ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE PACIENTES HER2 POSITIVO ESTUDIO EN DOS POBLACIONES SOCIOCULTURALES DIFERENTES

Avegno AM,* Newman MB,** Recaman NC,*** Solucci CN,*** Schiavi CD,***
Saavedra Pozo IL,**** Carassai MB,***** Torres MF,***** Elizalde RJ.*****

RESUMEN

Introducción

La sobreexpresión del receptor de membrana HER2/neu se ha asociado a un pronóstico más desfavorable. La importancia clínica de medición, radica en que la sobreexpresión de la proteína sugiere peor pronóstico; por lo tanto, se ha convertido en mandatorio su estudio.

Objetivo

Analizar las cualidades clínicas y patológicas de tumores que sobreexpresan HER2 en dos poblaciones con diferente nivel sociocultural y económico, subagrupadas acorde a su atención hospitalaria o a través de una cobertura médica.

Resultados

Se observó que la proteína se encontraba sobreexpresada en un 13,42%, con una mediana de edad de 59,19 años. La mediana de tamaño tumoral fue de 22,58 mm, encontrándose una diferencia significativa entre el grupo hospitalario (27,76 mm) y el de atención privada (17,15 mm). Un 65,10% de estas pacientes presentaban un tamaño tumoral menor a 1 cm, pero un 55,82% de las pacientes presentaban compromiso ganglionar axilar y un 11,63% eran estadio IV. Al analizar el compromiso metastásico, se observó un mayor porcentaje en el subgrupo HER+ con respecto al RH+ HER-, pero menor al subgrupo TN (11,63% vs. 7,48% vs. 37,03%), teniendo valor estadísticamente significativo ($p < 0,0001$).

Conclusión

A pesar de no encontrar datos fidedignos que nos permitan aseverar la vinculación entre el "amboma" a través de mecanismos epigenéticos, en la diferenciación tumoral, creemos probable que las diferencias socioculturales tengan injerencia directa o indirectamente en la promoción, supresión o diferenciación tumoral.

Palabras clave

Cáncer de mama. HER2 positivo. Características clínicas. Características anatomopatológicas.

* Instructora de residentes de mastología, Hospital Dr. Ignacio Pirovano.
** Jefe de Unidad de ginecología y mastología, Hospital Dr. Ignacio Pirovano.
*** Médica/o de planta de ginecología y mastología, Hospital Dr. Ignacio Pirovano.
**** Residente de mastología, Hospital Dr. Ignacio Pirovano.
***** Médica de planta del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Dr. Ignacio Pirovano.
***** Jefe de División de ginecología y mastología, Hospital Dr. Ignacio Pirovano.
Correo electrónico de la Dra. Ángela Avegno: angela_avegno@hotmail.com

SUMMARY

Introduction

Overexpression of HER2/neu membrane receptor has been associated with a poorer prognosis, so the measuring of the protein has become a mandatory study.

Objective

To analyze the clinical and pathological qualities of HER2 overexpressing tumors in two populations with different sociocultural and economic level, grouped according hospital care or through health insurance.

Results

The HER2 protein was found overexpressed in 13.42%, with a median age of 59.19 years, median tumor size of 22.58 mm, a significant difference was found between the hospital group (27.76 mm) and private care (17.15 mm). A 65.10% of these patients had a tumor size less than 1 cm, but 55.82% of patients had axillary nodal involvement and 11.63% were stage IV. By analyzing the metastatic involvement, a greater percentage was observed in the HER+ subset with respect to RH+ HER-, but less than subgroup TN (7.48% vs. 11.63% vs. 37.03%), having statistically significant value ($p < 0.0001$).

Conclusion

Despite not find reliable data that allow us to assert the link between "ambiente" through epigenetic mechanisms in tumor differentiation, we think it likely that sociocultural differences are directly or indirectly interfering in the promotion, removal or tumor differentiation.

Key words

Breast cancer. HER2 positive. Clinical features. Pathologic features.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el cáncer de mama es una de las primeras causas de muerte en mujeres en el mundo.¹ En la Argentina su tasa de mortalidad ocupa el primer lugar dentro de los tumores malignos femeninos.² Aunque no se ha establecido una causa específica, muchas han sido las hipótesis que intentan encontrar su etiología y etiopatogenia; entre otras, las alteraciones genéticas y epigenéticas.^{3,4} En este contexto la sobreexpresión del receptor de membrana HER2/neu se ha asociado a un pronóstico más desfavorable, valiendo destacar la existencia de moléculas específicas que bloquean su acción.⁵ Se encuentra sobreexpresada en un amplio rango de valores según la literatura publicada.⁶ En nuestro país el programa nacional de diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 en pacientes con cáncer de mama encontró que su incidencia es de

13,21%.⁷ Actualmente, existen diferentes métodos moleculares para identificar la amplificación de este gen o la expresión de su producto. Sólo dos de estos métodos de diagnóstico (la inmunohistoquímica y la hibridación fluorescente in situ) se encuentran aprobados.⁸ La importancia clínica de medir su amplificación radica en que la sobreexpresión de la proteína sugiere peor pronóstico, por lo tanto se ha convertido la determinación del estatus del receptor de HER2 en mandatorio para establecer un diagnóstico más preciso, un tratamiento adecuado y un pronóstico acorde.⁹ Finalmente la sobreexpresión del HER2 es considerada un factor de pronóstico negativo con un riesgo de mortalidad aumentado. El desarrollo de agentes específicos ha transformado el manejo y mejorado, potencialmente, la sobrevida.⁵

