

Prevalencia de los subtipos de cáncer de mama según la clasificación inmunohistoquímica y su relación con las características clínico-patológicas en una clínica privada de la ciudad de Córdoba

*Yanina Ferreyra,**

*Gisela Accastello,** Florencia*

Bocco, Mariana Roggero,**

*Roberto Claria**

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea. La clasificación histopatológica ha tenido una limitada utilidad clínica debido a su pobre e insuficiente valor pronóstico y predictivo. Un esquema de clasificación basado en la caracterización inmunohistoquímica mediante la expresión de receptores hormonales, sobreexpresión del HER2 neu y la amplificación de factor de proliferación Ki67 se correlaciona mucho más con los resultados clínicos, por su alto valor predictivo y pronóstico.

Objetivo

El objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia de los distintos subtipos inmunohistoquímicos de CM y su relación con las características clínico-patológicas en pacientes de una clínica privada de la ciudad de Córdoba.

Material y método

Se trata de un estudio observacional descriptivo y analítico retrospectivo de corte transversal.

Trabajo presentado en el marco del Curso Bienal para acreditación en Mastología, Sociedad Argentina de Mastología. Tutor: Isabela Frahm

* Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba, Ciudad de Córdoba

** Hospital Municipal de Colon, Buenos Aires.

Correo electrónico de contacto:
yaniteveo03@hotmail.com

Cumplieron con los criterios de inclusión 174 pacientes con cáncer de mama invasor que acudieron al Servicio de Oncología entre 2010 y 2015.

Los 5 subtipos analizados fueron definidos sobre la base de la expresión de los distintos marcadores: *Luminal A*: RE+ y/o RP+ HER2- Ki67<14%; *Luminal B*: RE+ y/o RP+ O- HER2- Ki>14%; *Luminal B Her2*: RE+ RP+ O- HER2+ y Ki >14%; *HER2*: RE y RP- HER2+; y *Triple Negativo*: RE y RP- HER2-.

Las variables que se relacionaron fueron: edad, compromiso ganglionar, estadio al momento del diagnóstico, grado histológico y nuclear.

Resultados

Los subtipos luminales se correlacionaron con estadios iniciales al momento del diagnóstico, bajo grado nuclear e histológico ($p<0,01$), aunque el subtipo B se presenta con mayor afectación axilar. Los subtipos no luminales se relacionaron con un mayor grado histológico y nuclear ($p<0,01$), estadios más avanzados y mayor compromiso axilar, con afectación de pacientes más jóvenes en el caso de los Triple Negativos en comparación con los luminales.

Palabras clave

Cáncer de mama. Subtipos inmunohistoquímicos. Características clínico-patológicas.

SUMMARY

Introduction

Breast cancer is a heterogeneous disease. Histopathological classification has had limited clinical utility due to its poor and insufficient prognostic and predictive value. A classification scheme based on immunohistochemical characterization through expression of hormone receptors, overexpression of HER2 neu and amplification of proliferation factor Ki67 correlates much more with clinical results, due to its high predictive and prognostic value.

Objective

To know the prevalence of the different immunohistochemical subtypes of breast cancer and its relation with the clinicopathological characteristics of a private clinic in the city of Córdoba.

Materials and method

It is a descriptive observational study and retrospective analytical cross-sectional study.

The inclusion criteria included 174 patients with invasive breast cancer who attended the Oncology Service between 2010 and 2015.

The 5 subtypes analyzed were defined based on the expression of the different markers:

Luminal A: RE+ and/or RP+ HER2- Ki67<14%; *Luminal B*: RE+ and/or RP+ or - HER2- Ki>14%; *Luminal B Her2*: RE+ RP+ or- HER2+ y Ki >14%; *HER2*: RE and RP- HER2+; and *Triple negative*: RE and RP- HER2-.

The variables that were related were: age, ganglionic commitment, stage at the time of diagnosis, histological and nuclear grade.

Results

The luminal subtypes correlated with initial stages at the time of diagnosis, under nuclear and histological grade ($p<0,01$), although subtype B with greater axillary involvement. The non-luminal subtypes were associated with a higher histological and nuclear grade ($p<0,01$), more advanced stages and greater axillary involvement, with involvement of younger patients in the case of Triple Negative compared with luminal.

