

# Discordancia en el perfil inmunohistoquímico entre el tumor primario mamario y las metástasis ganglionares sincrónicas.

Natasha Nirenberg<sup>1</sup>, Micaela Abrego<sup>2</sup>, Milagros Cerda<sup>1</sup>, Melisa Vivacqua<sup>1</sup>, Valeria Mendez<sup>1</sup>, Micaela Chiaramondia<sup>1</sup>, Diego Valenzuela<sup>1</sup>, Francisco Terrier, Elaine De Freitas<sup>1</sup>, Ezequiel Perez Cayetano<sup>1</sup>, Sebastian Marciano<sup>3</sup>, Luis Barbera<sup>1</sup>

## RESUMEN

### Introducción

Los tumores primarios y las metástasis ganglionares pueden presentar diferentes clones tumorales, pero en la práctica diaria sólo se utiliza el perfil inmunohistoquímico (IHQ) del tumor primario para la selección del tratamiento sistémico. Nuestro objetivo principal fue describir y comparar la discordancia entre la IHQ del tumor primario y las metástasis ganglionares sincrónicas.

### Material y método

Se realizó un estudio observacional de corte transversal de mujeres con cáncer de mama y metástasis axilares sincrónicas sin tratamiento previo, entre diciembre de 2020 y diciembre 2021. El mismo se desarrolló en la unidad de Mastología de la Clínica Breast y el Hospital Italiano de la ciudad de La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina. Se evaluó el perfil IHQ en mama y en los ganglios en todas las pacientes.

### Resultado

Se incluyeron un total de 100 pacientes de sexo femenino. La mediana de edad fue de 52 (IQR 43 - 61) años. La mitad de las pacientes recibió neoadyuvancia, la otra mitad el primer escalón de tratamien-

1 Unidad de Mastología Breast, Hospital Italiano de la Plata.

2 Hospital Naval de Puerto Belgrano.

3 Departamento de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correo electrónico: natynirenberg@gmail.com

to fue la cirugía. La concordancia en el perfil inmunohistoquímico entre la mama y los ganglios fue del 71%. Dentro del 29% de discordancia solo en 14 pacientes se beneficiaron con la realización de otro tratamiento.

## Conclusión

Nuestros hallazgos refuerzan la necesidad de analizar y tener la información tanto del tumor mamario como del ganglio para una mejor selección del tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes, así como para comprender los mecanismos de diseminación metastásica.

## Palabras Clave

Cáncer de Mama. Metástasis axilar sincrónicas. Discordancias en perfiles inmunohistoquímicos. Tratamiento neoadyuvante. Cirugía mamaria. tratamientos adyuvantes.

## ABSTRACT

### Introduction

Primary tumors and nodal metastases may present different tumor clones, but in daily practice only the immunohistochemical profile (IHC) of the primary tumor is used for the selection of systemic treatment. Our main objective was to describe and compare the discordance between the IHC of the primary tumor and synchronous nodal metastases.

### Materials and method

A cross-sectional observational study of women with breast cancer and synchronous axillary metastases without prior treatment was conducted between December 2020 and December 2021. It was developed in the Mastology unit of the Breast Clinic and the Italian Hospital of the city of La Plata, province of Buenos Aires, Argentina. The IHC profile in breast and nodes was evaluated in all patients

### Results

A total of 100 female patients were included. The median age was 52 (IQR 43 - 61) years. Half of the patients received neoadjuvant; the

other half the first step of treatment was surgery. The agreement in the immunohistochemical profile between the breast and the nodes was 71%. Within 29% of discordance only in 14 patients benefited from performing another treatment.

## Conclusion

Our findings reinforce the need to analyze and have both breast tumor and node information for better treatment selection and improve patient outcomes, as well as to understand the mechanisms of metastatic spread.

## Key words

Breast Cancer. Synchronous axillary metastases. Discordances in immunohistochemical profiles. Neoadjuvant treatment. Breast surgery. adjuvant treatments.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes de la mujer. Representa una enfermedad heterogénea con diferentes variantes biológicas. La información pronóstica y terapéutica se basa en el análisis de marcadores biológicos, incluyendo el receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR), el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y el Ki67, junto con la edad, el tamaño del tumor, el grado histológico y el compromiso de los ganglios linfáticos. Los tumores primarios y las metástasis ganglionares pueden presentar diferentes clones tumorales, pero en la práctica diaria sólo se utiliza el perfil inmunohistoquímico (IHQ) del tumor primario para la selección del tratamiento sistémico, asumiendo que los marcadores biológicos son estables a lo largo de la progresión tumoral. El hecho de realizar también la IHQ de la metástasis ganglionar implica encontrar una probable causa de resistencia al tratamiento. De esta forma se cuenta con la posibilidad de realizar otro tipo de neoadyuvancia o adyuvancia para prevenir potencialmente la recurrencia o la metástasis y de esta forma mejorar el pronóstico de la enfermedad.<sup>1-4</sup>

El objetivo de este estudio es describir y comparar la discordancia entre la IHQ del tumor primario y las metástasis ganglionares sincrónicas.

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional de corte transversal de mujeres con cáncer de mama y metástasis axilares sincrónicas sin tratamiento previo, entre diciembre de 2020 y diciembre 2021. El mismo se desarrolló en la unidad de Mastología de la Clínica Breast y el Hospital Italiano de la ciudad de La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron un total de 100 pacientes de sexo femenino, las cuales tuvieron un análisis completo de la mama y de los ganglios.

### Crterios de selección

#### *Crterios de inclusión:*

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama y metástasis axilar sincrónica. Esto incluye dos grupos de pacientes:
  - Pacientes que como primer escalón de tratamiento fue la quimioterapia ya que al momento del diagnóstico presentaron adenopatías axilares clínica y/o imagenológicamente positivas y luego fue confirmada con biopsia con aguja gruesa.
  - Pacientes en quienes el primer escalón de tratamiento fue quirúrgico y el ganglio centinela resultó positivo para células neoplásicas. De esta manera se realizó la IHQ sobre la pieza quirúrgica.

