

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad sistémica, con un comportamiento heterogéneo. La edad, el tamaño del tumor, el tipo y grado histológico, el compromiso ganglionar, la presencia de invasión linfovascular y más recientemente, el comportamiento biológico o tipo molecular del tumor, dado por la expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), son los factores pronóstico más conocidos para cáncer de mama. De estos, el estado ganglionar es el factor pronóstico más importante ⁽¹⁾. Por tanto, la estadificación ganglionar constituye un elemento imprescindible, así como también la determinación del tipo molecular del tumor, no solo con fines pronósticos, sino también como factores predictivos, importantes en la planificación terapéutica ⁽²⁻⁶⁾. En este sentido la identificación de los tipos moleculares de cáncer de mama han permitido una mejor y mayor comprensión de la heterogeneidad de esta enfermedad ⁽⁷⁾.

Existen distintos perfiles de expresión genética que permiten determinar el tipo molecular de los tumores de mama, como *Oncotype DX* y *MammaPrint*. Asimismo, otros estudios han demostrado que las pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) proporcionan información útil en cuanto al subtipo molecular y muestra ser altamente coherente con la expresión genética, confiriendo los valores de pronóstico similares ⁽⁸⁻¹¹⁾. De acuerdo con la IHQ los tumores de mama se clasifican en: Luminal A (RE+ y/o RP+, Ki67↓ y HER2+), Luminal B (RE+ y/o RP+, Ki67↑ y HER2+), HER2 positivo (RE-, RP- y HER2+) y los Triple Negativo (RE-, RP- y HER2-) ^(12,13).

Las células de un tumor primario pueden

originar metástasis a sitios regionales y distantes, logrando vencer barreras de extravasación y desarrollando cualidades no solo para sobrevivir en otros tejidos, sino también para superar la latencia y reiniciar el crecimiento celular ⁽¹⁴⁾. Paget propuso la teoría de “semillas y el suelo”, la cual establece que determinados órganos son algunos de los objetivos en forma predispuesta para el crecimiento tumoral secundario ⁽¹⁵⁾. A pesar que pocos estudios han descrito los patrones de metástasis en relación con los subtipos moleculares de los tumores de mama, se sabe que cada uno de ellos tiene cierta predilección por órganos donde producir metástasis a distancia. Tumores que expresan positividad para RE, tienen períodos de latencia prolongados y hacen metástasis con frecuencia en el tejido óseo; mientras que los tumores RE negativos presentan un curso más corto para el desarrollo de metástasis y tienen predilección por órganos viscerales ^(16,17). Las metástasis en cerebro, hígado y pulmón son frecuentes en tumores HER2 positivo ⁽¹⁸⁾.

Numerosos estudios se han llevado a cabo en la búsqueda de determinar si existe una relación entre el tipo molecular de cáncer de mama y la probabilidad de metástasis axilar, algunos de ellos con resultados contradictorios ⁽¹⁹⁾.

El objetivo de esta investigación consiste en evaluar si el tipo molecular de cáncer de mama predice la presencia de metástasis ganglionar axilar en las pacientes con cáncer de mama, sometidas a biopsia de ganglio centinela (BGC).

MÉTODO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y de corte transversal. La población está constituida por todas las pacientes que acudieron la consulta de Patología Mamaria en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas (HUC), con diagnóstico de cáncer de mama (110 pacientes), desde enero

2013 a diciembre de 2015.

La muestra estuvo constituida por todas aquellas pacientes de la consulta de Patología Mamaria en el Servicio de Ginecología, del HUC, con diagnóstico de cáncer de mama que fueron sometidas a mastectomía o tratamiento preservador de la mama y que cumplieron con los criterios de realización de BGC (43 pacientes), desde enero 2013 a diciembre de 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todas las pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de mama infiltrante T1 y T2, sin metástasis; estadificados según el sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, a cuya biopsia por trucut se le realizó prueba de inmunohistoquímica y que fueron sometidas a mastectomía total o parcial oncológica más BGC con azul patente o con ^{99m}Tc y/o con técnica combinada.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes sin confirmación histológica para cáncer de mama. Pacientes con contraindicación de BGC. Pacientes con metástasis. Pacientes con carcinoma *in situ*. Pacientes con tumores T3.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizó un instrumento de registro, el cual incluyó los datos de identificación de la paciente, sexo, edad, diagnóstico histológico, estadificación clínica inicial, resultados de IHQ, resultado de la BGC.

PROCESAMIENTO DE LA BGC

Fue realizado por el personal médico adscrito a la Unidad de Patología Mamaria del Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela (UCV); a través del siguiente protocolo: en ganglios con un tamaño mayor o igual a 1 cm se les realizó corte congelado y en menores a este tamaño se empleó la técnica de impronta y raspronta; en ambos casos con tinción de hematoxilina y eosina.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Con la finalidad de describir la población en estudio se implementaron técnicas y recursos de la estadística descriptiva.

Asimismo, se calculó en diferentes casos el estadístico resumen conocido como media muestral o promedio de los datos.