Key words

Breast cancer. Immunohistochemical subtypes. Clinicopathological characteristics.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente en mujeres en todo el mundo, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Si bien aumentaron las estrategias de detección precoz, su incidencia se ha incrementado en todo el mundo debido a la mayor esperanza de vida, al crecimiento de la urbanización y a la adopción de modos de vida occidentales.¹

En Argentina, la tasa de incidencia de CM durante el año 2012 fue de 71/100.000 mujeres con una tasa de mortalidad de 18/100.000. Según las tasas provinciales de mortalidad por CM, Córdoba ocupa el cuarto lugar.²

Esta patología comprende un grupo de tumores con características clínicas y comportamientos biológicos muy diversos. Tradicionalmente, a estos tumores se los dividió según sus características histológicas, mostrando –de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)– más de 50 subtipos que no representan su comportamiento biológico, ni permiten identificar los pacientes que presentarán mejor respuesta y beneficio a los diferentes tratamientos existentes.³

El conocimiento del proyecto del genoma humano y el desarrollo de alta tecnología con respecto a los microarrays del ADN permitieron conocer el perfil molecular del cáncer.⁴ Perou y col. fueron los pioneros en mostrar la clasificación molecular inicial del CM.⁵ Siguió en el estudio de los diferentes subtipos Cheang y col. en 2009⁶⁻⁷ y Nielsen y col.⁸ Actualmente, debido a las nuevas recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), del College of American Pathologist (CAP) y de St Gallen 2015,⁹ se han modificado algunos puntos de corte, quedando conformada la siguiente clasificación:¹⁰

- 1) *Luminal A*: Receptor de Estrógeno (RE) y Receptor de Progesterona (RP) positivos, siendo el porcentaje de este último mayor o igual al 20%, HER2 negativo y Ki-67 menor al 20%
- 2) *Luminal B*: RE positivo, HER2 negativo y al menos uno de los siguientes:
 - Ki 67 mayor o igual al 20%
 - RP menor al 20%
- 3) *Luminal B HER2 positivo*: RE positivo, cualquier valor del RP, HER2+++ y cualquier valor de Ki 67
- 4) *HER2 sobreexpresado*: RE y RP negativos, HER2+++ y cualquier Ki 67
- 5) *Triple Negativo (TN)*: RE y RP negativos, HER2 negativo y cualquier valor de KI 67

OBJETIVO

Determinar la prevalencia de los subtipos moleculares de cáncer de mama según los marcadores inmunohistoquímicos y analizar su relación con las características clínico-patológicas de cada uno de ellos, en una institución privada de tercer nivel: la Clínica Universitaria Reina Fabiola de la Provincia de Córdoba, Argentina.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Observacional descriptivo y analítico, de corte transversal.

La población estará constituida por pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron al Servicio de Oncología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola entre enero del año 2010 y diciembre del año 2015.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todas aquellas pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama invasor, ya sea por biopsia estereotáxica o guiada por ultrasonido, intraoperatoria o diferida.

Se excluyeron aquellas pacientes que carecen de marcadores inmunohistoquímicos o que presenten una historia clínica incompleta.

Además, son criterios de exclusión: cáncer bilateral, Carcinoma *in situ* y que el motivo de consulta haya sido provocado por un secundarismo del CM primario.

Se evaluaron en forma retrospectiva los datos obtenidos a partir de historias clínicas. Para este trabajo, se optó por las recomendaciones de la ASCO, CAP y St. Gallen 2015 que resultan las más actuales y adicionan el valor del índice de proliferación celular proporcionado por el antígeno Ki-67.¹¹⁻¹² En nuestro medio de trabajo –teniendo en cuenta los años que incluimos– se utilizó como punto de corte del Ki67 el 14%. Se establecieron cinco subtipos:

- 1) *Luminal A*: RE y RP+ (mayor o igual al 20%), HER2- y Ki67 < 0 = 14%
- 2) *Luminal B*: RE+, HER2- y al menos uno de los siguientes: Ki 67 > 14% y/o RP < 20%
- 3) *Luminal B HER2 positivo*: RE+, cualquier valor del RP, HER2+++ , cualquier Ki 67
- 4) *HER2 sobreexpresado*: RE y RP-, HER2+++ , cualquier Ki 67
- 5) *Triple Negativo*: RE, RP y HER2 negativos, cualquier Ki 67

Receptor de estrógeno positivo se considera a la presencia de más del 1% de los núcleos marcados. En el marcador de membrana HER2, su positividad es +++ (marcación de membrana completa e intensa en más del 10% de las células), O o + se considera negativo y ++ dudoso con necesidad de amplificar con análisis de hibridación fluorescente *in situ* (FISH).¹¹⁻¹²

VARIABLES A ANALIZAR

Para cada subtipo molecular, se analizaron las siguientes variables:

- Edad
- Antecedentes familiares de CM: (se consideró a familiares de primer grado) positivo *versus* negativo.
- Tabaquismo: positivo *versus* negativo
- Motivo de consulta. Se agruparon los diferentes motivos de consulta en dos grandes grupos: dentro de la categoría *clínico*, todas aquellas pacientes que hayan consultado por nódulo palpable, telorrea o mastalgia; dentro del grupo *imagenológico*, todas aquellas en cuyo control mamográfico o ecográfico se haya detectado una lesión sospechosa sin expresión clínica.
- Compromiso de los ganglios axilares: positivo (afectación de 1 o más ganglios) *versus* negativo
- Estadío (TNM) según la clasificación de la OMS al momento del diagnóstico: Estadío I, II, III y IV. Se excluyó Estadío O debido a que agrupa los cánceres *in situ* que son criterio de exclusión del trabajo.
- Grado histológico (GH): I, II y III
- Grado nuclear (GN): I, II y III.

Para estas dos últimas variables mencionadas se debe considerar que los patólogos usan con más frecuencia el sistema de gradación *Nottingham* (llamado también modificación de *Elston-Ellis* del sistema de gradación de *Scarff-Bloom-Richardson*) para CM.¹³ Este sistema asigna un score a los tumores basándose en las siguientes variables: A) Formación tubular: qué cantidad del tejido del tumor tiene estructuras normales de conductos de la mama; y B) Grado nuclear: una evaluación del tamaño y forma del núcleo en las células tumorales. Según la puntuación obtenida, es la gradación final.

- Tipo histológico: se agrupó la diversidad de tipos histológicos en dos grupos: *NST (non specific type)*, que involucra el tipo más frecuente de tumor que es el ductal, tipo lobulillar; y tipo específico, que incluye el resto de tumores, como el medular, mucinoso, papilar, cribiforme, etcétera.
- Cirugía practicada: se dividieron los diferentes procedimientos quirúrgicos en dos categorías: *cirugía radical*, que incluyó mastectomía; y *cirugía conservadora*, que involucró la cuadrantectomía.

Para la prueba analítica se dividió a la población en dos grandes grupos: pacientes que presentaron cáncer de mama con inmunohistoquímica (IHO) de receptores hormonales positivos (es decir, Luminal A, Luminal B, Luminal B/HER2) *versus* receptores hormonales negativos (es decir, HER2 y Triple Negativo), comparando las variables antes mencionadas.

Análisis estadístico

La prevalencia de los subtipos moleculares de CM según los marcadores inmunohistoquímicos se consignó como N (%). Los datos generales de la muestra de pacientes se analizaron con estadística descriptiva. La asociación de estas variables con el subtipo molecular y la comparación analítica de los CM receptores hormonales positivos *versus* receptores hormonales negativos se analizó mediante el test Chi Cuadrado, T-Student o Mann Whitney, según correspondiera para variable categórica o continua respectivamente.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico INFOSTAT[®].

RESULTADOS

Características demográficas y clínico-patológicas

De un total de 239 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, cumplieron los criterios de inclusión 174 pacientes. El 98% de los pacientes fueron mujeres, la media (\pm desviación estándar) de edad fue de 54,18 (13) años. En el 64% de todos los casos se llegó al diagnóstico por la clínica y en un 34% mediante métodos imagenológicos complementarios, ya sea mamografía como ecografía; en un reducido porcentaje (1,15%) el diagnóstico fue incidental.

El 40% de los pacientes tenían antecedentes heredo-familiares de CM y solo el 6% antecedente personal de CM.

Dentro de los antecedentes tóxicos, el tabaquismo estaba presente en el 25% de los pacientes.

La distribución de frecuencia entre mama derecha e izquierda no resultó dispar: 45% y 55% respectivamente ($p=0,15$).

En el 98% de las pacientes se realizó tratamiento quirúrgico, siendo conservador en la mayoría de los casos (68%). En el 97% la cirugía resultó suficiente, es decir con márgenes libres, sin necesidad de ampliar los mismos.

