

Factores predictores de compromiso axilar en tumores triple negativos

*Paula Barrera¹, Sebastián Udry²,
Martina Bernarda², Marianela
Ramírez³, María Echeverz⁴,
Marcelo Pannunzio⁵,
Martín Darraidou⁶*

RESUMEN

Introducción

El compromiso axilar es uno de los factores pronósticos más importantes. Existen algunos factores predictivos del mismo, aunque la asociación con tipos moleculares es controvertida. El objetivo primario es evaluar la asociación entre compromiso axilar de tumores TN y variables clínico - patológicas y secundariamente, comparar las características de tumores TN con otros subtipos.

Material y método

En una cohorte de 272 pacientes con cáncer de mama operadas en el Hospital Houssay entre 2008 y 2018, se registraron variables clínicas y anatómo-patológicas. Las mismas se dividen en 2 grupos de acuerdo a la IHQ: No TN (con expresión variable de receptores hormonales y/o Her2) y TN (sin expresión).

1 Médica de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Bernardo A. Houssay - Argentina
paula.barrera86@gmail.com

2 Residente del Servicio de Ginecología del Hospital Bernardo A. Houssay - Argentina
martinabernarda@hotmail.com,
sebastian.udry@gmail.com

3 Fellowship de la Unidad de Patología Mamaria Del Hospital Bernardo A. Houssay - Argentina
marianelarramirez@gmail.com

4 Médica Mastóloga HZGA Manuel Belgrano - Arg.
marecheverz@hotmail.com

5 Jefe de Servicio de Ginecología Del Hospital Bernardo A. Houssay - Argentina
panuginlap@hotmail.com

6 Director de la Unidad de Patología Mamaria Hospital Bernardo A. Houssay - Argentina
martin.darraidou@gmail.com

Resultados

En TN no se encontró correlación positiva entre tamaño e invasión axilar ($p=0.63$), ni asociación entre mayor tamaño y mayor enfermedad axilar ($p=0.005$), ni asociación entre mayor grado histológico y probabilidad de compromiso axilar. En ambos grupos existe una asociación estadísticamente significativa entre la invasión linfovascular y compromiso axilar independientemente del tamaño tumoral.

Conclusiones

Los factores de riesgo asociados a compromiso axilar no se aplican en su totalidad a los TN. Es así que tumores TN <2cm tienen dos veces más riesgo de presentar enfermedad axilar y casi cuatro veces más riesgo de tener ≥ 3 ganglios comprometidos.

Palabras Clave

cáncer de mama, triple negativo, compromiso axilar.

ABSTRACT

Introduction

Axillary engagement is one of the most important prognostic factors in breast cancer. Some predictive factors have been described, but association with molecular types is controversial. The objective is to evaluate the association between axillary involvement of TN tumors and clinical - pathological variables. Secondly, the characteristics of TN tumors are compared with other subtypes.

Material and method

A retrospective cohort of 272 patients with breast cancer operated at Houssay Hospital between 2008 and 2018 was analyzed. Clinical and pathological variables were recorded. They were classified into 2 groups according to the IHC: No TN (variable expression of hormonal receptors and/or Her2) and TN (negative expression).

Results

TN tumors size had no positive correlation with axillary invasion ($p = 0.63$), or association between larger size and greater axillary disease ($p = 0.005$). Nor was an association between higher histological grade and the probability of axillary involvement. In both groups there was a statistically significant association between lymphovascular invasion and specific axillary involvement beside tumor size.

Conclusions

Risk factors associated with axillary involvement are not fully required in TN. Thus, TN tumors $<2\text{cm}$ are twice as risk of presenting axillary disease and almost four times more risk of ≥ 3 compromised nodes.

Key words

breast cancer, triple negative, axillary involvement.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de mama representa el cáncer más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte oncológica en la mujer, sin embargo, en las tres últimas décadas su mortalidad se encuentra en descenso. Esto no sólo se debe al perfeccionamiento en las técnicas de detección, sino principalmente al desarrollo de nuevas terapéuticas.^{1,2,3}

El cáncer de mama es un grupo heterogéneo de tumores que se diferencian en su comportamiento, respuesta al tratamiento y pronóstico.⁴ De esta manera, en la práctica clínica, se utilizan marcadores pronósticos de inmunohistoquímica (IHQ), como los receptores hormonales, el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el factor de proliferación celular Ki 67, para clasificarlo en grupos de acuerdo a su concordancia con subtipos moleculares, que son definidos por el perfil de expresión génica.⁵