#### *Crterios de exclusión:*

- Pacientes con adenopatías axilares clínica y/o imagenológicamente negativas que realizaron neoadyuvancia y luego los ganglios resultaron positivos.
- Pacientes con adenopatías clínicas y/o imagenológicamente positivas de inicio en la cual se realizó IHQ posterior al tratamiento neoadyuvante.
- Pacientes con tumores multicéntricos.

#### *Variables de estudio:*

Se registró la edad al momento del diagnóstico, los subtipos histológicos de acuerdo a la clasificación de la OMS, el grado tumoral, el estado de ER y PR, la sobreexpresión de HER2/neu y el índice de proliferación, Ki67.<sup>2</sup>

Se evaluaron las siguientes variables tanto en el tumor mamario como en los ganglios axilares metastásicos.

Los Receptores Hormonales (RH) fueron analizados como porcentaje de expresión.

#### ***Receptor de estrógeno:***

De acuerdo con las recomendaciones de la guía de ASCO/CAP para las pruebas de IHC de ER y PR en cáncer de mama, la interpretación positiva requiere al menos el 1% de las células tumorales que muestren una tinción nuclear positiva de cualquier intensidad, y el receptor negativo se informa si <1% de las células tumorales muestran tinción de cualquier intensidad. Se reportan porcentajes de positividad del 0 al 100%.<sup>6</sup>

#### ***Receptor de progesterona:***

De acuerdo con las recomendaciones de la guía de ASCO/CAP para las pruebas de IHC de PR en cáncer de mama, la interpretación positiva requiere al menos el 1% de las células tumorales que muestran una tinción nuclear positiva de cualquier intensidad, y el receptor negativo se informa si <1% de las células tumorales muestran tinción de cualquier intensidad. Se reportan porcentajes de positividad del 0 al 100%.

#### ***HER2-NEU:***

El análisis de IHQ determina una puntuación de 0 a 3+, según los criterios proporcionados por Dako (Glostrup). Negativo (0 y 1+), equivoco o indeterminado (2+) y positivo (3+). Negativo 0+ cuando no hay ningún tipo de tinción en ninguna de las células tumorales, negativo 1+ cuando la tinción es débil o apenas perceptible en más del 10% de las células tumorales. Resultado equivoco (2+): la tinción de membrana es circunferencial pero incompleta y/o débil/moderada en menos del 10% de las células tumorales invasoras; o cuando la tinción de membrana completa y circunferencial es intensa en 10% o menos del total de las células tumorales invasoras. En estos casos debe realizarse amplificación génica mediante hibridación in situ fluorescente (FISH)<sup>7</sup>, para confirmar un resultado positivo. Resultado positivo (3+): Tinción circunferencial completa y fuerte en más del 10% de las células tumorales invasoras.

#### ***Índice de proliferación celular Ki-67:***

El Ki67 es una proteína que regula el ciclo celular: está ausente en las células sin replicación y alcanza niveles máximos de expresión

durante la mitosis. Se mide en un porcentaje de 0 a 100. Se considera que es bajo cuando es < 20% y alto cuando es superior a 20%.

De acuerdo a los resultados de estas cuatro variables se establecieron cinco categorías.

- Luminal A (RE+, RP+, HER2-, Ki-67 menor a 20%),
- Luminal B (RE+, RP+, HER2-, Ki67 igual o mayor a 20%)
- Luminal B /HER2 positivo (RE+, RP+, HER2+, Ki-67 cualquier valor),
- HER2+ puro (HER2+, RE-, RP-Ki-67 cualquier valor)
- Triple negativo (RE-, RP-, HER2- ki67 cualquier valor).<sup>6</sup>

### **Procesamiento de los materiales:**

Las muestras de tejido tumoral primario y ganglio linfático metastásico fueron preservadas en formol al 10%, incluidas en parafina y procesadas para su tinción con hematoxilina-eosina.

El estudio de IHQ se llevó a cabo en laboratorios con métodos cuantitativos.

Se incluyó la determinación de receptores hormonales para estrógeno (RE) y progesterona (RP), HER 2 y KI-67.

### **Muestreo y cálculo muestral**

Se incluyeron de manera consecutiva todas las pacientes que cumplieron con los criterios de selección en el período de estudio. Dado que la muestra era fija, no se realizó estimación del tamaño muestral.

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se expresan como número absoluto y porcentaje. Las variables numéricas se expresan con mediana y percentilos 25%-75% (IQR 25%-75%).

Para evaluar el acuerdo de entre el receptor estrogénico, el receptor progesterona y el ki67 en la mama y en los ganglios se aplicó el método de Bland y Altman<sup>8</sup> el cual representa gráficamente la media de cada pareja de mediciones frente a su diferencia. En dicho gráfico,

los puntos se agrupan, en mayor o menor medida, alrededor de una línea (en el cero) con un grado de dispersión que es determinado por la amplitud de las diferencias de resultados entre los dos métodos. Cuanto mayor sea ese grado de dispersión, peor será el acuerdo entre los dos métodos. Este método es particularmente útil cuando no se está haciendo una comparación contra un gold standard, sino que se comparan dos métodos sin estar establecido cuál es el de referencia. Se reportan además los límites de acuerdo del 95%, los cuales informan el rango en el cual se encuentra el 95% de las diferencias entre los porcentajes de positividad de estrógenos, progesterona y Ki-67 entre la mama y los ganglios. La normalidad de las diferencias entre “receptor estrogénico, receptor progesterona y ki67” en la mama y en los ganglios se exploró mediante histogramas.

Es conveniente aclarar que si bien existen estudios que reportan el acuerdo entre 2 métodos diagnósticos de naturaleza continua utilizando un test de hipótesis, esta aproximación no es la aconsejada para explorar tal fin, ya que solo se exploraría si existe asociación o no. Pero una asociación no implica necesariamente que haya un buen acuerdo entre los dos métodos.