RESULTADOS

Con la intención de determinar si existe una relación entre el subtipo molecular de cáncer de mama y la afectación ganglionar axilar, se llevó a cabo la revisión de un total de 110 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama desde estadio 0 a estadio IV, de las cuales 43 de estas contemplaban la información que cumplía con los criterios de inclusión. De este modo, la muestra estuvo conformada por 43 pacientes, todas del sexo femenino, en edades comprendidas entre 30 y 86 años, con edad promedio de 56 años y tres meses. El 81 % (n= 35) de la población era menopáusica.

El tipo histológico preoperatorio más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en 86 % (n= 37) de los casos. Los otros dos diagnósticos histológicos encontrados fueron la neoplasia papilar intraquística en 9 % (n=4) y el carcinoma lobulillar infiltrante, el cual estuvo presente en 5 % (n=2) de las pacientes. El estadio clínico inicial más común en este grupo de pacientes fue el estadio IIA, en 58 % (n=25), seguido del estadio IA en 30,3 % (n=13) de todos los casos. El diagnóstico de neoplasia papilar intraquística fue reportado en 9,4 % (n=4) y solo en 2,3 % (n=1) de los casos el estadio clínico Inicial no fue clasificable por ser TX.

El tipo molecular de tumor que se diagnosticó con mayor frecuencia fue Luminal B (HER2-) con 44 % (n=19), seguido por 28 % (n=12) de tumores de tipo Luminal A. Los otros tipos moleculares de cáncer de mama fueron triple negativo en 16 % (n= 7) de los casos y Luminal

B (HER2+) en 12 % (n=5).

El resultado positivo para la BGC se reportó en 23 % (n=10) de los casos tratados. De este grupo de 10 pacientes, 90 % (n=9) eran menopáusicas.

De este universo de pacientes con BGC positiva, el 60 % (n=6) presentaron tumor de tipo Luminal B (HER2-), un 20 % (n=2) presentó tumor triple negativo, 10 % (n=1) Luminal A y 10 % (n=1) Luminal B (HER2+). Respecto a las 33 pacientes en las cuales la BGC reportó negativa, se tiene que el 39 % (n=13) eran tumores de tipo Luminal B (HER2-), 33 % (n=11) Luminal A, 15 % (n= 5) triple negativo y 12 % (n=4) Luminal B (HER2+).

Basados en estos resultados, se evaluó la posible relación entre el subtipo molecular y la positividad de la BGC. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas que indicaran la dependencia de las variables ($\chi^2 = 9,48 > X^2 = 1,57$; IC = 95 %).

DISCUSIÓN

Es conocido que el estado ganglionar es el factor pronóstico más importante en cáncer de mama, asimismo, se han identificado numerosos factores predictivos para estimar la afectación ganglionar axilar como el tamaño tumoral, presencia de invasión linfovascular, edad de la paciente, entre otros. La probabilidad de afectación ganglionar axilar, relacionada con el subtipo molecular, además de ser poco estudiado, es muy controversial, ya que los reportes disponibles arrojan resultados variables; promoviendo el interés en esta investigación.

Actualmente, los subtipos moleculares son utilizados como factores predictivos entre las pacientes con cáncer de mama. Estos marcadores son utilizados para definir el tratamiento y establecer el pronóstico de la enfermedad, conjuntamente con las variables clínicas y patológicas, como la afectación ganglionar⁽²⁰⁾.

Dentro de la población estudiada, el subtipo molecular más frecuente fue el Luminal B (HER2+), a diferencia de estudios venezolanos como los de Uribe y col.,⁽²¹⁾ y Fernandes y col.,⁽²²⁾ donde se reporta a los Luminales A como los principales subtipos en las poblaciones correspondientes. Sin embargo, estos estudios no realizan la clasificación según el acuerdo de *St. Gallen* del año 2013⁽¹³⁾, donde se hace la discriminación de los subtipos Luminal B en HER2+ y HER2-, a diferencia de lo reportado por Howlland y col.,⁽²³⁾ en 2013 quienes indican el predominio del subtipo molecular Luminal B (HER2-) en 44 %. Este subtipo representa el 15 %-20 % de los casos de cáncer de mama. Su fenotipo es más agresivo que el de los Luminales A, con alto índice de proliferación y alto grado histológico. Son de mal pronóstico, con una alta tasa de recurrencia. Su respuesta al tratamiento hormonal no es tan alta^(24,25).

Con respecto a la relación entre los tipos moleculares de cáncer de mama y la BGC, Chengshuai y col.,⁽²⁶⁾ en Chile; Shriver y col.,⁽²⁷⁾ en EE.UU y Gülben y col.,⁽²⁸⁾ en Turquía, realizaron investigaciones similares y concluyeron que los tumores Luminal B (HER2+) desarrollan metástasis con mayor frecuencia en los ganglios axilares de mujeres con cáncer de mama. En China Zhou y col.,⁽²⁹⁾ y en Serbia, Inic y col.,⁽³⁰⁾ publicaron que existe una relación entre la positividad de la BGC y el tipo molecular Luminal B, sin distinción del subgrupo. Por otra parte, He y col.,⁽³¹⁾ y De Oliveira y col.,⁽³²⁾ reportaron que los tumores triple negativo tenían menor probabilidad de hacer metástasis en los ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama. En 2011 en Francia, Rey y col.,⁽³³⁾ publicaron datos no concluyentes en cuanto a la estrecha relación entre las dos variables que estudiamos, reportaron que hubo una aproximación entre las mismas. Finalmente, en concordancia con los resultados de esta investigación, Jones y col.,⁽¹⁹⁾ en 2013, no encontraron relación alguna entre el subtipo

molecular y la afectación ganglionar axilar.