El tipo histológico más frecuente fue el tipo no específico (80%), seguido por el Carcinoma Lobulillar Infiltrante (15%) y solo el 5% de algún subtipo

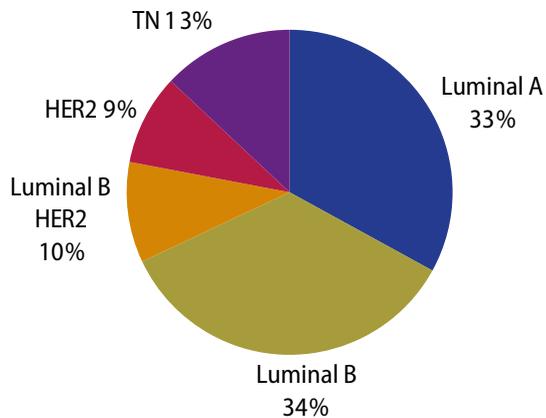
específico. El grado nuclear e histológico de mayor frecuencia fue el II (64%), seguido del III (33%).

La mayoría de los casos fueron clasificados dentro del Estadio I (46.5%), seguido por Estadio II (33%), Estadio III (15.5%) y Estadio IV (5%).

En un 41% de los casos hubo compromiso ganglionar axilar (o sea compromiso de 1 o más ganglios).

Características demográficas y clínicas de los pacientes de acuerdo con la marcación inmunohistoquímica

Gráfico 1. Subtipo tumoral de acuerdo con la marcación inmunohistoquímica



El Gráfico 1 muestra la distribución de los diferentes subtipos tumorales de acuerdo con la clasificación inmunohistoquímica. Como se observa, los subtipos más frecuentes fueron el Luminal B (34%) y el Luminal A (33%).

Luminal A

La edad media fue de 56,0 (DS=12,3) años.

En el 59% de los casos se arribó al diagnóstico por la clínica y en el 41% por imágenes.

En el 72% de los casos el tipo histológico fue el no específico, el 21% fue Carcinoma Lobulillar Infiltrante y el 7% algún tipo histopatológico específico.

En el 28% de los casos el compromiso axilar resultó positivo, o sea hubo afectación de 1 o más ganglios. (Gráfico 2)

La mayoría se detectó en Estadio I (62%), seguido por el Estadio II (22%), Estadio III (12%) y Estadio IV (3%).

Luminal B

La edad media fue de 53,9 (DS=12,6) años.

En el 60% de los casos se arribó al diagnóstico por la clínica, en el 38% por imágenes y en el 2% fue incidental.

En el 82% de los casos el tipo histológico fue el no específico, un 17% correspondió a Carcinoma Lobulillar Infiltrante y el 2% a algún tipo histopatológico específico.

En el 48% de los casos el compromiso axilar resultó positivo con afectación de 1 o más ganglios. (Gráfico 2)

La mayoría se detectó en Estadio I (42%), seguido por el Estadio II (40%), el Estadio III (15%) y el Estadio IV (3%).

Luminal B HER2 positivo

La edad media fue de 54,4 (DS=12,0) años.

En el 78% de los casos se arribó al diagnóstico por la clínica y en el 22% por imágenes. En el 78% de los casos el tipo histológico fue el no específico, 5% Carcinoma Lobulillar Infiltrante y en el 17% algún tipo histopatológico específico.

El compromiso axilar resultó positivo en el 56% de los casos, con compromiso de 1 o más ganglios. (Gráfico 2)

La mayoría se detectó en Estadio II (33%), seguido por el Estadio I (28%) junto al Estadio III (28%) y por el Estadio IV (11%).

HER2 positivo

La edad media fue de 58,6 (DS=13,1) años.

En el 73% de los casos se arribó al diagnóstico por la clínica y en el 27% imagenológicamente.

En el 87% de los casos el tipo histológico fue el no específico, el 13% fue Carcinoma Lobulillar Infiltrante y no hubo ninguno con tipo histopatológico específico.

En el 53% de los casos el compromiso axilar resultó positivo, con compromiso de 1 o más ganglios. (Gráfico 2)

La mayoría se detectó en Estadio I (40%), seguido por el Estadio II (27%), el Estadio III (20%) y el Estadio IV (13%).

Triple Negativo

La edad media fue de 46,8 (DS=14,3) años.

En el 74% de los casos se arribó al diagnóstico por la clínica, en el 22% por imágenes y en el 4% como hallazgo incidental.

En el 91% de los casos el tipo histológico fue el no específico, el 4% Carcinoma Lobulillar Infiltrante y el 4% presentó algún tipo histopatológico específico.

En el 39% de los casos el compromiso axilar resultó positivo, con compromiso de 1 o más ganglios. (Gráfico 2)

La mayoría se detectó en Estadio II (43%), seguido por el Estadio I (39%), el Estadio III (13%) y el Estadio IV (4%).