Para evaluar el acuerdo entre la expresión de HER2/NEU en la mama y en los ganglios se utilizó el estimador kappa con su respectivo intervalo de confianza del 95%. La medida de acuerdo kappa-estadística oscila entre 0 cuando la cantidad de acuerdo es la que se esperaría por azar y 1 cuando haya un acuerdo perfecto. Para valores intermedios, Landis y Koch sugieren las siguientes interpretaciones:

- Leve: 0,01 a 0,20
- Aceptable: 0,21 a 0,40
- Moderado: 0.41 a 0.60
- Considerable: 0.61 - 0.80
- Casi perfecto: 0.81 - 1,00

Para evaluar el acuerdo entre los distintos perfiles de IHQ se estimó la proporción de pacientes en los que hubo acuerdo junto con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95%. Además, se exploró mediante gráficos de barras la distribución de los perfiles de IHQ en los casos concordantes. Por último, se presenta una matriz de los casos discordantes, en la cual se puede observar el tipo de discordancia observado (por ejemplo, cuando en mama se reportó Luminal A, y en ganglio se reportó Luminal B).

## RESULTADO

Se incluyeron un total de 100 pacientes de sexo femenino, las cuales tuvieron un análisis completo de la mama y de los ganglios. La mediana de edad fue de 52 (IQR 43 - 61) años. El 50% realizó neoadyuvancia y el otro 50% realizó cirugía de inicio.

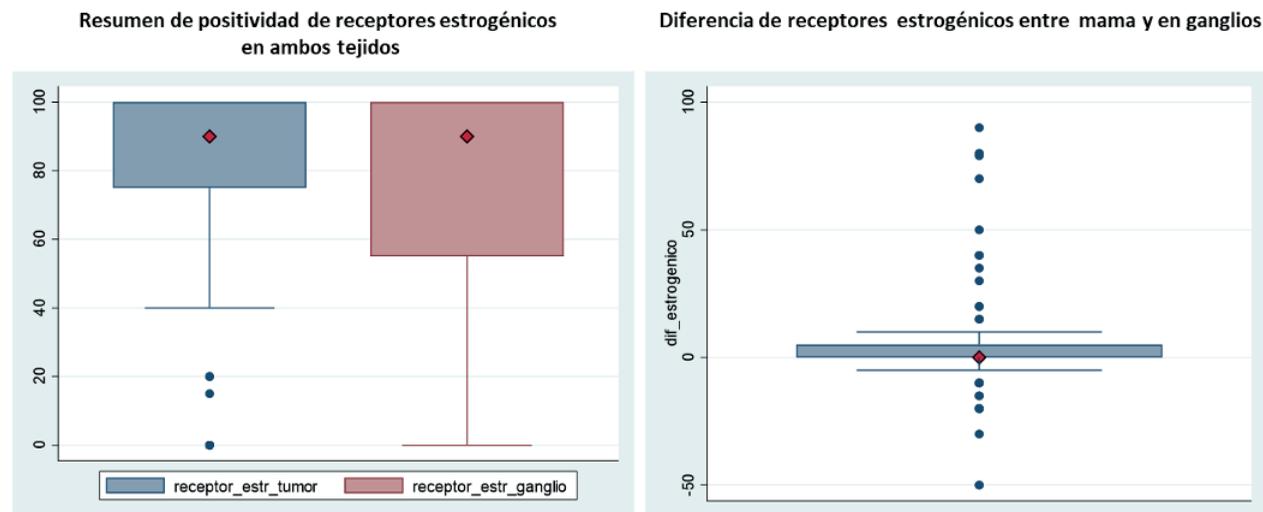
En cuanto al grado histológico, el grado 2 fue el más prevalente, representado por 68 pacientes. El GH3 fue el menos prevalente con un paciente y el GH1 fue de 20 pacientes.

La variante más frecuente fue el carcinoma ductal invasor que fue representado por 74 pacientes. El resto de las variantes se distribuyó de la siguiente manera: 13 carcinomas ductolobulillares, 7 lobulillares clásicos, 2 tubulares, 1 micropapilar, 1 metaplásico, 1 apócrino y 1 carcinoma ductal invasor asociado a enfermedad de Paget.

Tabla 1. Descripción de perfil IHQ en la mama y en los ganglios (n=100)

Variable	Resultado (n=100)
Receptor estrogénico en mama, mediana (IQR)	90 (75-100)
Receptor estrogénico en ganglio, mediana (IQR)	90 (55-100)
receptor progesterona en mama, mediana (IQR)	35 (0-80)
receptor progesterona en ganglio, mediana (IQR)	25 (0-82,5)
Ki-67 en mama, mediana (IQR)	13,5 (5-40)
Ki-67 en ganglio, mediana (IQR)	15 (6,5-50)
HER2NEU en mama, n (%)	16 (16)
HER2NEU en ganglio, n (%)	21 (21)

Figura 1. Box plot. Receptores estrogénicos (n=100)



### Acuerdo de receptores estrogénicos, de progesterona, Ki-67 y HER2NEU entre mama y ganglio

En la tabla 1 y en las figuras 1 a 3 se describen los resultados de los receptores estrogénicos, de progesterona, Ki-67 y HER2+ en mama y ganglio.

Al realizar la exploración entre los receptores estrogénicos, receptores de progesterona y Ki-67 de la mama y de los ganglios pudimos observar lo siguiente:

Figura 2. Box plot. Receptores progesterona (n=100)