Un claro ejemplo son los tumores triple negativos (TN) definidos por IHQ, cuya tasa de concordancia con el subtipo genético basal-like se estima en un 80%. Por esa razón, el concepto de TN es generalmente aceptado como un sustituto clínico-patológico para el cáncer de

mama basal.⁶ Los tumores TN, de acuerdo con las guías de *St. Gallen*, *la Sociedad Americana de Oncología Clínica* (ASCO) y el *Colegio Americano de Patólogos* (ACP) se definen como aquellos tumores que, por técnicas de inmunohistoquímica, expresan receptores de estrógeno y progesterona en menos del 1% de sus células y tienen ausencia de sobreexpresión HER 2.⁷ Representan aproximadamente el 10-20% de todos cánceres primarios de mama, y suelen ser más agresivos, resistentes a terapias dirigidas, y asociarse a un pobre pronóstico en comparación con los subtipos no TN.⁴

La historia del tratamiento del cáncer de mama ha acreditado que el status axilar es uno de los factores más importantes para determinar el estadio, terapéutica y pronóstico del cáncer de mama.⁸ Por otro lado, la clasificación molecular del cáncer de mama resulta útil para definir el tratamiento, predecir la respuesta al mismo y aproximarnos al pronóstico. Sin embargo, la asociación entre los diferentes subtipos de cáncer de mama y el compromiso axilar es aún controvertida.^{9,10}

OBJETIVO

Objetivo Primario

Evaluar la asociación entre compromiso axilar de tumores TN y variables clínico - patológicas.

Objetivo Secundario

Comparar las características clínicas y anatomo- patológicas de tumores TN con otros subtipos de cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, en Hospital Municipal Bernardo A. Houssay para lo cual se registraron 743 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama, entre enero del 2010 y enero del 2018. Del total, 661 fueron No TN y 82 TN. A los efectos de conformar la muestra se definieron criterios de inclusión y exclusión que son detallados a continuación.

La totalidad de los sujetos incluidos en la muestra debían cumplir los siguientes criterios: (1) pacientes femeninas con cáncer de mama unilateral, sin metástasis a distancia; (2) tratadas quirúrgicamente

con tratamiento conservador o radical en mama y axila; (3) sin tratamiento neoadyuvante; (4) con adecuado registro de información clínico-patológica, incluyendo receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y HER2.

Los criterios de exclusión fueron: (1) pacientes con tumores multifocales o multicéntricos, (2) pacientes con diagnóstico histológico exclusivo de carcinoma in situ, (3) compromiso axilar con células tumorales aisladas o micrometástasis, o (4) falta de datos en historia clínica. Es importante aclarar que se excluyeron las pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas ya que la conducta quirúrgica fue variable a lo largo del período analizado.

De esta manera, en la cohorte analizada se incluyeron un total de 272 pacientes las cuales fueron clasificadas en dos grupos:

1. **tumores triple negativos** (TN), se caracterizan por la negatividad en la inmunohistoquímica de los RE, RP y HER2.
2. **tumores no triple negativos** (No TN), que expresan en grado variable RE y RP, o bien sobre expresan HER2 (No TN).

En relación a los receptores hormonales, su determinación se realiza a través de técnicas de inmunohistoquímica estandarizadas. Hasta el año 2018 la elección del anticuerpo y el sistema de detección eran manuales. El informe se realiza acorde a las guías de recomendación ASCO/CAP de 2010 y se consideran positivos aquellos tumores con 1% o más de células tumorales marcadas. La determinación de HER2 se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica. El informe de HER2 puede ser (1) positivo (score 3+), (2) negativo (score 0 y 1+) o (3) dudoso/equívoco (score 2+)14, estos últimos, se deriva la muestra para hibridación con fluorocromos (FISH).

VARIABLES REGISTRADAS

Como se detalla a continuación, las variables analizadas se organizan en dos grupos: clínicas y anatomopatológicas.

En primer lugar, entre las variables clínicas se considera: (1) *la edad* al momento del diagnóstico (se clasifican arbitrariamente en mayores o menores de 35 años, tomando en consideración bibliografía publicada en relación al cáncer de mama en la mujer joven^{11,12}), (2) *menarca*, (3) *lactancia*, y (4) *el índice de masa corporal* (de acuerdo con los criterios de la OMS se clasificó como bajo peso <19 kg/m², normal entre 19-25 kg/m², sobrepeso 25-30 kg/m² y obesidad 30 ≥kg/m²).¹³

Por otro lado, entre las variables anatomopatológicas analizadas fueron: (1) *el tamaño tumoral* (se considera el mayor diámetro tumoral del componente invasor documentado en el informe de anatomía patológica), (2) *el tipo histológico* (clasificación morfológica mediante la técnica de rutina Hematoxilina - Eosina, de acuerdo a la clasificación de la OMS del año 2012¹⁵), (3) *el grado histológico* (mediante el Score Histológico de Nottingham, que corresponde al sistema de graduación de Scarff - Bloom - Richardson, modificado por Elston y Ellis), (4) *el compromiso axilar* (se registra el compromiso axilar con macrometástasis de >2mm y el número de ganglios afectados), (5) *invasión vasculo-linfática* (presencia de células cancerosas en un espacio con revestimiento endotelial definido) y (6) *Ki 67* (en nuestra institución se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica desde el año 2013, informándose como porcentaje y se clasifica de acuerdo a St. Gallen 2015 como igual o menor y mayor al 20%¹⁶).