Dado el amplio rango de incidencia hallado en la literatura (13%-25%),¹⁰ es necesario ensa-

		n	%	p
HER2+	Total	153	13,42	NS
	HP	117	13,73	
	PP	36	12,50	
RH+/HER2-	Total	856	75,09	NS
	HP	626	73,48	
	PP	230	79,86	
TN	Total	131	11,49	NS
	HP	109	12,79	
	PP	22	7,64	

Tabla I. Distribución según IHQ / FISH (n=1.140).

yar análisis desde ángulos diferentes que permitan encontrar las razones para su justificación. En este estudio se analizan las características asociadas a los tumores que sobreexpresan HER2 en dos poblaciones socioculturales y económicas diferentes.

OBJETIVO

Analizar las cualidades clínicas y patológicas de tumores que sobreexpresan HER2 en dos poblaciones con diferente nivel sociocultural y económico, tomando como valor contrarreferencial aquellas que no lo sobreexpresan, subagrupadas acorde a su atención hospitalaria o a través de alguna cobertura médica.

MATERIAL Y MÉTODO

Este es un estudio epidemiológico, retrospectivo, descriptivo, analítico y comparativo, en el cual se incluyeron pacientes que presentaban estudio de receptores hormonales y HER2. En total se reclutaron 1.140 pacientes, de las cuales

852 casos fueron atendidas en el Hospital Pirovano (HP), y 288 casos en el consultorio de práctica privada (PP), en el período comprendido desde agosto de 2006 a diciembre 2013. Los datos fueron recabados de las fichas de la Sección Mastología del Servicio de Ginecología del Hospital de Agudos Dr. Ignacio Pirovano y del consultorio de práctica privada.

Los receptores hormonales fueron identificados por inmunohistoquímica (IHQ), y el HER2 por IHQ y en caso de resultado dudoso (2+) se implementó la técnica de FISH.

Todas las pacientes incluidas presentaban estudio de HER2 y receptores hormonales. Para el análisis de los resultados se dividieron a las pacientes en tres grupos: receptores hormonales positivos y HER2 negativo; HER2 positivo (con RH positivo o negativo); y aquellas que tenían receptores hormonales negativos y HER2 negativo [triple negativo (TN)]. Se midieron las siguientes variables: receptores hormonales, sobreexpresión del HER2, edad, tamaño tumoral, compromiso ganglionar, metástasis a distancia, subtipos histológicos, invasión vasculo-linfática,

	Mediana de edad	Rango	p
HER2+	56,24	34-91	NS
RH+/HER2-	59,19	25-88	
TN	57,64	33-87	

Tabla II. Mediana de edad por grupo (n=1.140).

		Mediana de edad	Rango	p
HER2+	HP	62,24	34-91	<0,0001
	PP	52,05	35-70	
RH+/HER2-	HP	62,17	25-88	<0,0001
	PP	56,71	29,83	
TN	HP	61,00	41-87	<0,0001
	PP	52,14	33-72	

Tabla III. Mediana de edad por subgrupo (n=1.140).

Tipo histológico	HER2+	RH+ HER2-	TN
Ductal	142 (92,81%)	605 (70,68%)	109 (83,20%)
Lobulillar	7 (4,58%)	85 (9,92%)	7 (5,34%)
Otro	4 (2,61%)	166 (19,40%)	15 (11,46%)

Tabla IV. Tipo histológico según expresión HER2 (n=1.140).

	Mediana de tamaño tumoral	Rango
HER2+	22,58	34-91
RH+/HER2-	22,84	2-107
TN	36,38	6-108
HER2+ vs. RH+/HER2-; p=NS.		HER2+ vs. TN; p=0,004.

Tabla V. Mediana de tamaño tumoral por subgrupo acorde al estado de HER2 (n=1.140).

grado tumoral y componente in situ asociado. Todos los procedimientos estadísticos se efectuaron con el programa MedCalc versión 13.2.2.

RESULTADOS

En la Tabla I se puede observar la distribución de las pacientes al agruparlas según los resultados del estudio con inmunohistoquímica en tres grupos: HER + (sin importar el estado de los receptores hormonales), RH+ HER- y TN. La distribución obtenida fue la siguiente: HER+ 13,42%; RH+ HER- 75,09%; y TN 11,49%.

Al analizar la mediana de edad acorde al estado del HER 2 en los distintos grupos, no se pudo hallar diferencias significativas entre los mismos. Esto se puede observar en la Tabla II.

Cuando este análisis se efectúa en los subgrupos de distinto origen, se hallan diferencias

estadísticamente significativas en cada uno de éstos, según se observa en la Tabla III.

Al considerar el tipo histológico ductal, lobulillar y otros, se observaron los siguientes guarismos. en la Tabla IV.