Gráfico 2. Compromiso ganglionar axilar para cada subtipo tumoral

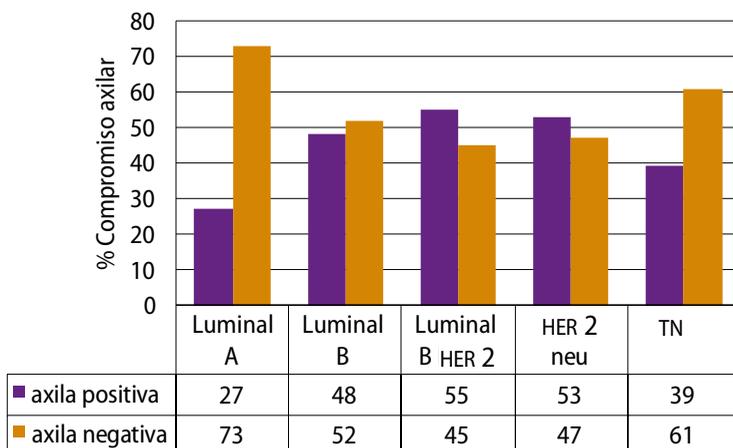


Tabla I. Características clínico-patológicas de cada subtipo tumoral según la marcación inmunohistoquímica

Variable	LA	LB	LBHER2	HER2	TN	Valor p
N (%) o media (Ds)	58 (33)	60 (34)	18 (10)	15 (9)	23 (13)	
Edad (años)	56,07	53,98	54,44	58,60	46,87	0,03
Motivo de consulta:						0,44
• Clínico	34 (59)	36 (60)	14 (78)	11 (73)	17 (74)	
• Imagenológico	24 (41)	23 (38)	4 (22)	4 (27)	5 (22)	
• Incidental	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	
Antecedentes heredo-familiares						0,23
• Positivos	20 (34)	25 (42)	10 (56)	8 (53)	6 (26)	
• Negativos	38 (66)	35 (58)	8 (44)	7 (47)	17 (74)	
Antecedente personal de CM						0,86
• Positivo	4 (7)	4 (7)	1 (6)	0 (0)	2 (9)	
• Negativo	54 (93)	56 (93)	17 (94)	15 (100)	21 (91)	
Tabaquismo						0,059
• Positivo	11 (19)	16 (27)	9 (50)	4 (27)	3 (13)	
• Negativo	47 (81)	44 (73)	9 (50)	11 (73)	20 (87)	
Tratamiento						0,79
• Quirúrgico conservador	41 (71)	42 (70)	11 (61)	8 (53)	16 (70)	
• Quirúrgico radical	16 (27)	17 (28)	7 (39)	6 (40)	7 (40)	
• No quirúrgico	1 (2)	1 (2)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	
Clasificación histológica						0,13
• NST	42 (72)	49 (82)	14 (78)	13 (87)	21 (91)	
• CLI	12 (21)	10 (17)	1 (6)	2 (13)	1 (4)	
• Específico	4 (7)	1 (2)	3 (17)	0 (0)	1 (4)	
Grado nuclear e histológico						<0,01
• I	5 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
• II	42 (72)	40 (67)	14 (78)	7 (47)	8 (35)	
• III	11 (19)	20 (33)	4 (22)	8 (53)	15 (65)	
Compromiso axilar						0,085
• Sí	16 (28)	29 (48)	10 (56)	8 (53)	9 (39)	
• No	42 (72)	31 (52)	8 (44)	7 (47)	14 (61)	

Nota: LA: Luminal A; LB: Luminal B; LBHER2: Luminal B HER; HER2: HER2 positivo; TN: Triple Negativo; NST: *non specific type*; CLI: Carcinoma Lobulillar Inespecífico.

En nuestro análisis, hubo una asociación positiva entre los tumores Luminales A y el grado nuclear e histológico I y una asociación negativa entre el mismo y un grado nuclear e histológico III. Asimismo, se observó una asociación positiva de los tumores Triples Negativos con un grado nuclear e histológico III y negativa con un grado nuclear e histológico II ($p < 0,01$). Los tumores TN se presentaron a edades más tempranas (46,87 años) en comparación con el resto de los subtipos tumorales ($p = 0,03$). No se observaron diferencias en la frecuencia de hábito tabáquico, en los antecedentes heredo-familiares y personales de CM, en el motivo de consulta, en el tratamiento, en la clasificación histológica y en compromiso axilar en los diferentes subtipos tumorales (Tabla I).

Características clínico-patológicas de los tumores de mama de acuerdo con los receptores hormonales

El análisis comparativo entre los tumores receptores hormonales positivos *versus* aquellos receptores hormonales negativos se muestra en la Tabla II.

