

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



LOS BROTES TUMORALES COMO FACTOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA DUCTAL INFILTRANTE UTILIZANDO LA METODOLOGÍA DE LA ITBCC 2016

TESIS

DR. MAX MOLINA AYALA

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA

NOVIEMBRE 2021

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO

“DR. JOSE ELEUTERIO GONZALEZ”

SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA



LOS BROTES TUMORALES COMO FACTOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA DUCTAL INFILTRANTE UTILIZANDO LA METODOLOGÍA DE LA ITBCC 2016

PRESENTA

DR. MAX MOLINA AYALA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA**

MONTERREY, N.L., MÉXICO

NOVIEMBRE 2021

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO

“DR. JOSE ELEUTERIO GONZALEZ”

SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA



LOS BROTES TUMORALES COMO FACTOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA DUCTAL INFILTRANTE UTILIZANDO LA METODOLOGÍA DE LA ITBCC 2016

PRESENTA

DR. MAX MOLINA AYALA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA**

DIRECTOR: DR. MED. MARCO ANTONIO PONCE CAMACHO

CO DIRECTOR: DRA. MED. RAQUEL GARZA GUAJARDO

MONTERREY, N.L., MÉXICO

NOVIEMBRE 2021

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO
"DR. JOSE ELEUTERIO GONZALEZ"
SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA

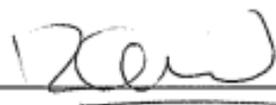
LOS BROTES TUMORALES COMO FACTOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE
MAMA DUCTAL INFILTRANTE UTILIZANDO LA METODOLOGÍA DE LA ITBCC

2016

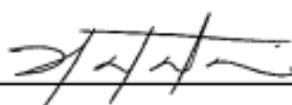
Aprobación de Tesis



Dr. Med. Marco Antonio Ponce Camacho
Director de Tesis



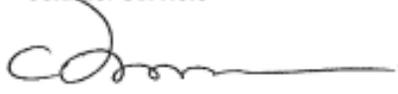
Dra. Med. Raquel Garza Guajardo
Codirectora de tesis



Dra. Natalia Vilches Cisneros
Coordinadora de enseñanza



Dra. Med. Oralia Barboza Quintana
Jefa del Servicio



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

**LOS BROTES TUMORALES COMO FACTOR PRONÓSTICO EN
CÁNCER DE MAMA DUCTAL INFILTRANTE UTILIZANDO LA
METODOLOGÍA DE LA ITBCC 2016**

PRESENTADO POR:

DR. MAX MOLINA AYALA

Éste trabajo se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” bajo la dirección del Dr. med. Marco Antonio Ponce Camacho y la codirección de la Dr. med. Raquel Garza Guajardo.



Dra. Med. Oralia Barboza Quintana

Jefe del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología

Febrero, 2022

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, a la Facultad de Medicina y al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” por darme la oportunidad de convertirme en médico y especialista.

A mis maestros de posgrado, porque todos han aportado algo importante en mi formación como especialista, y jamás podre devolverles todo el esfuerzo que ponen en nuestra formación.

A mis amigos, por estar conmigo estos 4 años, apoyándome y dándome alientos para seguir adelante en este camino, a Mario, Abel, Pepe y Juan, por entender todas esas veces que estuve ocupado y hacer tiempo para divertirnos.

A Itzel y Edwards, por enseñarme cosas nuevas todos los días y ayudarme a crecer.

A Marcela, por estar ahí siempre y creer en mí.

A mis compañeros de residencia, por convertir estos 4 años en una experiencia inolvidable, única, e irrepetible.

A mi familia, por demostrar todo el apoyo incondicional y amor del que somos capaces como personas, y ayudarme a cumplir mis sueños.