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete de software estadístico SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, EE. UU.). Debido a que los datos no se distribuyeron normalmente, se presentan como la mediana y el percentil (25 y 75) o porcentaje. Se compararon el grupo TN y No TN sometándolo a la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera, para evaluar el grado de asociación y se realizaron pruebas de regresión logística binaria para comprobar la hipótesis. Una $p < 0.05$ indicó significancia estadística.

RESULTADOS

Se incluyeron un total 272 pacientes, 57 (21%) de las pacientes presentaron tumores TN y 215 (79%) pacientes fueron incluidas dentro del grupo no TN. Las características de las pacientes y tumorales se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1.

	Triple Negativos (n=57)	No Triple Negativos (n=215)
Edad Media (años)	64,8 (45-78)	64,9 (58-82)
≤ 35	3 (5,3%)	8 (3,7%)
>35	54 (94,7%)	207 (96,3%)
Tamaño Medio (mm)	32,2 (6-90)	21,5 (9-87)
T1	18 (31,6%)	134 (62,4%)
T2	25 (43,8%)	59 (27,4%)
T3	14 (24,6%)	22 (10,2%)
Axila		
Positiva	30 (52,6%)	69 (32%)
Negativa	27 (47,3%)	146 (67,9%)
Grado Histológico		
GH1	0	74 (34,5%)
GH2	27 (47,3%)	119 (55,3%)
GH3	30 (52,6%)	22 (10,2%)
ILV		
Positiva	27 (47,3%)	40 (18,6%)
Negativa	30 (52,6%)	175 (81,4%)
Ki 67		
Sin Datos	31 (54,4%)	62 (29%)
≥ 20%	17 (30%)	126 (59%)
<20%	9 (15,6%)	24 (12%)
Obesidad (IMC≥24)		
Sin Datos	8 (14%)	40 (18,6%)
Si	19 (33%)	120 (55,8%)
No	30 (53%)	55 (25,6%)

La edad media al diagnóstico de todas las pacientes fue de 64,8 años (45-78), sin diferencia entre ambos grupos. En ambos grupos el porcentaje de las pacientes menores a 35 años fue cercano al 5%.

En un 14% de las pacientes TN y un 18,6% de las No TN no se contaba con los datos del IMC; sin embargo, un tercio (33%) de las pacientes del primer grupo y más de la mitad (55,8%) del grupo No TN presentaban un IMC superior a 24.

La media en relación al tamaño tumoral fue de 23,8mm (4-90mm), siendo superior para el grupo de los TN (32,2mm). El 63,7% de los tumores No TN fue diagnosticado con menos de 20mm, mientras que el 31,6% de los TN fue detectado en el mismo estadio.

En lo que respecta al compromiso axilar (Tabla 1), 30/57 (52%) de las pacientes del grupo TN presentó enfermedad mientras que en las pacientes No TN este número fue menor 69/215 (32%).

El tipo histológico predominante en ambos grupos fue el ductal tipo NOS. De los TN dos fueron metaplásicos y cuatro medulares. Al analizar el grado histológico en la totalidad de las pacientes, el 27% fueron grado 1, más del 50% 2 y el 19% 3. Los TN no tuvieron tumores con grado 1 y el tipo 3 fue el predominante (53%). Este grado fue el minoritario en el grupo de los No TN, representando únicamente el 10%. Mientras 27 (47%) pacientes TN presentaron invasión linfovascular positiva, sólo 40 pacientes del grupo No TN (18,6%).

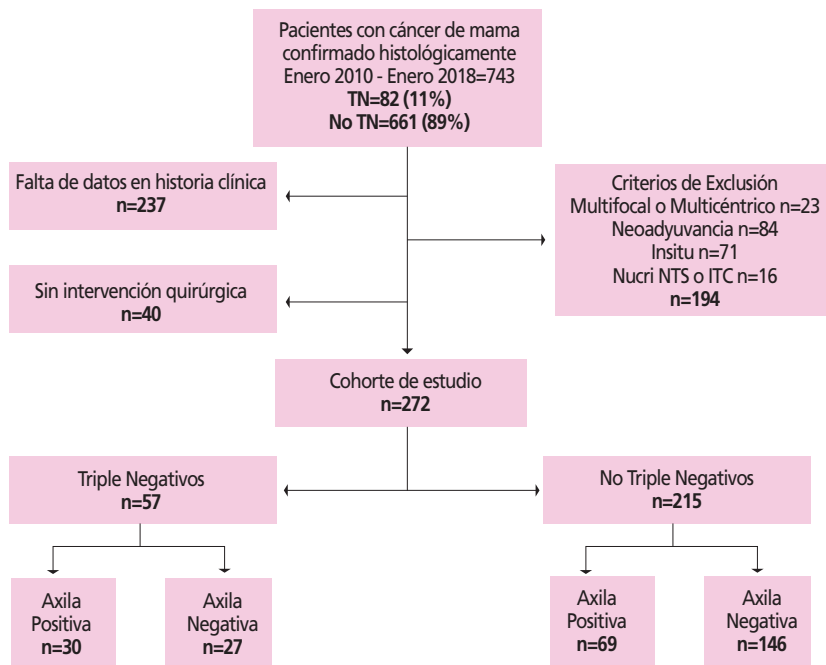
Con respecto al porcentaje de Ki 67, no se encontró documentado en el informe de anatomía patológica de un elevado número de pacientes. Por este motivo, no fue incluido en el análisis estadístico.