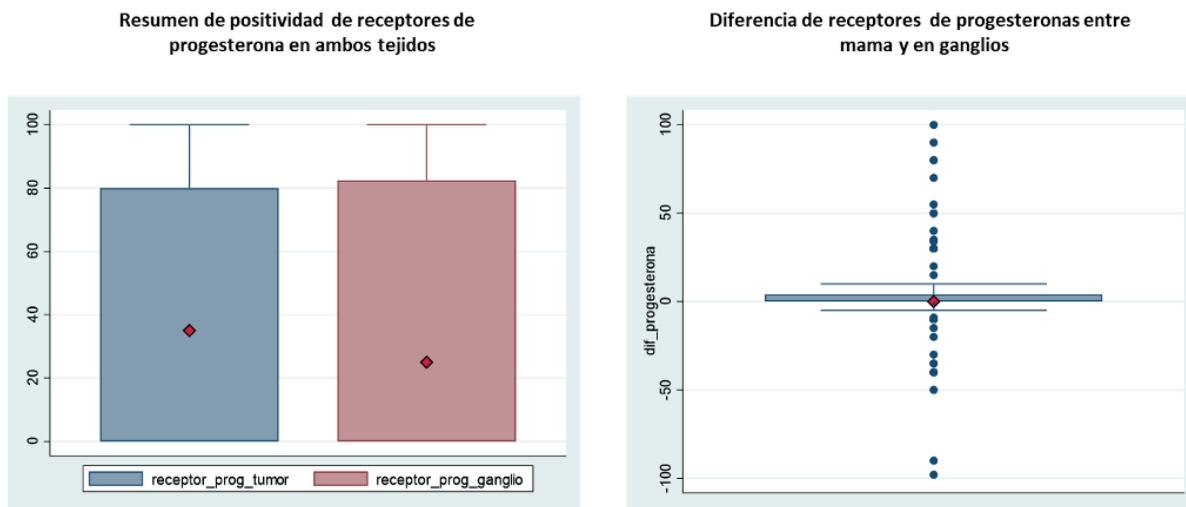
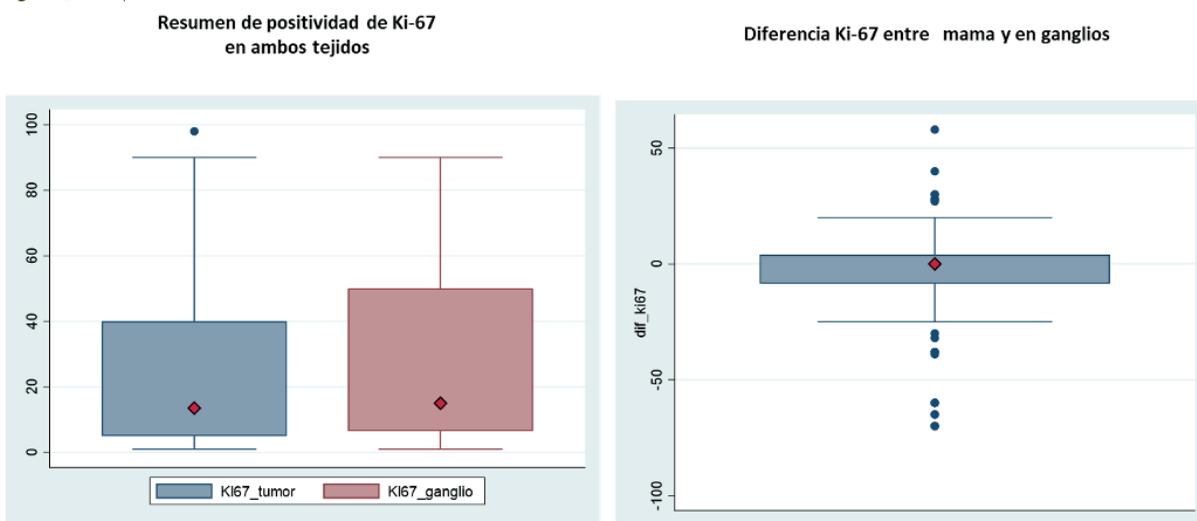


Figura 3. Box plot. Ki-67 (n=100)



- Acuerdo del receptor estrogénico entre ambos materiales (Figura 4): El gráfico de Bland y Altman muestra una estructura con elevada asimetría (regular acuerdo), especialmente para valores intermedios o bajos de porcentaje de positividad de los receptores estrogénicos. El 95% de las diferencias encontradas entre ambos materiales se observaron entre -39,2 y 45,7.

- Acuerdo del receptor de progesterona entre ambos materiales (Figura 5): El gráfico de Bland y Altman muestra una estructura moderadamente asimétrica, especialmente para valores bajos o altos de porcentaje de positividad de los receptores de progesterona. El 95% de las diferencias encontradas entre ambos materiales se observaron entre -55,1 y 61,3.

Figura 4. Gráfico de Bland y Altam para valorar acuerdo entre receptores estrogénicos del tumor y de la mama