No se observaron diferencias en la frecuencia del hábito tabáquico, los antecedentes heredo-familiares y personales de CM, el motivo de consulta, el tratamiento, la clasificación histológica, el compromiso axilar y el grado histológico entre los tumores receptores positivos y negativos.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó que el tipo inmunohistoquímico de CM más frecuente fue el Luminal (77%). El subtipo Luminal A se asocia con mayor frecuencia a un grado nuclear e histológico I, mientras que los Triple Negativos se asocian a un grado nuclear e histológico III. Los tumores Triple Negativos se presentaron, además, a edades más tempranas.

Tabla II. Características clínico-patológicas entre tumores receptores hormonales positivos versus receptores hormonales negativos

Variable	Receptor hormonal positivo	Receptor hormonal negativo	Valor p
N (%)	136 (78)	38 (22)	
Edad (años)	54,93	51,50	0,15
Antecedentes Heredo-familiares			0,68
• Positivos	55 (40)	14 (37)	
• Negativos	81 (60)	24 (63)	
Antecedente personal de CM			0,76
• Positivo	9 (7)	2 (5)	
• Negativo	127 (93)	36 (95)	
Tabaquismo			0,3
• Positivo	36 (26)	7 (18)	
• Negativo	100 (74)	31 (82)	
Tratamiento			0,73
• Quirúrgico conservador	94 (69)	24 (63)	
• Quirúrgico radical	40 (29)	13 (34)	
• No quirúrgico	2 (1)	1 (3)	
Clasificación histológica			0,24
• NST	105 (77)	34 (89)	
• CLI	23 (17)	3 (8)	
• Específico	8 (6)	1 (3)	
Compromiso axilar			0,63
• Positivo	55 (40)	17 (45)	
• Negativo	81 (60)	21 (55)	
Estadio			0,68
• I	66 (49)	15 (39)	
• II	43 (32)	14 (37)	
• III	21 (15)	6 (16)	
• IV	6 (4)	3 (8)	

Nota: NST: *non specific type*; CLI: Carcinoma Lobulillar Inespecífico.

nas. Por su parte, la presencia de receptores hormonales no parece influir en las características clínicas, histológicas, en el estadio ni en el tratamiento quirúrgico utilizado.

El predominio de carcinoma luminal coincide con un metaanálisis realizado por Blows y col.¹³ En el mismo se incluyeron 10.159 casos de carcinoma de mama procedentes de doce estudios diferentes. El 78% del total de 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 alemán en el que se incluyeron 4.344 pacientes. En este estudio se encontraron los siguientes porcentajes: Luminal A 48%, Luminal B 25%, HER2 18% y Triple Negativo 9%.¹⁴ Se objetiva una diferencia en la frecuencia de cada subtipo, pero vale aclarar que en el último estudio no se incluyó el subtipo HER2 para diferenciar el grupo Luminal B y el punto de corte del Ki-67 fue 15%. Ye-huan Liu y col.,¹⁵ en su estudio de 929 pacientes, reportó 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 una frecuencia llamativamente alta de los subtipos con receptores hormonales negativos.

Un trabajo español,¹⁶ en el que estudiaron 272 casos de cáncer de mama, mostró el predominio del Luminal A (62,5%), seguido por el Luminal B (18%), HER2 (9,9%), carcinomas tipo basal (8,4%) y fenotipo normal (1,4%). Es importante recalcar que los criterios de clasificación difieren de los utilizados en nuestro trabajo: para definir Luminal A consideraron RE+, RP+/-, HER2-; para el Luminal B RE+, RP+/-, HER2+; para el subtipo HER2 RE-, RP-, HER2+; y dentro de los Triple Negativos hicieron una distinción entre basal y normal según la presencia o ausencia de sobreexpresión de citoqueratinas y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Producto de esta disparidad en la clasificación, resulta difícil comparar cada uno de los subtipos en particular, pero sí se establece una similitud a considerar si dividimos la población en dos grandes grupos: receptores hormonales positivos versus negativos.

Igualmente, en una revisión de la literatura inglesa, Tang y col.¹⁷ mostraron una distribución de frecuencia de subtipos de CM que se asemeja a nuestro trabajo: Luminal A alrededor del 30-40% de todos los cánceres de mama, Luminal B 20-30%, HER2 12-20%, de los cuales alrededor de la mitad es Luminal B HER2; el subtipo Triple Negativo se presentó en alrededor del 15% de los casos. La media de edad de los pacientes en estudio fue de 54,18 (DS=13) años, con un rango desde los 27 a 83 años. Para el subtipo Luminal A la media de edad fue de 56 (DS=12,3) años mientras que para el subtipo Triple Negativo fue de 46,8 (DS=14,3) años, con una asociación positiva ($p=0,03$).