Los resultados de las distintas publicaciones internacionales respecto a la relación entre el subtipo molecular de cáncer de mama y el resultado de la BGC son un poco contradictorios entre los distintos autores. Nuestra investigación no encontró relación alguna entre ambas variables; sin embargo, existe la necesidad de realizar estudios con un tamaño de muestra mucho más grande que permita determinar resultados concluyentes.

REFERENCIAS

- [No author's list]. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet*. 1998;352 (9132):930-942.
- Acea B, García A, Cereijo C, Rey R, Santiago P, Calvo L, et al. Repercusión de los criterios ACOSOG Z0011 sobre la indicación de la linfadenectomía axilar y el control locoregional en mujeres con ganglio centinela metastásico. Resultados preliminares tras cuatro años de aplicación clínica. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015;28(3):105-112.
- Giuliano A, McCall L, Betisch P, Withworth P, Blumencranz P, Leitch M, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg*. 2010;252(3):426-433.
- Giuliano A, Hunt K, Ballman K, Beitsch P, Whitworth P, Blumencranz P, et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-575.
- Rao R, Euhus D, Mayo H, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: A systematic review. *JAMA*. 2013;310(13):1385-1394.
- Falck A, Fernö M, Bendahl P, Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumors: Results from a prospective randomized. *BMC Cancer*. 2013;13:558.
- Filho J, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: Classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011;378(9805):1812-1823.
- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817-2826.
- Van de Vijver M, He Y, Van't Veer L, Dai H, Hart A, Voskuil D, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(25):1999-2009.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemically and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367-5374.
- Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: Toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res*. 2008;10(4):R65.
- Voduc D, Cheang M, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen T, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684-1691.
- Goldhirsch A, Winer E, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-2223.
- Vanharanta S, Massague J. Origins of metastatic traits. *Cancer Cell*. 2013;24(4):410-421.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev*. 1989;8(2):98-101.
- Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Chon M, Voduc D, Speers C, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271-3277.
- Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts A, Yu J, Klijn J, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res*. 2008;68(9):3108-3114.
- Aversa C, Rossi V, Geuna E, Martinello R, Milani A, Redana S, et al. Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases. *Breast*. 2014;23(5):623-628.
- Jones T, Neboori H, Wu H, Yang Q, Haffty B, Evans S, et al. Are breast cancer subtypes prognostic for nodal involvement and associated with clinic pathologic

- features at presentation in early-stage breast cancer? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2866-2872.
20. Duarte J, Bustamante M, Dinizza R, Gonçalves H, Marinho T, Fialho G, et al. Immunohistochemically profile and clinic pathological variables in breast cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;58(2):178-187.
 21. Uribe J, Hernández C, Menolascino F, Rodríguez J, Istúriz L, Márquez M, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):109-116.
 22. Fernandes A, Bianchi G, Pesci-Feltri A, Pérez M, Correnti M. Presence of human papillomavirus in breast cancer and its association with prognostic factors. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:548.
 23. Howland N, Driver TD, Sedrak MP, Wen X, Dong W, Hatch, S, et al. Lymph node involvement in immunohistochemistry-based molecular classifications of breast. *Cancer J Surg Res*. 2013;185(2):697-703.
 24. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):412-424
 25. Chengshuai S, Yiting J, Hongying W, Qiang Z. Association between molecular subtypes and lymph node status in invasive breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6800-6806.
 26. Shriver C, Hueman M, Ellsworth R. Molecular signatures of lymph node status by intrinsic subtype: Gene expression analysis of primary breast tumors from patients with and without metastatic lymph nodes. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33:116.
 27. Gülben K, Berberoğlu U, Aydoğan O, Kınaş V. Subtype is a predictive factor of no sentinel lymph node involvement in sentinel node-positive breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2014;17(4):370-375.
 28. Zhou W, He Z, Xue J, Wang M, Zha X, Ling L, et al. Molecular subtype classification is a determinant of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e35881.
 29. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djuricic I, et al. Difference between Luminal A and Luminal B subtypes according to Ki-67, tumor size, and progesterone receptor negativity providing prognostic information. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:107-111.
 30. He Z, Wu S, Yang Q, Sun J, Li F, Lin Q, et al. Breast cancer subtype is associated with axillary lymph node metastasis. A retrospective cohort study. *Medicine*. 2015;94(48):e2213.
 31. De Oliveira H, Dória M, Piatto J, Soares J, Filassi J, Baracat E, et al. Criteria for prediction of metastatic axillary lymph nodes in early-stage breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(7):308-313.
 32. Reyat F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, Bollet M, Pierga J, Alran S, et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. *Plos One*. 2011;6(5):e20297.