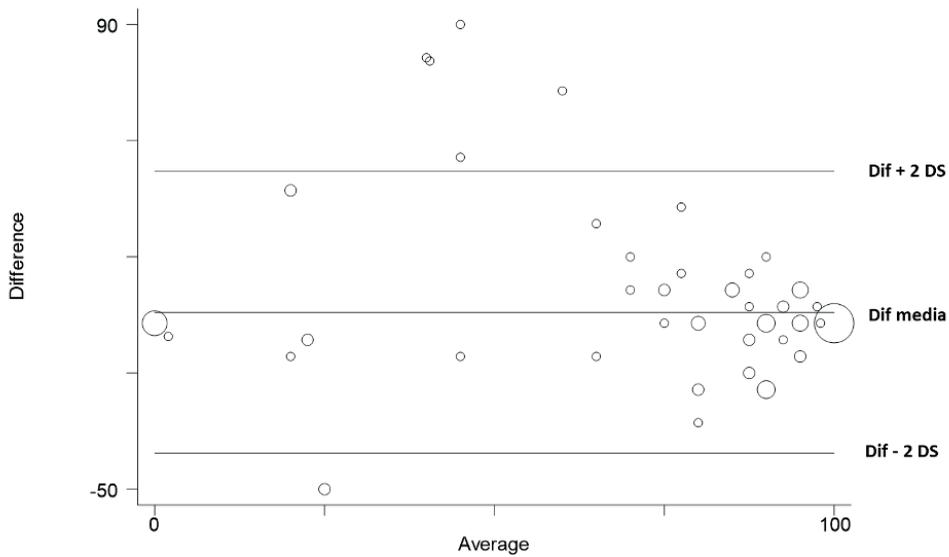
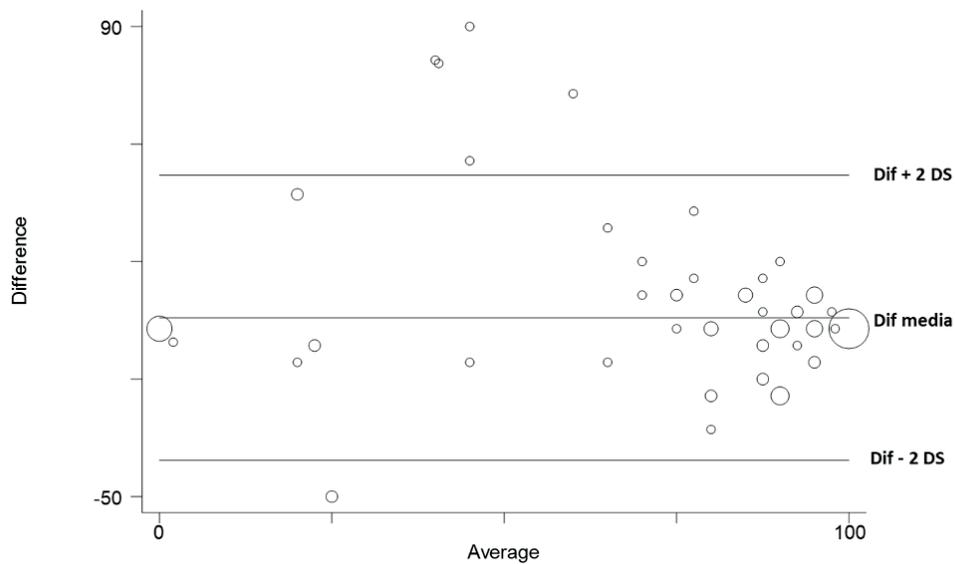
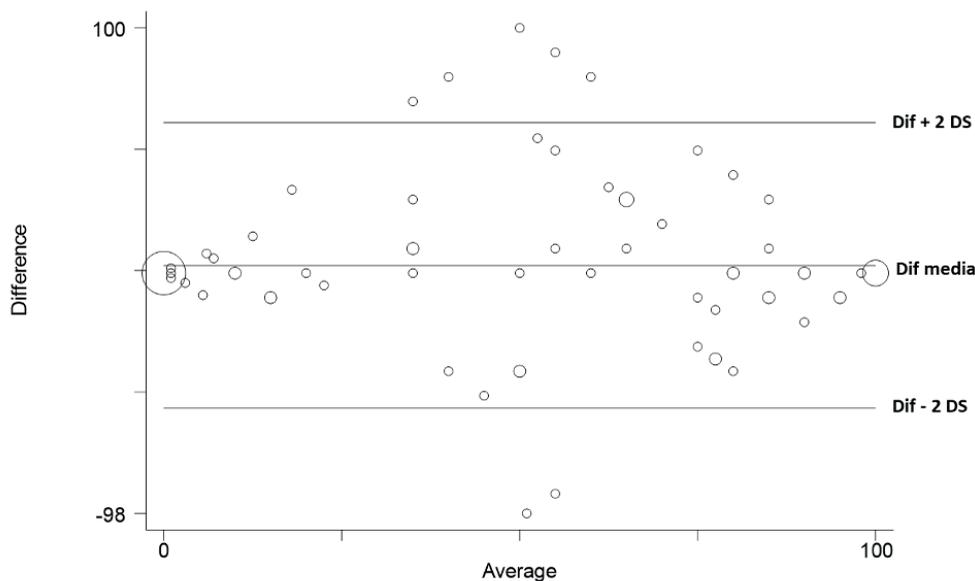


Figura 5. Gráfico de Bland y Altam para valorar acuerdo entre receptores de progesterona del tumor y de la mama



- Acuerdo del Ki-67 entre ambos materiales (Figura 6): El gráfico de Bland y Altman muestra una estructura muy asimétrica, especialmente para valores medios o altos de porcentaje de positividad del Ki-67. El 95% de las diferencias encontradas entre ambos materiales se observaron entre -51,2 y 39,9.

Figura 6. Gráfico de Bland y Altman para valorar acuerdo entre receptores de Ki-67 del tumor y de la mama



- Por otro lado, el acuerdo en HER2NEU entre ambos materiales fue considerable ( $\kappa$ : 0,70; IC 95%: 0,523 - 0,883)

### Perfil inmunohistoquímico y acuerdo entre la mama y los ganglios

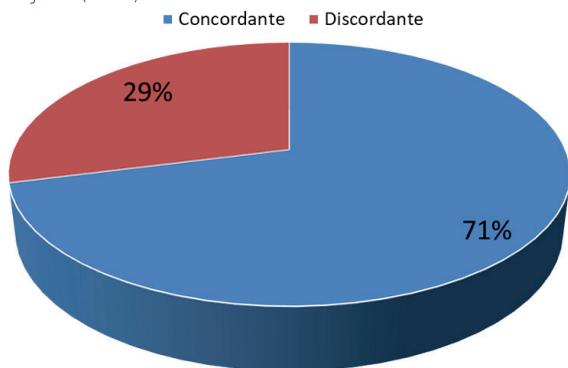
La distribución del perfil IHQ en la mama fue la siguiente: Luminal A 39, Luminal B 36, HER2 puro 3, Triple negativo 8, Luminal B/Her2 + 14.

En 7 pacientes el HER2+ sobre el tumor mamario fue indeterminado (2+) por lo que se realizó técnica de FISH y en 6 éste resultó negativo y uno positivo.

Un paciente presentó HER2+ indeterminado en el ganglio y resultó negativo con técnica de FISH.

La distribución del perfil de IHQ en los ganglios fue la siguiente: Luminal A 40, Luminal B 29, HER2 puro 5, Triple negativo 11, Luminal B/Her2+ 15.