Cuando se analiza la mediana de tamaño tumoral, se puede observar en el subgrupo de tumores HER+ un valor de 22,58 mm, no hallándose diferencias significativas con respecto a los tumores RH+ HER- (22,84 mm), pero sí se observa una pequeña diferencia cuando se los compara con los TN (36,38 mm), lo cual es estadísticamente significativo (p=0,004) (Tabla V).

Se realizó el análisis del tamaño tumoral en cada grupo, subdividiendo a las pacientes según si su atención había sido realizada en el sistema público o privado de atención. En esto documentamos una diferencia significativa en la mediana de tamaño tumoral. En el caso de los tu-

		Mediana de tamaño tumoral	Rango	p
HER2+	HP	27,76	5-85	<0,0001
	PP	17,15	5-70	
RH+/HER2-	HP	29,67	2-170	0,0015
	PP	15,62	3-90	
TN	HP	43,37	17-108	0,0001
	PP	24,93	6-70	

Tabla VI. Mediana de tamaño tumoral por subgrupo (n=1.140).

mores HER+ que fueron atendidas en el sistema público, fue de 27,76 mm y en el sistema privado de 17,76 mm ($p < 0,0001$) (Tabla VI).

Sobre el total de las pacientes que sobreexpresaron HER2 (n=153) el 77 % tuvieron concomitantemente receptores hormonales positivos (Figura 1).

En las pacientes HER2+ se documentó mayor grado histológico indiferenciado (Figura 2) y un aumento de la invasión linfovascular (Tabla VII), resultando estos valores de forma similar al grupo TN.

Al evaluar el mencionado grado tumoral en los tumores HER2+ no se observan diferencias en los distintos subgrupos. El estudio del componente in situ asociado en los tumores que sobreexpresaron HER2+, comparado con los otros grupos, se observa en la Figura 3.

Al analizar la distribución según el tamaño tumoral, podemos observar lo que ilustra la Figura 4.

Al realizar el análisis en los tumores HER2+ con respecto al origen de atención de las pacientes, se puede constatar que en el T2 entre ambos subgrupos se hallaron diferencias significativas (42,85% vs. 22,72%; $p = 0,004$) (Tabla IX).

Al analizar el compromiso ganglionar axilar, se constata que éste se halla en mayor grado si comparamos los tumores HER+ con respecto a los otros subgrupos (HER+ 55,82%; RH+ HER- 30,53%; TN 44,44%) (Figura 5).

Cuando los datos se agrupan según el origen de los pacientes (hospital público versus práctica privada) se puede observar que el com-

promiso ganglionar axilar es mayor en aquellas que provienen del sistema público de salud (Tabla X).

Al analizar el compromiso metastásico, se observó un mayor porcentaje en el subgrupo HER+ con respecto al RH+ HER-, pero menor al subgrupo TN (11,63% vs. 7,48% vs. 37,03%), teniendo un valor estadísticamente significativo ($p < 0,0001$). Este compromiso metastásico en el subgrupo HER+ estuvo representado por 3 casos óseos y 14 viscerales (Figura 3).

Se realizó el mismo subanálisis subdividiendo a las pacientes según el origen de la consulta,

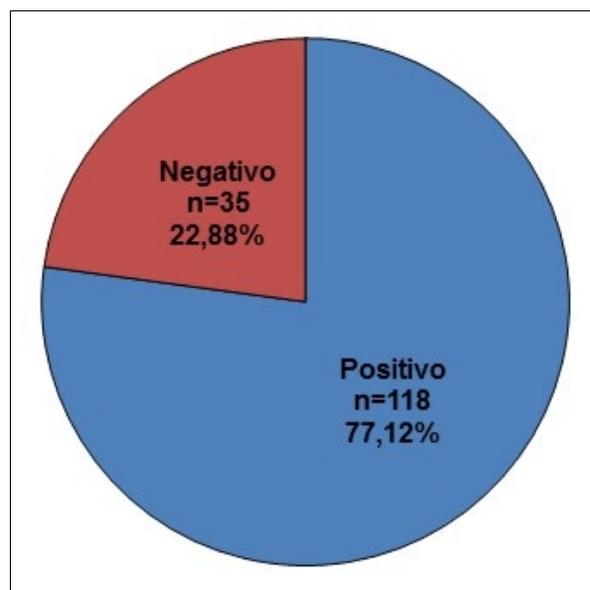


Figura 1. Tumores HER2+ Estado de receptor hormonal (n=135). RH+: HP=76,19% vs. PP=72,72%; $p = NS$.

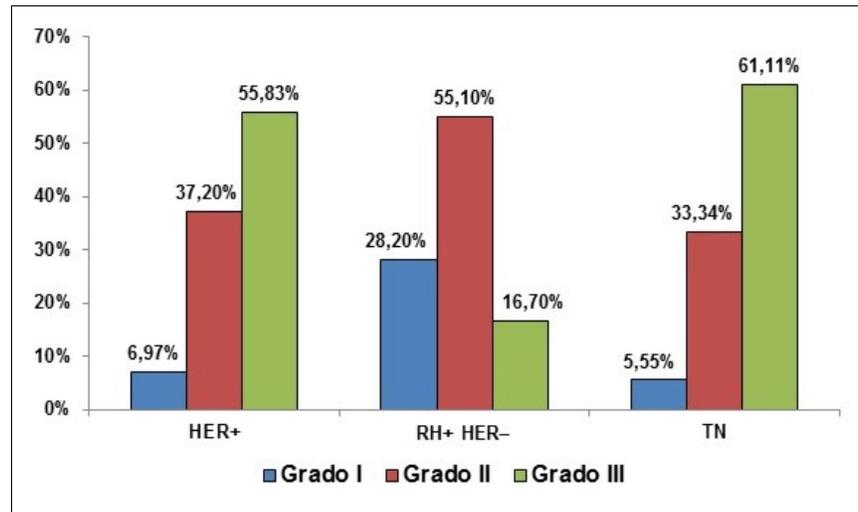


Figura 2. Grado histológico según grupo (n=1.140).