Índice

Marco Teórico

Incidencia y Mortalidad.....	8
Tamizaje y Diagnóstico.....	10
Brotos tumorales.....	12
Impacto en las neoplasias malignas.....	13
Cáncer de mama y el impacto de los brotes tumorales.....	15
Justificación.....	17
Hipótesis.....	19
Hipótesis Nula.....	20
Objetivo General	21
Objetivos Específicos	22
Material y Métodos.....	23
Resultados.....	25
Discusión.....	29
Conclusiones.....	33
Referencias.....	39

Incidencia y Mortalidad del Cáncer de Mama.

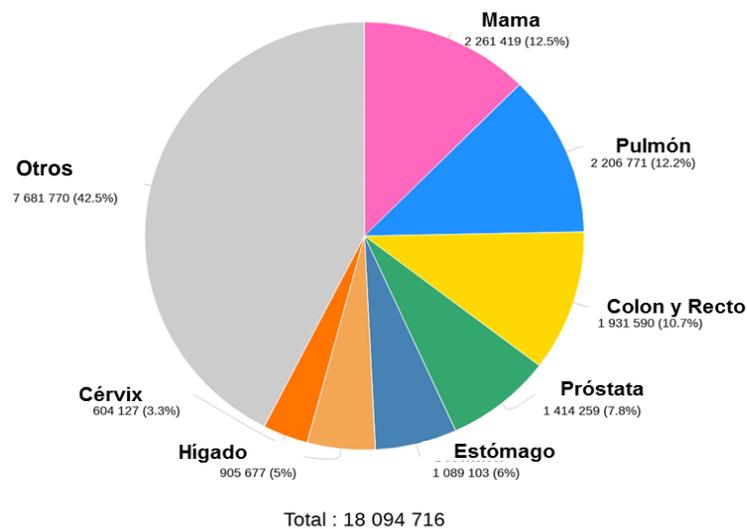
El cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia a nivel mundial, arriba del cáncer de próstata y pulmón, y el segundo en mortalidad, colocándolo solo debajo del cáncer de pulmón (1). Esto lo coloca como un problema de salud pública mundial.

En México, ocupa el primer lugar en mortalidad e incidencia (1, figura 1), con 30,000 casos nuevos aproximadamente diagnosticados en el 2020, y responsable del 8.8% de las muertes por cáncer en el mismo año.

Esto ha colocado al cáncer de mama en la mira de muchos investigadores, instituciones y organismos públicos, para mejorar los algoritmos de tratamiento, diagnóstico, y seguimiento con el objetivo de reducir su impacto a nivel mundial, y todas estas estrategias han culminado en los algoritmos de detección oportuna mediante la mastografía y el ultrasonido, la utilización de terapias neoadyuvantes y adyuvantes junto al tratamiento quirúrgico, y los estudios predictivos de comportamiento biológico, desde el estado de los receptores hormonales y el HER2Neu, hasta los métodos de análisis genético y molecular para la individualización de las terapias oncológicas.

A pesar de estas estrategias, la incidencia de esta neoplasia ha ido en aumento, sobre todo en poblaciones de bajo estatus socioeconómico (2). Junto con las estimaciones realizadas por el Global Cancer Observatory, con claras tendencias al incremento en la incidencia de este grupo de neoplasias hasta en el 50% para el 2040 y de mortalidad, en una proporción similar (1). Entonces, debemos preocuparnos por el incremento en el costo, no solo económico, sino humanitario y académico, de los sistemas de salud para proporcionar las herramientas necesarias y estadificar adecuadamente a todos los pacientes.

Número estimado de casos nuevos de cáncer a nivel mundial en ambos sexos, todas las edades 2020



Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Figura 1. Incidencia global del cáncer de mama, Globocan, 2020 (1).

Tamizaje y Diagnóstico

El tamizaje moderno para el cáncer de mama está bien establecido a nivel mundial: la autoexploración es útil en algunos contextos, pero los estándares son la mamografía y el ultrasonido de glándula mamaria para la detección oportuna. En caso de obtener entonces un resultado positivo o sospechoso, la biopsia por aguja de corte grueso proporciona el análisis definitivo, y en caso de resultar positivo, la habilidad para conocer el estado de los receptores hormonales y el HER2, realizando análisis por FISH de ser necesario en el caso del HER2, que junto con los parámetros clínicos y de imagen, estadifican a un paciente para entonces decidir el abordaje terapéutico.