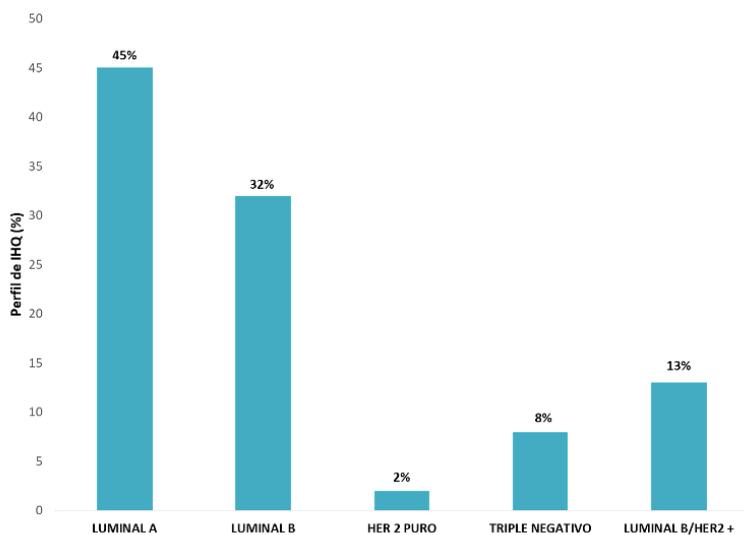
Figura 7. Concordancia en el perfil inmunohistoquímico entre ambos tejidos (n=71)



La concordancia en el perfil inmunohistoquímico entre la mama y los ganglios fue del 71% (IC 95%: 61% - 80%), Figura 7. En la figura 8 se muestra la distribución de los perfiles de IHQ en aquellas pacientes que presentaron concordancia. Por último, en la tabla 2 se detalla la distribución de los perfiles de IHQ en los casos donde hubo discordancia.

De acuerdo a los resultados hubo 8 pacientes en los cuales el receptor de progesterona fue negativo y en 7 pacientes el receptor de estrógeno resultó negativo en el ganglio. Sin embargo, esto no tuvo impacto en el tratamiento ya que de todas formas recibieron tratamiento con hormonoterapia. Con respecto al HER 2, 6 pacientes presentaron expresión en el ganglio.

Figura 8. Distribución de los perfiles inmunohistoquímicos en los casos en que hubo concordancia (n=71)



De las pacientes que presentaron Luminal A en la mama, en 5 de ellas los ganglios fueron luminal B, uno triple negativo y otro luminal B/Her2.

En las pacientes que presentaron luminal B en la mama, 6 resultaron luminal A en el ganglio, una un HER2 + puro, tres triples negativos y tres triples positivos.

Las pacientes que presentaron HER2+ puro en la mama, dos fueron luminal B/HER2+ en los ganglios.

Las pacientes que presentaron triple negativo en el tumor mamario, dos fueron luminal A, una luminal B y otra un HER2 + puro en los ganglios.

Tabla 2. Distribución de los perfiles de IHQ en los casos en que hubo discordancia (n=29)

IHQ EN MAMA	IHQ EN GANGLIO				
	LUMINAL A	LUMINAL B	HER PURO	TRIPLE NEGATIVO	LUMINAL B / HER2
LUMINAL A	-	5	-	1	1
LUMINAL B	6	-	1	3	3
HER PURO	-	-	-	-	2
TRIPLE NEGATIVO	-	1	1	-	-
LUMINAL B/HER 2	2	-	2	1	-
TOTAL	8	6	4	5	6

**Tabla 3.** Distribución de los perfiles de IHQ en los casos en que hubo discordancia en subpoblación que realizó neoadyuvancia (n=23)

IHQ EN MAMA	IHQ EN GANGLIO				
	LUMINAL A	LUMINAL B	HER PURO	TRIPLE NEGATIVO	LUMINAL B / HER2
LUMINAL A	-	4	-	1	-
LUMINAL B	3	-	1	3	3
HER PURO	-	-	-	-	2
TRIPLE NEGATIVO	-	-	1	-	-
LUMINAL B/HER 2	2	-	2	1	-
TOTAL	5	4	4	5	5

**Tabla 4.** Distribución de los perfiles de IHQ en los casos en que hubo discordancia de pacientes operadas (N:6)

IHQ EN MAMA	LUMINAL A	LUMINAL B	LUMINAL B / HER2
LUMINAL A	-	1	1
LUMINAL B	3	-	-
TRIPLE NEGATIVO	-	1	-
TOTAL	3	2	1

### Análisis de subgrupos

La concordancia en el perfil inmunohistoquímico entre la mama y los ganglios en las pacientes que no realizaron neoadyuvancia fue del 88% (IC 95%: 76% - 95%). La concordancia en el perfil inmunohistoquímico entre la mama y los ganglios en las pacientes que realizaron neoadyuvancia fue del 54% (IC 95%: 39% - 68%).

## DISCUSIÓN

Las metástasis sincrónicas en el ganglio linfático axilar podrían representar potencialmente la población de células metastásicas mejor que el tumor primario. Se ha especulado que las células que hacen metástasis localmente a través de linfáticos podrían ser biológicamente distintas de las células capaces de invadir los vasos sanguíneos y luego hacer metástasis en sitios distantes.

En el presente estudio, hallamos que la positividad para los marcadores biológicos no es estable durante el proceso metastásico, ya que

observamos una discordancia del 29%. Dentro de la bibliografía internacional, Aitken et al<sup>9</sup> halló un 46.9% de discordancia entre la IHQ del tumor y el ganglio, en por lo menos un receptor. Sasithorn Sujarittanakarn et al. también demostró discordancia entre los tumores primarios y la metástasis de ganglios linfáticos axilares sincrónicos, aunque en un porcentaje menor (10,1%-20,2%).<sup>11</sup>

En nuestro trabajo el fenotipo que presentó mayor discordancia fue el Luminal B, con un 13%. Cuatro pacientes presentaron HER2neu positivos. Estas pacientes realizaron neoadyuvancia con terapia anti-HER, las cuales, sin haber contado con la IHQ del ganglio, la conducta inicial hubiera sido diferente. En 3 pacientes el fenotipo del ganglio fue triple negativo. El resultado del cambio de fenotipo también implicó una modificación en el tratamiento y probablemente en el pronóstico. En contraposición 6 pacientes presentaron luminal A en el ganglio y esto no cambió la conducta terapéutica.