encontrándose asimismo mayor compromiso metastásico en las pacientes que concurrieron al sistema de atención pública (Tabla XI).

DISCUSIÓN

Tal como se expresara al inicio de este artículo, las hipótesis que justifiquen diferencias en la sobreexpresión del HER2/neu deben documentarse a fin de permitirnos establecer patrones epidemiológicos y consecuentemente las conductas preventivas que por ello devengan.

La distribución por grupos según la inmunohistoquímica arrojó resultados similares a los observados en el plan nacional para el estudio de la sobreexpresión del HER2,⁷ y en el trabajo sobre las características anatomopatológicas de la SAM/RCM¹¹ (3,42% vs. 13,21% vs. 13,5%), tampoco se hallaron diferencias al analizarlos por subgrupos según su origen de atención, sea hospitalario o de práctica privada, lo que debilita la teoría de que la diferencia sociocultural y económica incida, en cualquiera de sus formas, en la sobreexpresión del HER2.

ILV	HER2+	RH+ HER2-	TN
Sí	49 (32,03%)	93 (10,86%)	44 (33,59%)
No	104 (67,97%)	763 (89,14%)	87 (66,41%)

ILV+: HER2+ vs. RH+/HER2-; p<0,0001. HER2+ vs. TN; p=NS.
HER+/ILV+: HP 38,09 vs. PP 18,18%; p=0,002.

Tabla VII. Invasión linfovascular según expresión HER2 (n=1.140).

HER2+	Hospital público	Práctica privada	p
Grado I	9,52%	5,86%	NS
Grado II	47,61%	43,12%	NS
Grado III	42,86%	51,02%	NS

Tabla VIII. Grado histológico según subgrupo (n=1.140).

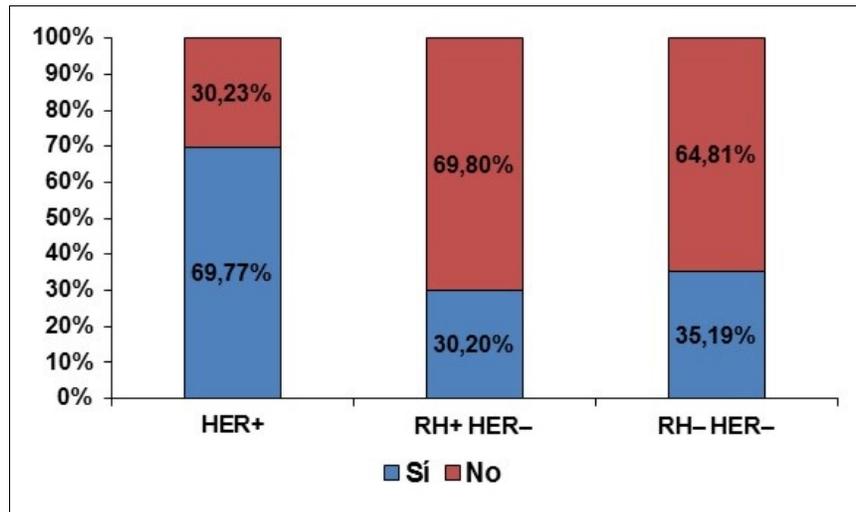


Figura 3. Componente in situ asociado según grupo (n=1.140).
 HER2+ vs. RH+/HER2-; p<0,0001. HER2+ vs. TN; p<0,0001.
 TN vs. RH+/HER2-; p=NS.
 HER2+/CIS asociado: HP 57,14% vs. PP 72,72%; p=NS.

El análisis de los distintos grupos acorde a la mediana etaria, no documentó diferencias estadísticamente significativas (56,24 vs. 59,19 vs. 57,64 años; p=NS) y tampoco al relacionarlo con los datos obtenidos en el análisis de las características epidemiológicas del cáncer de ma-

ma realizado por la Sociedad Argentina de Mastología (57,7 años).¹²

Cuando a las pacientes se las subdividió según la mediana de edad y el sitio de atención (pública - privada), se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cada uno de los

HER2+	Hospital público	Práctica privada	p
T1	41,25%	54,54%	NS
T2	42,85%	22,72%	0,004
T3	9,52%	13,63%	NS
T4	6,36%	9,09%	NS

Tabla IX. HER2+ tamaño tumoral según subgrupo (n=1.140).

N	HER2+	RH+ HER2-	TN
N+	55,82%	30,53%	44,44%
HP	69,10%	46,61%	78,26%
PP	30,00%	20,30%	14,29%
N-	44,18%	69,47%	55,56%
HP	30,09%	53,39%	21,74%
PP	70,00%	79,70%	85,71%

HER+/N+: HP vs. PP (69,10% vs. 30,00%); p<0,0001.