En México, la mayoría de los pacientes ingresados en los sistemas de salud pública y privada cuentan con acceso al algoritmo completo de diagnóstico, que incluye la biopsia por aguja de corte, el análisis histológico de la biopsia y la resección obtenida tanto de la lesión primaria en la glándula, y de cualquier ganglio linfático sospechoso, el estado de los receptores hormonales y HER2, incluyendo el estatus por FISH.

Esto permite que, con los algoritmos más recientes establecidos por la AJCC en su octava edición, podamos estadificar correctamente a nuestros pacientes. Sin embargo, estos parámetros son los mínimos establecidos, y con el advenimiento de la Secuenciación de próxima generación y los equipos de análisis genético y molecular dedicados como el MamaPrint y Oncotype Dx, con impacto en el

manejo individualizado, son el panorama ideal del futuro para el diagnóstico y tratamiento en todas las neoplasias malignas, no solo el cáncer de mama.

Esperar, sin embargo, que estos métodos se encuentren al alcance de todas las instituciones, es algo de lo que no podemos prescindir mientras las poblaciones continúan creciendo. Nuestra incapacidad para volver disponibles nuestras mejores herramientas a todos los pacientes crea, entonces, presión por encontrar alternativas adecuadas, validadas, y con impacto, manteniendo los costos aceptables para las instituciones, y la accesibilidad alta para nuestros pacientes.

Los brotes tumorales

Descritos por primera vez en la literatura por Imai et al (3) en 1954, esta teoría del crecimiento por extensión directa de las células tumorales en el estroma adyacente fue poco estudiada por el resto de la comunidad científica la mayor parte del siglo XX. En la década de 1990, la idea y definición de los brotes tumorales es retomada para revisar su impacto en las neoplasias malignas, y Hase y colaboradores (4) en 1993 publican el impacto que tienen en la recurrencia en los pacientes de cáncer de colon, y son seguidos de inmediato por los hallazgos de Amato y Scucchi et al en 1994 (5).

Establecieron la primera definición del brote tumoral, como células francamente neoplasias por su morfología, en el frente de expansión estromal de la lesión, pero separadas de la masa principal y en grupos no mayores a 5 células (5).

Al mismo tiempo, Hase estableció 3 categorías para este parámetro y obtuvo resultados que demostraban una tendencia: La presencia de grandes números de brotes tumorales resultaba con frecuencia de recurrencias locales, y metástasis tempranas a ganglios linfáticos regionales (4). Otros trabajos contemporáneos como el de H.E. Gabbert (6) en 1992, demostraron resultados similares en cáncer gástrico, acuñando el término de “disociación de células tumorales”, con hallazgos similares.

El impacto de los Brotes tumorales en las neoplasias malignas.

Importantemente, Gabbert (6) realizó análisis de regresión de Cox, encontrando que el valor de predicción significativo de los brotes tumorales para el riesgo de recurrencia y progresión de la enfermedad era similar al dado por la invasión a ganglios linfáticos. Estos resultados sumados a los Hase y Amato en la década de los noventa, provocaron un nuevo interés por este parámetro, y durante las siguientes dos décadas, la importancia e impacto de este hallazgo morfológico fue analizado por distintos grupos de estudio.

Roh y colaboradores (8), en 2004, analizaron este parámetro en carcinoma espinocelulares de esófago, definiendo los brotes tumorales como células individuales o grupos de células menores a 5, desprendiéndose de un nido tumoral cercano. Estratificando a sus pacientes en dos grupos, obtuvieron que los pacientes en la categoría de altos brotes, definido por ellos como >5 en un campo de 20x, tenían una peor sobrevida general.

El estudio concluyó que este parámetro debe ser incluido en la estratificación de pacientes para la decisión de estrategias terapéuticas. Estos resultados fueron replicados por Teramoto et al en 2010 (9), notando que este parámetro era de ayuda para predecir el involucro a ganglios linfático en pacientes que tenían tratamiento conservador (9).