Como objetivo primario, se analizaron factores clínico-patológicos que se asociarán con el compromiso axilar. Los resultados del análisis univariado del compromiso axilar se expresan en la Tabla 2.

Tabla 2.

	TN		No TN		p- value
	NO	N+	NO	N+	
≤35 años	0%	100% (3/3)	75% (6/8)	100% (3/3)	0,06
>35 años	50% (27/54)	0%	38% (41/107)	0%	0,21
IMC≤24	43% (13/30)	57% (17/30)	73% (40/55)	57% (17/30)	0,014
IMC>24	42%(8/19)	58% (11/19)	67%(80/120)	58% (11/19)	0,07
T1	61% (11/18)	39% (7/18)	83% (112/135)	39% (7/18)	0,6
T2	44% (11/25)	56% (14/25)	52% (30/57)	56% (14/25)	0,63
T3	36% (5/14)	64% (9/14)	17% (4/23)	64% (9/14)	0,91
GH1	0%	0%	84% (62/74)	0%	1
GH2	48% (13/27)	52% (14/27)	59% (70/119)	52% (14/27)	0,42
GH3	47% (14/30)	64% (9/14)	64% (14/22)	64% (9/14)	0,35
ILV +	15% (4/27)	85% (23/27)	0%	100% (40/40)	0,02
ILV -	77% (23/30)	23% (7/30)	84% (147/175)	16% (28/175)	0,46

Gráfico 1.

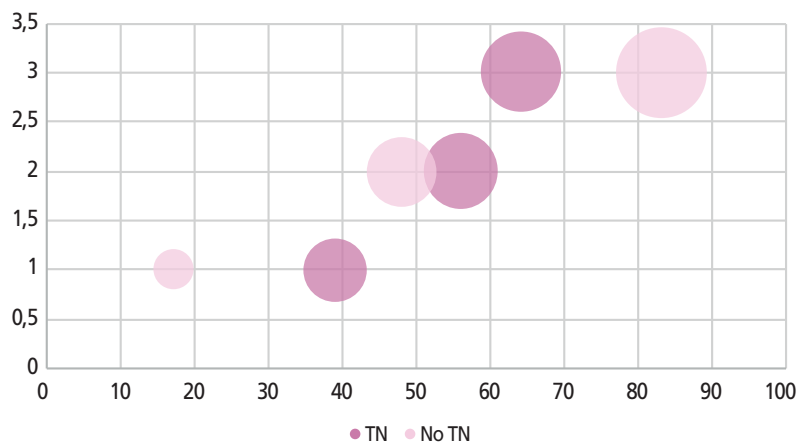


No se encontró asociación entre compromiso axilar y edad mayor o menor de 35 años en ninguno de los 2 grupos analizados. De acuerdo con los datos analizados, existe una mayor tendencia a la invasión axilar en aquellas pacientes con tumores TN y un IMC menor a 24, cuando se compara con el grupo no TN, siendo esta relación estadísticamente significativa (p=0.014).

En cuanto al tamaño en el grupo TN, no se encontró correlación positiva con el porcentaje de invasión axilar (T1 vs. T2 p=0.63); lo que permite inferir que la invasión a nivel axilar es independientemente del factor de riesgo (Gráfico 2). Sin embargo, esta asociación es evidente en los No TN: a mayor tamaño mayor, probabilidad de compromiso axilar (p<0.00001)

(Tabla 3). Al evaluar el porcentaje de compromiso axilar en tumores T1 (<2cm) este fue marcadamente más importante en los tumores TN (Gráfico 3). De esta manera, en tumores pequeños No TN la probabilidad de compromiso axilar es baja (No TN T1 vs T2 p< 0.00001), mientras que en los TN es impredecible en función del tamaño (TN T1 vs. T2 p=0.63). De acuerdo a nuestros resultados, los tumores T1

Gráfico 2.



TN tienen mayor asociación con compromiso axilar que los No TN (T1TN vs. T1 No TN $p=0.050$ RR=2,283).