Tabla X. Compromiso ganglionar según subgrupo acorde al estado HER2 (n=1.140).

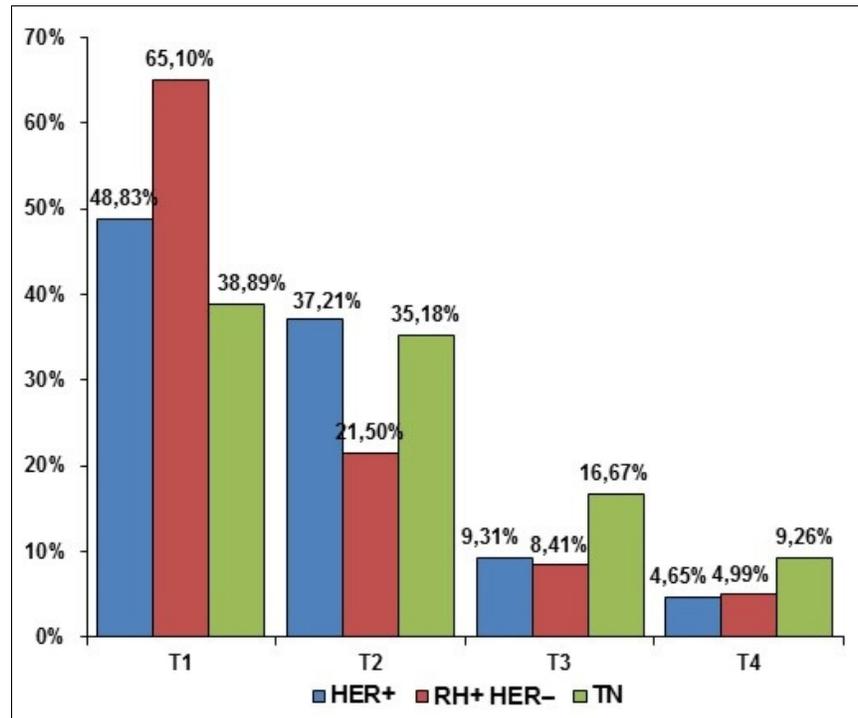


Figura 4. Distribución según el tamaño tumoral y estado del HER2 (n=1.140).

grupos. Con relación a la sobreexpresión del HER2 las pacientes de atención en el sistema público de salud eran 10 años mayores que las del sistema privado (62,24 vs. 52,05 años; $p < 0,0001$). Esta diferencia se podría explicar, entre otros, por el hecho que en el sistema de atención pública un alto porcentaje de las atendidas pertenecen al Programa de Atención Médica Integral (PAMI). En cambio en el ámbito privado las consultas, en general, son realizadas por mujeres de un nivel económico cultural más alto. Quedando claramente establecido que las mujeres de este último subgrupo consultan más tempranamente.

El análisis del tamaño tumoral según los distintos grupos, permite observar que los tumores que sobreexpresan HER2+ confrontados con aquellos que son RH+/HER2- no documentan diferencias estadísticamente significativas. Al evaluar esta variable con aquellos tumores triple negativo se evidencia una diferencia estadística

significativa en favor de ellos respecto a los tumores HER2+ (22,58 mm vs. 36,38 mm; $p = 0,005$). Este hallazgo concuerda con los resultados obtenidos en publicaciones internacionales,¹³⁻¹⁵ lo cual podría estar relacionado a una alta tasa de replicación tumoral de los triple negativo.

Al realizar un subanálisis del tamaño tumoral dentro de cada grupo, según el sitio de atención de las pacientes, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cada uno de ellos. Nuestra teoría es que el grupo de pacientes que realizaron su tratamiento en el sistema de atención pública, efectúa la primera consulta más tardíamente. Esto podría vincularse al hecho que las mujeres de nivel socio cultural económico más bajo realizan controles en salud en forma esporádica.^{16,17}

Con relación al análisis de la expresión de receptores hormonales, en los tumores que sobreexpresan el HER2, encontramos un porcen-

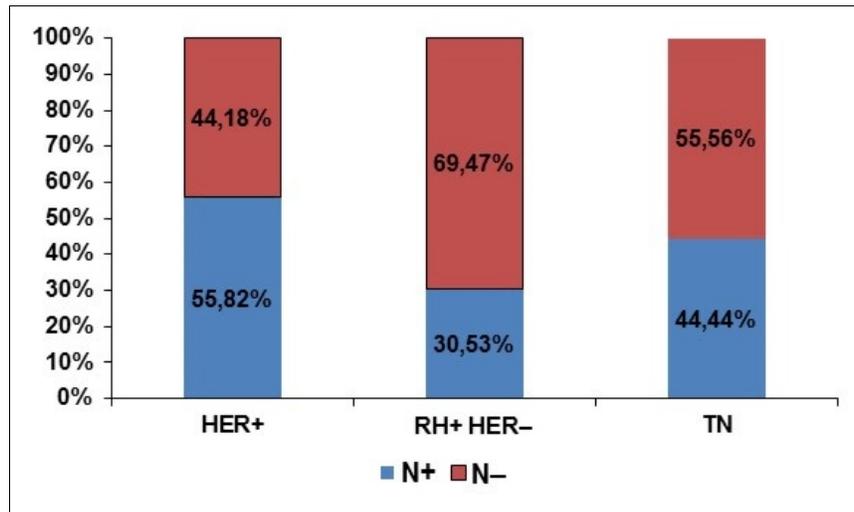


Figura 5. Distribución según compromiso ganglionar y estado del HER2 (n=1.140).