Los Receptores de Estrógeno presentan valor predictivo en la terapia antiestrogénica y los Receptores de Progesterona tienen valor pronóstico. Aproximadamente el 80% de los cánceres invasores son positivos para Receptores de Estrógeno, y entre un 65 a 70% son positivos para Receptores de Progesterona.<sup>5</sup> En el trabajo de V. Costanzo et al., del Instituto Alexander Flemming se analizaron 56 pacientes de un total de 115 cirugías. La expresión de Receptores Hormonales no mostró discordancia significativa entre el tumor primario y las metástasis ganglionares, similar a lo que ocurrió en nuestro trabajo. El RE + fue del 81% de los tumores y un 78% en los ganglios linfáticos, el RP+ fue de un 63% en el tumor y un 59% en los ganglios. En nuestro trabajo el RE fue de 87% en el tumor mamario y un 85 en los ganglios y el RP fue un 70% y 66%, respectivamente. Los resultados fueron similares en el trabajo de Sasithorn Sujarittanakarn et al.<sup>11</sup> en la cual el RE+ fue de un 74,7% en los tumores mamaros y 71,7% en los ganglios y el RP+ 71,7% en ambos. El hecho de presentar expresión de alguno de ellos permitió realizar tratamiento hormonal.

El 6% de los HER2neu negativos en la mama presentaron discordancia con el ganglio. Este cambio hizo que estas pacientes realicen neoadyuvancia. En el trabajo de V. Costanzo et al., tres pacientes (6,3%) mostraron discordancia para la expresión de HER2 (sobreexpresión negativa en tumor primario y positiva en la metástasis ganglionar), adoptando similar conducta en el cambio de tratamiento. En el trabajo de Sasithorn Sujarittanakarn et al.,<sup>11</sup> este cambio fue de un 15%, (de un 55% de expresión en el tumor mamario a un 70% en los ganglios). Sin embargo, no describen si esto generó un cambio en el tratamiento. En el

trabajo de Aitken et al<sup>9</sup> se observó un cambio en el estado de HER2 en el 14,7% representado en 31 pacientes de un total de 210.<sup>10</sup> En este grupo de pacientes el tratamiento adyuvante se vio modificado.

Un dato interesante fue cuando el tumor mamario fue triple negativo y el ganglio presentó HER2 positivo, persistiendo los receptores hormonales negativos. En estos casos el tratamiento se modificó y realizaron terapia antiHER. En los diferentes trabajos analizados esto también representó un cambio en la conducta terapéutica.<sup>9,11,15</sup>

En contraposición, un hallazgo importante en nuestro estudio fue que en aquellas pacientes que realizaron neoadyuvancia la concordancia fue menor, de 54%. Los trabajos analizados no discriminan entre tumores que fueron sometidos a cirugía como primer escalón de tratamiento o neoadyuvancia.<sup>11</sup>

## CONCLUSIÓN

La conclusión de nuestro trabajo fue que obtuvimos un 29% de discordancia. De este porcentaje, la mitad de las pacientes requirió un cambio en la conducta terapéutica. En 12 pacientes el tratamiento neoadyuvante fue modificado y en otras dos pacientes el tratamiento adyuvante, también. Esto significa que obtener la inmunohistoquímica (RE, RP, HER2neu y el KI67) de los ganglios metastásicos sincrónicos nos aporta información determinante y que permite tomar decisiones en cuanto a la terapéutica. En cuanto al tratamiento se tuvo en cuenta el fenotipo más agresivo y las terapias target (ANTIHER2) con el objetivo de mejorarle el pronóstico. Se necesita seguimiento a largo plazo para evaluar si estos cambios modificaron su sobrevida libre de enfermedad, entre otras variables.

Con esto podemos demostrar que dentro del tumor primario hay un porcentaje de clones de células con capacidad metastásica y genética distinta del resto, que aún no podemos determinar. Nuestros hallazgos refuerzan la necesidad de analizar y tener la información tanto del tumor mamario como del ganglio para una mejor selección del tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes, así como para comprender los mecanismos de diseminación metastásica. Por último, conocer estas discordancias nos permite entender porque algunas pacientes presentan una escasa o nula respuesta ante un determinado tratamiento.