En el grupo TN no se encontró asociación entre mayor tamaño y mayor compromiso axilar, es decir, 3 o más ganglios comprometidos (T1 vs. T3 $p=0.89$). Contrariamente, en los tumores No TN sí encontramos una asociación entre mayor tamaño y mayor compromiso axilar, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (T1 vs. T3 $p=0.005$) (Tabla 4). Asimismo, cuando comparamos tumores menores de 2cm TN y No TN se evidencia una asociación entre mayor compromiso axilar en el primer grupo ($p=0.05$ RR=3,723).

Tabla 3.

TN	N+	N0	p- value	No TN	N+	N0	p- value
T1	39% (7/18)	61% (11/18)		T1	17% (23/135)	83% (112/135)	
T1	56% (12/25)	44% (11/25)	T1 vs. T2 0.63	T1	48% (27/57)	52% (30/57)	T1 vs. T2 0.63
T3	64% (9/14)	36% (5/14)	T1 vs. T3 0.28	T3	83% (19/23)	17% (4/23)	T1 vs. T3 0.28

En tumores TN existe una clara tendencia a presentar mayor grado histológico, incluso no se documentaron pacientes con grado 1; sin embargo, no existe asociación entre mayor grado histológico y probabilidad de compromiso axilar (G2 vs. G3 $p=0.87$). Contrariamente a lo que ocurre en tumores No TN, en los cuales un mayor grado histológico se asocia a con invasión axilar (G1 vs. G2/G3 $p=0.0005$) (Tabla 2).

Existe una asociación estadísticamente significativa entre la invasión linfovascular y compromiso axilar, evidenciables en TN ($p=0.00001$) y No TN ($p=0.00001$) independientemente del tamaño tumoral.

En las pacientes con compromiso axilar de ambos grupos, se evaluó el porcentaje de ruptura capsular siendo del 30% (9/30) para los tumores TN y del 38% (42/68) para los No TN. En nuestra serie, encontramos una asociación entre mayor número de ganglios comprometidos y ruptura capsular. Sin embargo, en tumores No TN esta asociación es más manifiesta (ante la ruptura capsular hay mayor número de ganglios afectados) siendo estadísticamente significativa ($p=0.00001$) (Tabla 4).

Tabla 4.

TN	NO	Axila ≤2	Axila ≥3	p- value
T1	61% (11/18)	17% (3/18)	22% (4/18)	
T2	44% (11/25)	32% (8/25)	26% (6/25)	T1 vs. T2 0.88
T3	36% (5/14)	21% (3/14)	43% (6/14)	T1 vs. T3 0.89
Ruptura Capsular -	56% (27/48)	27% (13/48)	17% (8/48)	
Ruptura Capsular +	-	11% (1/9)	89% (8/9)	Axila ≤2 vs. ≥3 0,017
No TN	NO	Axila ≤2	Axila ≥3	p- value
T1	84% (112/134)	10% (14/134)	6% (8/134)	
T2	54% (32/59)	24% (14/59)	22% (13/59)	T1 vs. T2 0.59
T3	13,5% (3/22)	13,5% (3/22)	73% (16/22)	T1 vs. T3 0.005
Ruptura Capsular -	85% (147/173)	13% (13/173)	1,7% (3/173)	
Ruptura Capsular +	-	19% (8/42)	81% (34/42)	Axila ≤2 vs. ≥3 0,00001

DISCUSIÓN

De acuerdo a lo publicado, la incidencia de los tumores TN oscila entre el 9 y 24%. Se caracterizan por ser tumores más agresivos, con detección a edades más tempranas, mayor tamaño tumoral al diagnóstico y son carentes de terapias diana.^{9,10,17,18,19,20} En nuestra cohorte, el 20,9% de las pacientes se categorizaron en este grupo; sin embargo, al analizar la totalidad de nuestra población, se reconocieron 82 pacientes de 743 registros con tumores TN, lo que representa un 11,03%. Esto coincide con lo registrado por series nacionales como la de Bengue (7,9%)²¹, Allemand (8,4%)²² e incluso de acuerdo lo publicado por el Grupo Colaborativo para el Estudio del Cáncer de Mama en la Argentina (10%).²³ Sin embargo, contrasta con valores publicados por el grupo de Nielsen en el año 2004 (19%)²⁴ o Liu en el año 2015 (21,3%).²⁵

En contraste a lo citado en otras publicaciones, no se detectó una diferencia estadísticamente significativa en relación a la edad al diagnóstico entre el grupo TN y el No TN (64.8 vs. 64.9), y nuestra población de estudio resultó más añosa en su totalidad.²³ Sí fue evidente un mayor tamaño tumoral (32,2mm vs. 21,5mm), resultado coincidente con la mayoría de los autores.^{4,21,25,31,34} También este grupo presentó mayor grado histológico (52,3% grado III), no presentando tumores grado 128. El porcentaje de invasión linfovascular fue del 47%, lo cual discrepa ampliamente con otras series en cuales oscila entre el 7,3% y el 34%.^{16,28,29,30}