taje mayor (77,12%) comparado con la bibliografía consultada (51,8%; 66,4%),^{18,19} creemos que esto podría deberse a que tomamos como positivos aquellos tumores que expresan el receptor con un valor $\geq 1\%$, mientras que en dichos trabajos el punto de corte fue más alto.^{18,19} Esta afirmación es aún controversial, dado que hay autores que sugieren que dicha situación (valor RH/HER2) no sería vinculante.^{20,21} No siendo significativamente estadístico entre los subgrupos estudiados.

El estudio de variables asociadas HER2/grado histológico coincide con la literatura internacional²² en que los tumores HER2+ y TN tienen un comportamiento biológico tumoral más agresivo (Figura 2). Al evaluar el mencionado grado

tumoral en los tumores HER2+ no se observan diferencias en los distintos subgrupos.

La invasión linfovascular asociada al nivel socio cultural económica sólo evidenció una diferencia significativa en los tumores HER2+. Es probable que la observación encontrada se debe a factores asociados, como son el tamaño tumoral y el grado histológico.

Uno de los datos evaluados fue el componente in situ asociado. Se halla claramente demostrado que los tumores in situ sobreexpresan el HER2 en un grado más alto que los tumores invasores²³, dicha observación obliga a ser cuidadosos a la hora de categorizar la expresión positiva del estudio del HER2. Hecha esta consideración encontramos que el componente in

Metástasis	HER2+		RH+ HER2-		TN	
M+	18 (11,76%)		64 (7,48%)		49 (37,40%)	
M-	135 (88,24%)		792 (92,52%)		82 (62,60%)	
HP (M+ vs. M-)	19,04%	80,96%	19,67%	80,33%	34,78%	65,22%
PP (M+ vs. M-)	5,11%	94,84%	0,87%	99,13%	7,14%	92,85%
HER2+: HP (M+) vs. PP (M+); p=NS. RH+/HER2-: HP (M+) vs. PP (M+); p<0,0001. TN: HP (M+) vs. PP (M+); p=NS.						

Tabla XI. Distribución según compromiso metastásico (n=1.140).

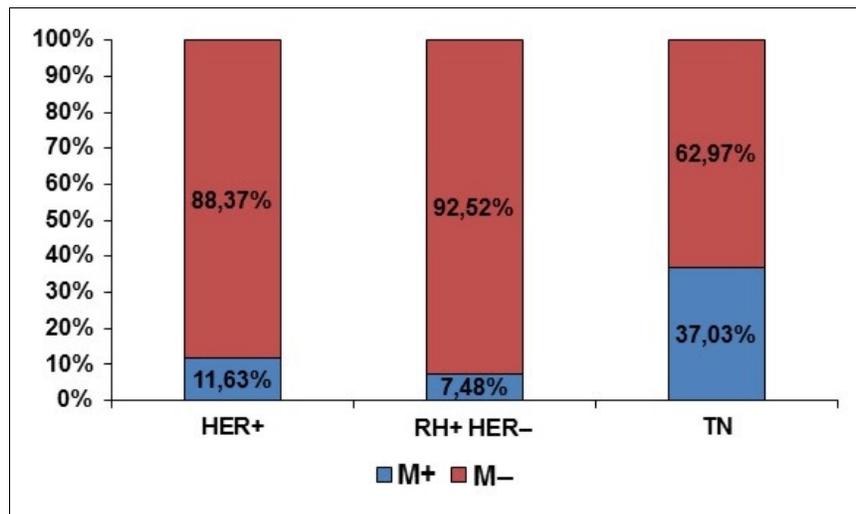


Figura 6. Distribución según compromiso metastásico (n=1.140).
HER2+ vs. RH+/HER2-; p=NS. HER2+ vs. TN; p<0,0001.

situ asociado fue mayor en aquellos tumores que sobreexpresan el HER2, dato de complejo análisis e impreciso valor. No siendo significativamente estadístico entre los subgrupos estudiados.

En la distribución según el tamaño tumoral se puede constatar que los tumores HER+ al compararlos con los otros grupos, presentan menor proporción de tumores T1 en comparación que los RH+ HER- (48,83% vs. 65,10%) pero mayor que los TN (48,83% vs. 38,89%). En el T2 presenta una proporción similar a los TN, pero mayor al compararlos con los RH+ HER- (21,50%). En cuanto a los T3 y T4 mantienen proporciones similares que los RH+ HER- pero menor que los TN. Para facilitar su análisis se ilustra la Figura 4.