Los trabajos subsecuentes encontraron resultados alentadores en carcinomas gástricos (6), de ampulla de váter (7), carcinomas espinocelulares de la cabeza y el

cuello (11), y pulmón (12), y otros. La mayoría de estos estudios han demostrado la utilidad de este parámetro, en distintas situaciones y localizaciones.

Aunque es difícil comparar entre todos estos estudios, metodologías y criterios, estos esfuerzos culminaron en la inclusión del conteo de brotes tumorales en la AJCC en su octava edición para la estadificación patológica del adenocarcinoma de colon (AJCC, 8va edición,25), basados en los trabajos de Alessandro Lugli (14) y sus recomendaciones para el reporte de brotes tumorales en cáncer de colon.

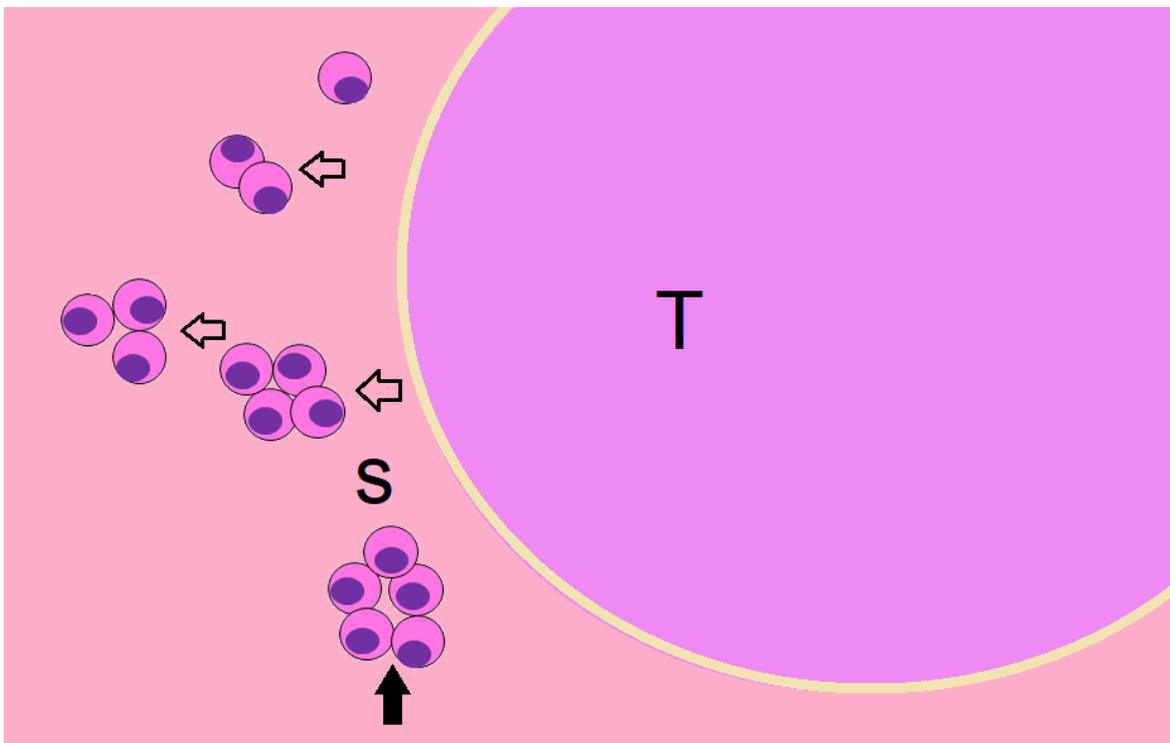


Figura 1. Esquematización de los brotes tumorales. El frente tumoral (Línea amarilla) delimita de forma imaginaria el Tumor (T) del estroma adyacente (S). Las flechas huecas señalan grupos de hasta 4 células tumorales, considerados los brotes tumorales. La flecha negra señala un grupo de 5 células, considerado un "grupo poco diferenciado" de células tumorales que no entran en la definición de brote tumoral.