## REFERENCIAS

- Gupta A, Hwang B, Benyamien-Roufaeil D, Jain S, Liu S, Gonzales R, Brown R, Zalzman M, Lu A. Mammalian MutY Homolog (MYH or MUTYH) is Critical for Telomere Integrity under Oxidative Stress. *OBM Geriatrics* 2022; 6(2):1-20 ◀
- Shokouh T, Ezatollah A, Barand P. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes Retrospective-Observational Analytical Study. *Medicine* 2015; 94(32):1-6 ◀ ◀
- Lopez Guil I, Talens J. El Espacio del Poema: Teoría y Práctica del Discurso Poético. Editorial Biblioteca Nueva 2011; 352 pág ◀
- Yao Z, Lu L, Wang R, Jin L, Liu S, Li H, Ren G, Wu K, Wang D, Kong L. Discordance and clinical significance of ER, PR, and HER2 status between primary breast cancer and synchronous axillary lymph node metastasis. *Med Oncol* 2014; 31:798 ◀
- Consenso nacional inter-sociedades. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. *Revista Nacional de mastología*. V.36. N 128. p.12-33. ◀
- Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Craig Allred D, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 21010.134. p. 48–72. ◀ ◀
- Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Comparison of Fluorescence In Situ Hybridization and Immunohistochemistry for the Evaluation of HER-2/neu in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999. 17. p. 1974–1974. ◀
- Bland JM, Altman DG. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003.22 p. 85–93. ◀
- Aitken SJ, Thomas JS, Langdon SP, Harrison DJ, Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. *Annals of Oncology*. 2010. 21. p 1254–61. ◀ ◀
- Rossi S, Basso M, Strippoli A, Dadduzio V, Cerchiaro E, Barile R, et al. Hormone Receptor Status and HER2 Expression in Primary Breast Cancer Compared With Synchronous Axillary Metastases or Recurrent Metastatic Disease. *Clin Breast Cancer*. 2015. 15(5). p 307–12. ◀
- Sujarittanakarn S, Himakhun W, Worasawate W, Prasert W. The Case to Case Comparison of Hormone Receptors and HER2 Status between Primary Breast Cancer and Synchronous Axillary Lymph Node Metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020. 21(6). p 1559–65. ◀ ◀
- Nedergaard L, Haerslev T, Jacobsen GK. Immunohistochemical study of estrogen receptors in primary breast carcinomas and their lymph node metastases including comparison of two monoclonal antibodies. *APMIS*. 1995. 103(1) p. 20–4.
- Ellsworth RE, Toro AL, Blackburn HL, Decewicz A, Devarmin B, Mamula KA, et al. Molecular Heterogeneity in Primary Breast Carcinomas and Axillary Lymph Node Metastases Assessed by Genomic Fingerprinting Analysis. *Cancer Growth Metastasis*. 2015. 20;8. p 15–24.
- Gerstman BS. *Physics Of Cancer, The Research Advances*. World Scientific; 2020. p. 280
- V. Costanzo, M. Rizzo, P. Mandó, A. Nervo, J. Nadal, F. Coló, Chacón, et al. Diferencias En La Expresión De Receptores Hormonales Y Her2 Entre El Tumor Primario De Mama Y Las Metástasis Ganglionares Sincrónicas, *Revista Argentina de Mastología*. 2016. V. 36. 128. p 58-66. ◀
- Georgescu R, Boros M, Moncea D, Bauer O, Coros MF, Oprea A, et al. Discordance Rate in Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER2 Status, and Ki67 Index Between Primary Unifocal and Multiple Homogenous Breast Carcinomas and Synchronous Axillary Lymph Node Metastases Have an Impact on Therapeutic Decision. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2018. 26. p. 533–8.

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Muchas gracias Dra. Nirenberg. Te felicito por el trabajo, está muy bien diseñado y bastante completo. El saber reconocer las metástasis a distancia, cuando hay una progresión en algún órgano o el estado de la biología molecular en los ganglios, nos sirve mucho para poder escalar los tratamientos. Sabemos que siempre se debe tratar lo más agresivo. ¿Qué pasa a la inversa? ¿Qué sucede si se tiene en la mama un HER positivo, por ejemplo, y en la axila un luminal. En ese caso ¿Cuál sería la terapia instituida?

**Dra. Nirenberg:** Siempre predomina en este caso el HER. Cuando ya tenemos el HER positivo, tanto en la mama como el ganglio, se continúa con el tratamiento.

**Dr. Cassab:** ¿No tuvieron el caso a la inversa, o sea con menos patología en la axila?

**Dra. Nirenberg:** Hemos tenido, por ejemplo, luminales B que pasaron a luminales A.

**Dr. Cassab:** ¿Luminales B por HER?

**Dra. Nirenberg:** Hemos tenido también luminales B por HER.

**Dr. Cassab:** ¿Y no realizaron tratamiento con Trastuzumab?

**Dra. Nirenberg:** Sí, en aquellas pacientes que tuvimos esta información, o sea que presentaron el HER positivo tanto en la mama como en el ganglio, se realizó ese tratamiento.

**Dr. Cassab:** O sea, no se descarta el tratamiento por ser menor en la axila.

**Dra. Nirenberg:** No.

**Dr. Cassab:** Muy bien.

**Dr. Dávalos Michel:** Quería felicitarlos por el trabajo, muy prolijo, muy bien presentado. Parece ser que la punción es la que produce mayores diferencias o discordancias. Entonces tendríamos que pedir de nuevo en la pieza operatoria o tenemos

que pedir siempre cuando hay metástasis axilares, la inmunohistoquímica de las metástasis axilares. Según ustedes, aparentemente, debiéramos hacerlo siempre, porque, si en un tercio de los pacientes, que encontraron ustedes (igual que los estudios escoceses), tenemos diferencia y esta diferencia cambia la conducta terapéutica habitualmente más, quiere decir que cuando tenemos metástasis en axila, tenemos que hacer siempre la inmunohistoquímica en las metástasis axilares. ¿Esto es así o no es así?

**Dra. Nirenberg:** Eso no está estandarizado. Cuando se realizó el trabajo, que fue prospectivo, lo planteamos tanto para las punciones como para la cirugía. Nosotros ahora lo estamos haciendo de rutina, pero en la cirugía. Cuando el ganglio centinela resulta positivo se hace la inmunohistoquímica de rutina. Pero no en las punciones.

**Dr. Dávalos Michel:** Lo que le pregunto es si, independientemente del ganglio centinela o no, cuando tenemos ganglios positivos ¿Debemos pedir la inmunohistoquímica, receptores de estrógenos, progesterona, HER2 y Ki67 en los ganglios positivos? ¿Eso está aconsejado si ya tenemos toda la histoquímica en el tumor primario? ¿Debemos hacerlo?

**Dra. Nirenberg:** Viendo los resultados, sí. Con el 29% de discordancia, que es un valor importante y 13 pacientes en las cuales cambió el tratamiento, sí.

**Dr. Núñez De Pierro:** Muchas gracias por la presentación. En primer lugar, que la discordancia fuera mayor en el espécimen de pieza quirúrgica era esperable, respecto a la punción. La gran modificación del tratamiento, estimo que está condicionada por la sobreexpresión del HER, porque resulta que cuando el ganglio era triple negativo, la pregunta es cuántas pacientes de ellas, igualmente hubieran recibido quimioterapia, dado que otra cosa no les vas a poder agregar. Respecto a la estandarización, es muy interesante como hipótesis de resistencia a los tratamientos. En lo personal

creo que está lejos de ser el estándar, porque no hay nada escrito de que vaya a cambiar la evolución, el "outcome" de la paciente, por modificar el tratamiento ¿no es verdad? Pero es a través de este tipo de investigaciones que podemos llegar a tener alguna cosa orientativa al respecto.

**Dra. Nirenberg:** Muchas gracias por su observación.