En el trabajo español citado anteriormente la media de edad fue de algunos años más –59,8 años– y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de edad de los pacientes entre los diferentes subtipos.¹⁶

El trabajo alemán¹⁴ mostró una edad media de 62 años, siendo los pacientes con subtipo Luminal A de mayor edad mientras que las pacientes con subtipo HER2 y Triple Negativo mostraban tendencia a ser más jóvenes. El trabajo de Liu Ye-Huan y col.¹⁵ muestra una media de edad similar a la de nuestro trabajo (52 años, con un rango de 25-90), aunque no existe diferencia significativa entre los subtipos Luminal A y Triple Negativo. Es más, en ambos casos la media de edad es de 52 años.

En concordancia con nuestra investigación, la revisión de literatura en California concluye que los pacientes con cáncer tipo Triple Negativo usualmente son más jóvenes.¹⁸

Los tumores Luminal A presentaron un compromiso axilar solo en el 28% de los casos; la gran mayoría se diagnosticó en Estadio I (62%) y solo un 3% en Estadio IV, mientras que el Luminal B mostró compromiso axilar en el 48%, presentándose en Estadio I en un 42%, en Estadio II en un 40% y en Estadio IV en el 3%. Los datos observados coinciden con la bibliografía consultada. Arrechea Yrigoyen y col.¹⁶ afirman que un porcentaje alto de los carcinomas luminales tanto A como B muestra de forma significativa características favorables, como ganglios axilares negativos y estadios precoces en el momento del diagnóstico. Es sabido –y se debe tener en cuenta– que la estadificación no siempre traduce el compromiso axilar, ya que la misma depende además del tamaño tumoral y la presencia de metástasis a distancia.

En comparación con lo anterior, se observó que los CM receptores hormonales negativos, como el subtipo HER2 y TN, presentaron las siguientes características: compromiso axilar del subtipo HER2 del 53%, diagnóstico en Estadio I en el 40% de los casos y en Estadio IV en el 13%. El subtipo TN presentó compromiso axilar en solo el 39% de los casos. Según el estudio

de Arrechea Yrigoyen y col.,¹⁶ los tumores TN presentan mayor afectación ganglionar (55%) que los de tipo Luminal y HER2. En contraposición, diversos autores señalan que los CM TN no guardan relación con la invasión ganglionar axilar: Spitale y col.¹⁹ mostraron ausencia de afectación ganglionar axilar en el 58%, Bauer y col.²⁰ constataron esa ausencia en el 59% y Liu y col.¹⁵ en el 54%.

Nuestro estudio coincidió con el trabajo español¹⁶ en que los tumores de subtipo TN son fundamentalmente indiferenciados (grado nuclear e histológico III).

CONCLUSIONES

En nuestro análisis, los CM no luminales presentaron características clínico-patológicas más desfavorables (mayor grado nuclear, compromiso ganglionar y en el caso de los TN afectación a edades más tempranas con una media de 46 años en comparación con la media de la muestra –que es de 54 años–), mientras que los de tipo luminal manifiestan características menos desfavorables. Como se señaló, no se observaron diferencias en la frecuencia de hábito tabáquico, antecedentes heredo-familiares y personales de CM, motivo de consulta y tratamiento quirúrgico en los diferentes subtipos tumorales.