Cuando trasladamos los guarismos anteriores a las dos poblaciones sometidas a estudio, no encontramos en ellas valores de significación, excepto en los T2. Resulta poco claro el origen de esta observación, no encontrando razón que justifique que un tumor que evolucione progresivamente, sólo en una etapa pueda diferenciarse según el nivel socioeconómico. A pesar de tener significado estadístico, es probable que la

diferencia hallada obedezca a otras variables no analizadas en este trabajo.

El estudio del compromiso ganglionar según los tumores fueron considerados HER2+, RH+/HER2- y TN, evidenció que aquellos carcinomas TN no presentaban divergencias con el grupo HER2+, pero sí cuando se confrontó los HER2+ versus los RH+/HER2- (55,82% vs. 30,53%; p<0,0001), quedando claramente expresado que quienes padecen tumores HER2+ presentan una mayor probabilidad de extensión ganglionar tumoral. Esta observación merece una consideración especial, habitualmente la literatura considera a los triple negativo como tumores más agresivos y de mayor tamaño tumoral,²⁴ tal como se observara en este artículo. Sin embargo, en nuestro estudio a la hora del análisis del compromiso ganglionar, quienes presentaron mayor metástasis en ellos fueron aquellos tumores que sobreexpresaron el HER2. Si bien éste es un hecho interesante, no cabe duda que el "n" puede estar presentando un sesgo, por lo que debería ratificarse o rectificarse en estudios con un "n" mayor. Siendo significativamente estadístico entre los subgrupos estudiados.

La biodiversidad que presentan los tumores mamarios suele explicar que los tumores más agresivos tienen una recaída más alta, una invasión ganglionar mayor y un frecuente compromiso sistémico. En nuestro trabajo observamos que los tumores HER2+ a pesar de tener mayor invasión ganglionar presentaron un menor compromiso sistémico frente a los tumores TN. Por lo cual esto nos obliga a reflexionar que tal vez, el compromiso ganglionar no sea una variable indicativa en aquellos tumores HER2+ del desarrollo del tumor a distancia. En los tumores HER2+ no encontramos diferencias significativas entre los subgrupos estudiados. Resulta interesante reflexionar acerca del dato encontrado en aquellos tumores que eran RH+/HER2- donde la diferencia significativa fue en favor de aquellas personas del hospital público. Es probable que esta diferencia obedezca a variables no incluidas en este punto en particular. Cabe mencionar la necesidad del entrecruzamiento de variables para valorizar el compromiso sistémico en este tipo tumoral, jugando un rol fundamental el tamaño tumoral, la invasión vascular-linfática y el grado tumoral.

CONCLUSIONES

El estudio del cáncer de mama nos permite observar que a medida que avanzamos en el conocimiento encontramos mayor complejidad no sólo en su etiología, etiopatogenia, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, sino en las variables que puedan asociarse. Hemos llegado al punto donde podríamos afirmar que existen tantos cánceres de mama como mujeres que lo padezcan, conduciéndonos este pensamiento a un tratamiento y pronóstico personalizado. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la incidencia que pudieran tener los factores ambientales, ambiente, a través de mecanismos epigenéticos en la diferenciación tumoral. A pesar de no encontrar datos fidedignos que nos permitan aseverar dicha vinculación, creemos probable que las dife-

rencias socioculturales, es decir alimentos, estilo de vida, etc., entre otros, tengan injerencia directa o indirectamente en la promoción, supresión o diferenciación tumoral. Para ello serán necesarios nuevos estudios que analicen de una manera más focalizada el efecto del ambiente como factor vinculante directa o indirectamente de los tumores mamarios.

REFERENCIAS

1. Globocan 2008 (IARC) section of cancer Information (26/12/2012). World Health Organization.
2. Atlas de mortalidad. Argentina 2007-2011. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud, Argentina.
3. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist* 2004; 9(4): 361-77.
4. Callahan R. Genetic alterations in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13(3): 191-203.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783-92.
6. Caldarella A, Crocetti E, Bianchi S, et al. Female breast cancer status according to ER, PR and HER2 expression: a population based analysis. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 753-758.
7. Cáceres V, Acosta G, Sarancone S, et al. Programa nacional de diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 en pacientes con cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2012; 31(110): 8-22.
8. Yeh IT. Measuring HER-2 in breast cancer: IHC, FISH, or ELISA? *Am J Clin Pathol* 2002; 117 (Suppl 1): S26-S35.
9. Press MF, Bernstein L, Thomas PA. Her-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization. Poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2894-904.
10. Inwald E, Ortmann O, Zeman F, et al. Guideline concordant therapy prolongs survival in HER2-positive breast cancer patients: results from a large population-based cohort of a cancer registry. *Biomed Res Internl* 2014; 137304.