Históricamente, el estado de los ganglios linfáticos axilares es el predictor más poderoso para sobrevida libre de enfermedad y global en

cáncer de mama temprano.^{10,22,23,26,31,32} En la década del '80, el Colegio Americano de Cirujanos documentó la tasa de recurrencia local-regional en más de 20.000 pacientes tratadas con mastectomía la cual fue del 19% con axila negativa, mientras que este número ascendía al 49% ante compromiso axilar. Datos similares se presentaron al documentar la sobrevida libre de enfermedad a 5 años, la cual era del 60% y 35% respectivamente.²⁷

Las vías subyacentes a la afectación ganglionar permanecen poco claras. Se han intentado describir varios predictores de metástasis ganglionar como la multifocalidad, grado histológico más pobre, localización lateral o retroareolar del tumor, mayor tamaño tumoral y la presencia de invasión linfovascular. Estas dos últimas suelen documentarse como las de mayor valor predictivo. Existe controversia a nivel mundial en relación al valor de la edad al diagnóstico y la expresión de receptores hormonales y HER 2 Neu.⁸

Específicamente, el 52% de nuestras pacientes TN presentó enfermedad ante exploración axilar, mientras que sólo el 32% del grupo No TN. Para el grupo de trabajo de Lee, los tumores TN tienen mayor riesgo de enfermedad ganglionar local-regional.³³ Sin embargo, esto no se condice con lo enunciado por Crabb et al., quienes afirman que el fenotipo basal tiene casi un 50% menos riesgo de compromiso axilar.³¹ Refuerzan este concepto, aunque con series menores, Reyal et al., Wiechmann et al. y Dent et al.^{10,30,34} Debe destacarse el trabajo que utilizó 20.000 pacientes de la base de datos de Grupo Colaborativo para el Estudio del Cáncer de Mama Danés, en el cual se concluye que los tumores TN tienen 45% menos probabilidad de compromiso axilar que los otros subtipos. El grupo de trabajo de Viale documenta una reducción del riesgo de metástasis axilar en tumores con receptores de progesterona negativos.³⁵

El tamaño tumoral es uno de los factores predictivos más importantes para el compromiso axilar. Conforme aumenta el tamaño tumoral se incrementa el compromiso axilar. Esta correlación no se aplicaría a los tumores TN, los cuales según nuestros resultados son independientes de este factor de riesgo (T1 vs. T2 $p=0.63$ y T1 vs. T3 $p=0.28$). Publicaciones como la de Aitken et al. definen que el compromiso axilar en tumores TN oscila entre el 20-30%, siendo este independiente del tamaño tumoral.³² Los grupos de Reyal y de Lee refuerzan el concepto de que el compromiso axilar en tumores TN es independiente del tamaño tumoral.^{10,33}

En las pacientes TN no encontramos asociación entre mayor tamaño y mayor carga de enfermedad axilar ($p=0.89$), aunque esta fue esta-

dísticamente significativa en los No TN ($p=0.005$). En nuestra serie, un 28% (16/57) de las pacientes TN presentaron 3 o más ganglios afectados, mientras que sólo el 17% (37/215) de las No TN. De estas, un 22% del grupo TN presentaron tumores menores de 2cm, mientras que un sólo un 6% de los No TN. De esta manera, encontramos que los tumores TN menores de 2 cm tienen el doble de riesgo de presentar compromiso axilar y casi 4 veces más riesgo de mayor enfermedad axilar (3 o más ganglios) que los No TN de igual tamaño. Por un lado, el grupo de Van Zee enuncia que la probabilidad de que un tumor pequeño (T1) presente compromiso axilar es más importante en los TN que en los No TN²⁶. Wiechmann et al., por otro, afirman que los tumores TN presentan menor riesgo de compromiso axilar y menor probabilidad de gran compromiso axilar (mayor o igual a 4 ganglios), aunque sólo lo comparan con Luminales A.³⁰

En el grupo de trabajo de Rivadeneira, las pacientes con afectación ganglionar eran más proclives a tener un grado tumoral 3 (25% de las pacientes con axila positiva vs. 12.5% axila negativa $p=0.004$).³⁶ En el análisis univariado de Lee el mayor grado histológico pareciera ser un factor predictivo de compromiso axilar, no pudiendo corroborarlo en el multivariado por falta de datos.³³ Datos coincidentes con ambos, se reflejan en nuestra serie de tumores No TN, en los cuales un mayor grado histológico se asocia con compromiso axilar (G1 vs. G2/G3 $p=0.0005$), pero esto no se puede reproducir en el grupo TN, los cuales parecen comportarse de forma independiente (G2 vs G3 $p=0.87$).