El impacto de los brotes tumorales en el Cáncer de Mama.

En cáncer de mama, el primer estudio fue de Y.G. Man (16), que en 2010 describió que, en todos los subtipos de cáncer revisado en su estudio, los brotes tumorales, en áreas con disrupción focal de la membrana basal, son el método de diseminación de estas neoplasias, estableciendo también un cambio en el inmunofenotipo de las células malignas presentes en estos brotes: pérdida de receptores hormonales, y expresión anómala de moléculas de adhesión.

Más tarde, en 2013, F. Liang y colaboradores demostraron que, la presencia de “altos” brotes tumorales (definido por ellos como 7 o más brotes tumorales en un campo de 20x con un área de 0.950mm²), se asociaba con factores de mal pronóstico en carcinomas ductales infiltrantes de mama, de tipo no especial. La infiltración vascular, un tamaño tumoral mayor, y un peor desenlace clínico se presentó de forma significativa en el grupo de paciente con “altos” brotes tumorales (17). Documentaron también una disminución del índice proliferativo en la célula de los brotes tumorales, y finalmente una correlación Inter observador buena.

En 2015, dos estudios simultáneos, uno de Salhia y colaboradores (18) y F.J. Gujam (19), utilizando cada uno metodologías y definiciones distintas, llegaron a la conclusión de que, lo brotes tumorales, o en el caso de Gujam et al, la relación tumoral/estromal, están proporcionalmente relacionados con las metástasis a ganglios linfáticos e invasión angiolímfática, así como la recurrencia y una menor sobrevida libre de enfermedad.

De forma más reciente, Voustadakis (20) realizó una revisión donde revisó toda la literatura disponible, y expone la heterogeneidad de los resultados obtenidos en distintos estudios, y que puede ser utilizado para predecir la enfermedad residual posterior a los tratamientos iniciales, e incluso ser utilizado como parámetro para proporcionar terapias dirigidas a las propiedades metastásicas de las neoplasias con alto conteo de brotes tumorales.

En 2021, Mozarowski y colaboradores (21), utilizando la metodología de la ITBCC de 2016, analizaron la presencia de brotes tumorales en pacientes con tratamiento neoadyuvante y encontraron una relación directa a muerte por enfermedad, persistencia y recidiva en relación directa al conteo elevado de brotes tumorales, y son el primer estudio en utilizar metodología estandarizada para el conteo de brotes en los carcinomas de mama. Simultáneamente, Okcu et al (22) obtuvo resultados similares, sin embargo, fue una metodología distinta, y son el único estudio en mama utilizando un solo campo de alto poder para el conteo de brotes tumorales.

Justificación

En múltiples estudios se ha demostrado que los brotes tumorales en el cáncer de mama tienen un poder pronóstico (16,17,18,19,21,21,22). A pesar de la cantidad de evidencia que sugiere esta capacidad de los brotes tumorales, los contextos y métodos utilizados para validar este proceso son heterogéneos. Esto produce dificultad para comparar los resultados obtenidos de forma objetiva, además de impedir una propuesta estandarizada para la valoración de este parámetro. De todos los estudios realizados en adenocarcinoma de mama, solamente 1 estudio, por Mozarowski y colaboradores (21) utiliza una metodología establecida, aunque en adenocarcinomas de colon, con resultados comparables a lo ya establecido en otros órganos.

Otro rubro importante son los costos. Los incrementos en la incidencia y mortalidad de esta neoplasia incurren gastos adicionales para los sistemas de salud a nivel mundial, y aunque en el panorama ideal, todas nuestras herramientas disponibles, incluyendo plataformas como el Oncotype Dx, la realidad de los sistemas de salud para proveer estos estudios es limitada. Entonces, nuestra búsqueda por factores y parámetros que se puedan abordar de forma económica, y especialmente en el análisis histológico, parámetros que ya se encuentran disponibles en las secciones de rutina.