11. Allemand D, Barbera L, Bustos J, Elizalde R, et ál. Características anatomopatológicas y variables asociadas en un estudio sobre 4.436 pacientes del Registro de Cáncer de Mama (RCM) de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM). *Revista Científica de la Federación Latinoamericana de Mastología* 2013 6(3).
12. Elizalde R, Bustos J, Barbera L, et ál. Características epidemiológicas del cáncer de mama en el área metropolitana de Buenos Aires y La Plata: Estudio de una serie de 4.041 casos del Registro de Cáncer de Mama (RCM). *Rev Arg Mastol* 2013; 32(116): 253-268.
13. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic Markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25-32.
14. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, et al. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. *Cancer* 2000; 88: 804-813.
15. Carter CL, Allen C, Henderson DE. Relation of tumour size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
16. Rezende MC, Koch HA, Figueiredo JA, Thuler LC. Factors leading to delay in obtaining definitive diagnosis of suspicious lesions for breast cancer in a dedicated health unit in Rio de Janeiro. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009; 31: 75-81.
17. Truffelli DC, Miranda VC, Santos MB, et al. Analysis of delays in diagnosis and treatment of breast cancer patients at a public hospital. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54: 72-76.
18. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(2): 142-53.
19. Huang H, Neven P, Drijkoningen M, et al. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol* 2005; 58: 611-616.
20. Vaz-Luis I, Winer EP, Lin NU. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: does estrogen receptor status define two distinct subtypes? *Ann Oncol* 2013; 24: 283-291.
21. Pritchard K, Gelmon K, Rayson D, et al. Endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer after progression or recurrence on non-steroidal aromatase inhibitor therapy: a Canadian consensus statement. *Curr Oncol* 2013; 20: 48-61.
22. González Niño L, Ávila Garavito A, Echeverri Jaramillo C, et ál. Cáncer de mama: HER2/neu, métodos diagnósticos y consideraciones clínicas. *HER2/neu and Breast Cancer: Diagnosis and Clinical Issues. Rev Colomb Cancerol* 2007; 11(1): 40-57.
23. Clark G, McGuire W. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 944-948.
24. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(2): 142-53.

DEBATE

Dr. Elizalde: Hoy se habla claramente del ambioma y cómo de alguna manera incide en la expresión tumoral. Todo este ambioma no es otra cosa que la epigenética y en la epigenética es muy difícil encontrar cuáles son los puntos. Nosotros buscamos, que en lo sociocultural que estaba vinculado a la alimentación, al estilo de vida, podría tener alguna diferencia; definitivamente no. Las diferencias que están son también socioculturales pero no vinculadas al estilo de vida, sino a que son mujeres más grandes las que consultan en el hospital que en la consulta privada, o porque llegan más tarde al diagnóstico por las iniquidades que puede presentar el sistema público frente al sistema privado. Creo que abre la puerta o por lo menos nos abre la mente a buscar algún dato que nos pueda decir, que la alimentación específicamente o el estilo de vida, tiene injerencia en el subtipo tumoral. Como les dije la vez pasada, estoy convencido que el cáncer de mama va a terminar siendo una enfermedad huérfana porque va a terminar siendo una enfermedad rara, va a haber tantos cánceres de mama como pacientes lo padezcan. Esto es cada vez más una realidad. En este desguace molecular que estamos haciendo del cáncer de mama, cada vez encontramos subtipos diferentes, formas distintas o camino de alternativas, que en unas pacientes se presentan y en otras no. Hasta ahora lo que hemos hecho, como buenos humanos que somos, es tratar de calificar y meter dentro de un esquema para po-

der entender, pero la realidad pareciera ser que, es tan absolutamente diverso, que cada cáncer es distinto al otro, incluso un mismo cáncer en una misma paciente es distinto si es un primitivo o si es una metástasis. Incluso dentro de un mismo primitivo es diferente el área donde lo estudiamos; por lo cual, nos encontramos frente a una enfermedad cada vez más compleja, más difícil de entender y a pesar de que avanzamos en el conocimiento de cómo va evolucionando, cómo se va desarrollando, no pareciera que todavía veamos la luz, o por lo menos a mí me parece, que todavía no alcanzamos a ver la luz en el final del camino. Creo que queda mucho por hacer, mucho por andar, para encontrar si es que lo llegamos a encontrar, cuáles son los mecanismos que nos pueden ayudar a prevenir, a mejorar, a curar a aquellas pacientes que tienen cáncer de mama.

Dr. Cassab: Hay siete participantes conectados en el interior y uno hace una pregunta sobre si tienen datos de diferencia de supervivencia comparando los datos de triple negativo y el grupo HER2+.

Dra. Avegno: Sí; lo único que no lo analizamos porque las pacientes desde el momento

que fueron, se implementó el estudio del HER+ y no se instauró el tratamiento. Fue posterior el inicio al tratamiento con el HER+ y nuestras pacientes del sistema público no todas accedieron al tratamiento con el trastuzumab. Por eso no comparamos distintas poblaciones, porque las pacientes de atención privada, desde que se implementó el tratamiento, todas realizaron tratamiento con trastuzumab, en cambio aquellas del sistema público no todas. Entonces, no se podía comparar debido a que el tratamiento era distinto, y tampoco compararlas con las triple negativo porque si el grupo HER+ no todas realizaron el tratamiento, no tenía para compararlo hoy en día.

Dr. Elizalde: Hablo una vez más de las inequidades. Las pacientes de la consulta privada, por la cobertura, tienen la posibilidad de tener la droga a mano, mientras que en el hospital, las de PAMI no tanto. Las que usan el Banco Nacional de Drogas, muchas veces trastuzumab no está al alcance de la mano o se da más tardíamente, con lo cual hace incomparable la supervivencia. Si esa es la pregunta, algunas fueron tratadas en el sistema público. En privado, todas son tratadas, como nos sucede a todos.