Por lo tanto, concluimos en remarcar la importancia actual de la clasificación del CM según parámetros inmunohistoquímicos, que nos permite una mejor caracterización del mismo, mejorando el enfoque terapéutico y logrando, así, individualizar el tratamiento de cada paciente. Siguiendo esta línea de lograr un tratamiento cada vez más individualizado, el advenimiento de las plataformas genómicas como *Oncotype* o *MammaPrint*, han demostrado un porcentaje no poco significativo de discordancia con las técnicas de IHO, del 3 al 23%; pero hoy en día, en nuestro medio y práctica diaria, la utilización de estas plataformas tiene sus limitaciones, al no estar al alcance en todos los ámbitos de salud. Es por ello que seguimos utilizando la IHO clásica, actualmente herramienta imprescindible en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de pacientes con CM.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control. Organización Mundial de la Salud, 2017. [En línea]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index_1.html>. Fecha de acceso; 04/ 11/2017.
2. SIVER/INC. Ministerio de Salud de la Nación, sobre la base de registros de mortalidad de la DEIS-Argentina, 2014.
3. Lakhani SR., Ellis IO. Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. Chapter 1: Tumours of the breast. Editado por Fattaneh A. Travassoll y Peter Devile. World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the breast and female genital organs, cuarta edición, 2003, 1, 9-104. En: <<https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/patgen/bb4/BB4.pdf>>. 2003; 1: 9-104.
4. Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2463-72.
5. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747-52.
6. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736-50.
7. Stathopoulos GP, Malamos NA, Markopoulos C, Polychronis A, Armakolas A, Rigatos S, Yannopoulou A, Kaparelou M, Antoniou P. The role of Ki-67 in the proliferation and prognosis of breast cancer molecular classification subtypes. *Anticancer Drugs* 2014; 25: 950-7.
8. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-74.
9. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G., Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC, American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134: 48-72.
10. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete MT, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. Artículo de actualización. *Cuad Cir* 2011; 25: 67-74.
11. Koka R, Ioffe O. Breast carcinoma: is molecular evaluation a necessary part of current pathological analysis?. *Semin Diagn Pathol*. 2013; 30: 321-8.
12. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-4.
13. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A. 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; 25: 7 (5).
14. Inwald EC, Koller M. 4-IHC classification of breast cancer subtypes in a large cohort of a clinical cancer registry: use in clinical routine for therapeutic decisions and its effect on survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 153 (3): 647-58.
15. Liu YH, Wang OC, Chen ED. Unexpected features of breast cancer subtype. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 249.
16. Arrechea Irigoyen MA, Vicente Garcia F, Cordoba Iturriagoitia A. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar* 2011; 34: 219-233.
17. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma: A 2015. Update. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140 (8): 806-14.
18. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J* 2009; 15 (6): 593-602.

19. Spitale A, Mazzola P, Soldini D. 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 (4): 628-35.
20. Bauer K, Brown M, Cress R. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple negative phenotype: a population-based study from California cancer registry. *Cancer*. 2007; 109 (9): 1721-1728.

DEBATE

Dr. Cortese: Felicidades, es un gran trabajo. Una cosa que quiero destacar es que, en este tipo de trabajos retrospectivos, cuando se habla del HER2 hay que tener en cuenta que en el año 2013 surgen las guías ASCO/CAP que incrementaron cierta proporción, con lo cual no es homogéneo el HER2+ antes de 2013. Después de 2013 tampoco va a ser homogéneo para comparar con lo internacional. El resto me gustó; y no podemos en nuestro medio volver a hacer todos los HER2 para presentar el trabajo.

Dra. Ferreyra: Tal cual, se marcaba con el 30% la célula y ahora con el 10%.

Dr. Cortese: Se incrementa un poco la cantidad de HER2+, que te roba los Triple Negativos.

Dr. Storino: Primero, quiero felicitarla por el trabajo. Gracias por presentarlo en la Sociedad. Los valores que se muestran son los valores que en general encontramos en la práctica diaria. Luego, quiero preguntar si ustedes hicieron alguna diferenciación en cuanto a tratamiento. Veo que tienen casi un 70% de cirugía conservadora; pregunto si estas series fueron pacientes que también ingresaron en un esquema o en algún algoritmo de quimioterapia neoadyuvante y si eso aumentó la cirugía conservadora a pesar de haber tenido estadio más temprano. La

segunda pregunta es si este testeo que tienen son de punciones percutáneas o son de la pieza quirúrgica o si, después de la punción percutánea, lo chequeaban luego en la pieza quirúrgica.

Dra. Ferreyra: Para lo primero, no sacamos la tasa que había de neoadyuvancia porque incluso las pacientes de la muestra son del Servicio de Oncología, del cual también venían con tratamientos de fuera de nuestra clínica. No todas hicieron el tratamiento quirúrgico allí. En lo que respecta a lo segundo, la gran mayoría es por punción. Cuando esta nos da que los receptores hormonales son negativos, es el momento en que nosotros lo repetimos en la pieza quirúrgica.

Dr. Storino: Si en la punción da HER2 negativo, ¿no lo repiten?

Dra. Ferreyra: Dependiendo de la edad de la paciente, grado nuclear y la presencia de otros valores pronósticos.

Dr. González: Felicidades por el trabajo. Es muy interesante, porque es muy laborioso juntar toda la información. Hay que tener toda la tecnología, y lo importante en el tiempo es proyectar esto con el tema de las plataformas y todo lo que pueda implicar en el tratamiento. Muchas gracias.