En nuestra serie, el grupo TN presentó un 47% de invasión linfovascular, por encima del 7,3% publicado por el grupo de Zhen-Yu⁹ o del 27% de Zhu et al.¹⁷ En ambos grupos encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la invasión linfovascular y compromiso axilar ($p=0.00001$), la cual resultó independiente del tamaño tumoral. El ensayo de Aitken et al. enfatiza que la invasión linfovascular es el factor más fuertemente asociado con el compromiso ganglionar.³² Lee por su parte coincide en el análisis uni y multivariado.³³

En nuestra opinión, la principal fortaleza de nuestro estudio surge de la selección estricta de nuestro grupo de pacientes. Sin embargo, es importante reconocer que la principal limitación de nuestro trabajo recae sobre el tamaño limitado de nuestra muestra, lo que le resta valor estadístico.

CONCLUSIÓN

De esta manera, surge el indicio de que los factores de riesgo para compromiso axilar descriptos habitualmente no son aplicables en su totalidad a los tumores TN. Estos parecen comportarse independientemente del tamaño tumoral o el grado histológico, aunque parecieran respetar la invasión linfovascular como factor de riesgo para el compromiso axilar. En nuestra serie, los tumores TN menores de 2cm tienen dos veces más riesgo de presentar enfermedad axilar y casi cuatro veces más riesgo de que implique compromiso de tres o más ganglios, al comparar lo con los tumores No TN.

REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries International Journal of Cancer, 2018: 144; 1941–1953. ◀
2. Carioli G, Malvezzi M, Rodríguez T, et al. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. Breast, 2017: 36; 89-95. ◀
3. Carioli G, Malvezzi M, Rodríguez T, et al. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality: Americas and Australasia. Breast 2018: 37; 163-169. ◀
4. Rakha E.A., El-Sayed M.E, Green A.R, et al. Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. Cancer, 2007: 1; 109; 25-32. ◀◀◀
5. Sørbye T, Perou C.M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS 2001: 98 19; 10869–10874. ◀
6. Holm-Rasmussen, E.V., Jensen M.B., Balslev E., Kroman N., Filtenborg Tvedskov T. Reduced risk of axillary lymphatic spread in triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2015: 149; 229–236. ◀
7. Collignon J., Lousberg L., Schroeder H., Jerusalem G. Triple Negative Breast Cancer: Treatment Challenges and Solutions. Breast Cancer: Target and Therapy 2016: 8; 93-107 ◀
8. Yoshihara E., Smeets E., Laenen A., et al. Predictors of axillary node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. The Breast, 2013: 22; 357-361. ◀◀
9. Zhen-Yu H., San-Gang W., Qi Y., et al. Breast Cancer Subtype is Associated With Axillary Lymph Node Metastasis. Medicine, 2015: 94; 48: 1-7. ◀◀◀
10. Reyal F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, Bollet MA, Pierga J-Y, et al. 2011: The Molecular Subtype Classification Is a Determinant of Sentinel Node Positivity in Early Breast Carcinoma. PLoS ONE, 2011:5 6; e20297. ◀◀◀
11. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. European Journal of Cancer, 2012: 48; 3355– 3377. ◀
12. Han W., Kim S.W., Park I.A., et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. BMC Cancer, 2004: 4; 82. ◀
13. WHO. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a World Health Organization (WHO) Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995. ◀
14. Hammond M.E.H, Hayes D.F., Wolff A.C., Mangu P.B., Temin S. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology, 2010: 6 4; 194-198. ◀
15. Sinn H.P., Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care, 2013: 8; 149–154 ◀
16. Focke C.M, Van Diest P.J., Decker T. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. Breast Cancer Res Treat, 2016: 159; 257–263. ◀◀
17. Zhu X., Ying J., Wang F., Wang J., Yang H. Estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status in invasive breast cancer: a 3,198 cases study at National Cancer Center, China. Breast Cancer Res Treat, 2014: 147; 551–555. ◀◀
18. Bauer K.R., Brown M., Cress R.D., Parise C.A., Caggiano V. Descriptive Analysis of Estrogen Receptor (ER)-Negative, Progesterone Receptor (PR)-Negative, and HER2-Negative Invasive Breast Cancer, the So-called Triple-Negative Phenotype. Cancer, 2007: 109 9; 1721-1728. ◀
19. Mersin H., Yildirim E., Berberoglu U., Gulben K. The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. The Breast 2008: 17; 341-346. ◀
20. Chiorean R., Braicu C., Berindan-Neagoe J. Another review on triple negative breast cancer. Are we on the right way towards the exit from the labyrinth? Breast, 2013: 6 22; 1026-1033. ◀
21. Begue J.P., Begue P., Rodríguez L., Blumetti H., Alvarado E. Clasificación molecular (IHQ): subtipos intrínsecos y compromiso axilar. Revista Argentina de Mastología 2016: 36 128; 106-123. ◀
22. Allemand C., Corrao F., Orti R., Zamora L., Ilzarbe F., et al. Impacto de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama en la predicción de metástasis en los ganglios axilares. Revista Argentina de Mastología 2014: 33 121; 438-447. ◀◀

23. Meiss R.P., Novelli J., Abalo E., Lorusso A., Chuit R.; Grupo Colaborativo para el Estudio del Cáncer de Mama en la Argentina. Perfil Epidemiológico del Cáncer de Mama en la República Argentina. *Revista Argentina de Mastología*, 2016: 36 129; 65-91. ◀◀
24. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K., Cheang M., Karaca G, et al. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 2004: 10; 5367–5374. ◀
25. Liu Y., Wang O., Chen E., Cai Y., Pan C., Yang F., Zhang X. Unexpected features of breast cancer subtypes. *World Journal of Surgical Oncology*, 2015: 13; 249. ◀
26. Van Zee K.J., Kattan M.W. Validating a Predictive Model for Presence of Additional Disease in the Non-Sentinel Lymph Nodes of a Woman with Sentinel Node Positive Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2007: 14 8; 2177–2178. ◀
27. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980; 45:2917-24. ◀
28. Camargo A., Tamburelli M., Frahm I., Barreto M., Bianchi F.i, Dávalos Michel J.,Castaño R. ¿Es posible identificar factores pronósticos y predictivos en Cáncer de Mama Triple Negativo? *Revista Argentina de Mastología*, 2018: 36 133; 27-48. ◀
29. Freedman G.M., Anderson P.R., Li T., Nicolaou N. Locoregional Recurrence of Triple-negative Breast Cancer After Breast-conserving Surgery and Radiation. *Cancer*, 2009: 115 5; 946-951. ◀
30. Wiechmann L., Sampson M., Stempel M., Jacks L.M., Patil S.M., King T., Morrow M. Presenting Features of Breast Cancer Differ by Molecular Subtype. *Ann Surg Oncol* 2009:16;2705–2710. ◀◀◀
31. Crabb S.J., Cheang M., Leung S., et al. Basal Breast Cancer Molecular Subtype Predicts for Lower Incidence of Axillary Lymph Node Metastases in Primary Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 2008: 8 3; 249-256. ◀◀
32. Aitken E., Osman M. Factors Affecting Nodal Status in Invasive Breast Cancer: A Retrospective Analysis of 623 Patients. *The Breast Journal*, 2010: 16 3; 271–278. ◀◀
33. Lee J.H, Kim S.H., Suh Y.J., Shim B.Y., Kim H.K. Predictors of Axillary Lymph Node Metastases (ALNM) in a Korean Population with T1-2 Breast Carcinoma: Triple Negative Breast Cancer has a High Incidence of ALNM Irrespective of the Tumor Size. *Cancer Res Treat*, 2010: 42 1;30-36. ◀◀
34. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I., et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res*, 2007: 13 15; 4429-2234. ◀◀
35. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer*, 2005: 103; 492-500. ◀
36. Rivadeneira D.E., Simmons R.M., Christos P.J., Hanna K., Daly J.M., Osborne M.P. Predictive Factors Associated with Axillary Lymph Node Metastases in T1a and T1b Breast Carcinomas: Analysis in More Than 900 Patients. *American College of Surgeons*, 2000: 191 1; 1-6. ◀

DEBATE

Dr. Cassab: Felicidades Dra. por el trabajo, muy bueno y claro. Noté en las conclusiones que no hubo diferencias con respecto a la edad, cuando uno cree que los triple negativos son en pacientes más jóvenes que con respecto al otro tipo de población. Si uno lo mira rápido dice, mayor riesgo de T1, o sea que T1 tiene mayor compromiso axilar. Esto es porque lo estamos comparando con los no triple negativos, no porque los T1 tengan más compromiso que los T2 y los T3. A veces, como se reforzó mucho o se hizo mucho hincapié en el T1, parecería como que, cuanto menor es el tamaño tumoral más compromiso de la axila. Lo único que observé fue que, entre todos los factores pronósticos que ustedes mencionaron, no aparecen los TILs, que generalmente los linfocitos intratumorales suelen dar mayor compromiso en pacientes triple negativos y HER, que acá no se están midiendo. ¿Es por algo en particular, en su grupo de trabajo no estudian los linfocitos intratumorales, no se los exigen?

Dra. Barrera: En nuestro hospital, se está documentando la pieza de anatomía patológica hace poco tiempo, por eso no está incluido en los resultados. De hecho lo mismo nos pasaba, por ejemplo, con los datos del Ki-67 que no fue homogéneo el informe de anatomía patológica a lo largo de todos los años del estudio. Los datos que por ahí nos faltaban en un alto porcentaje de las pacientes preferimos no incluirlos. Ahora sí, es algo que ocurre siempre en la pieza de anatomía patológica el informe de los TILs. No era algo que pasaba en el 2010 y empezó a ocurrir en los últimos años. Con relación a la edad, la realidad es que el hospital es un centro de derivación de PAMI, entonces eso hace que la totalidad de nuestra población, en general, sea más añosa.

Dr. Uriburu: Muchas gracias, Dra. Barrera.