Cabe notar que es una evaluación nueva, y se necesita de patólogos con experiencia para realizar de forma correcta esta evaluación, sin embargo, el beneficio pronóstico establecido por los estudios previos, y la disponibilidad de este parámetro lo convierten en un buen candidato a ser incluido en la evaluación de rutina en el adenocarcinoma de mama.

Hipótesis

La cantidad de brotes tumorales clasificados con la metodología de la ITBCC de 2016 muestran una correlación directa y proporcional con el estadio patológico o sus parámetros de acuerdo con los criterios de la AJCC en su octava edición.

Hipótesis Nula

La cantidad de brotes tumorales clasificados con la metodología de la ITBCC de 2016 muestran no tiene correlación o asociación con el estadio patológico de los pacientes de acuerdo con los criterios de la AJCC en su octava edición.

Objetivo General

Analizar la cantidad y categoría de brotes tumorales en cáncer de mama tipo ductal infiltrante y analizar su relación con el estadio patológico o sus parámetros.

Objetivos Específicos

1. Realizar una evaluación en doble ciego por 2 patólogos expertos y patólogo quirúrgico general del parámetro en formato de doble ciego.
- 2.- Analizar la relación entre la categoría de brotes tumorales con los criterios de la ITBCC del 2016 contra el estadio patológico como está aprobado por la AJCC 8va edición.

Material y Métodos

Para analizar el impacto de los brotes tumorales en los pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante de tipo no especial, diseñamos un estudio retrospectivo, comparativo y observacional.

Se realizó al principio un cálculo para el tamaño de la muestra, obteniendo una N de 79 para nuestra población e incidencia. Posteriormente realizamos una búsqueda en nuestro archivo y base de datos con el sistema Pathox de TESI Imaging, desde enero del 2013 a abril del 2017. Se obtuvieron un total de 135 registros.

Los criterios de inclusión para el estudio fue que existieran bloques o laminillas disponibles, y que el material disponible fuera una resección, con diagnóstico de cáncer de mama ductal infiltrante. Se excluyeron los casos que tuvieran cualquier tipo de terapia neoadyuvante o sexo masculino, y se eliminaron los casos que no tuvieran material disponible para la evaluación.

Posteriormente se organizaron los casos en una base de datos dónde se obtuvieron los datos necesarios para establecer el estadio anatómico, el estado de los receptores hormonales, así como el HER2, y el estadio patológico de acuerdo con los criterios establecidos por la AJCC de 2018 en su octava edición (25).

Los casos fueron presentados a los 3 patólogos evaluadores, para establecer la medida del parámetro del conteo de brotes tumorales, utilizando la metodología descrita por la ITBCC del 2016, la cual consiste en:

- Establecer el factor de normalización con el campo de visión del ocular, en este caso de 22 para un factor de normalización de 1.210.

- Se seleccionó la laminilla con mayor cantidad de brotes tumorales en la interfaz estromal epitelial de la neoplasia.

- En un escaneo a 10x se revisan al menos 10 campos, para encontrar el área de mayor concentración de brotes tumorales.

- Se realizó la cuenta total de “brotes” en un campo de 20x.

- Se normalizo el número de brotes tumorales utilizando la formula establecida por la ITBCC. En este caso \llcorner Brotes totales= Numero de brotes en un campo de 20x / 1.210.

Una vez obtenidos los datos, se realizó el análisis estadístico utilizando la prueba exacta de Fisher para la correlación entre variables, así como descripción de la población y resultados obtenidos utilizando medidas de tendencia central. También se realizó una prueba para correlación Inter observador, utilizando la Kappa de Fleiss para más de 2 observadores.

Resultados

Se obtuvieron un total de 135 registros de resección de adenocarcinoma ductal infiltrante de mama de enero del 2013 a abril de 2017. Se eliminaron 4 de ellos por ausencia de material disponible para la evaluación, 11 registros fueron de resecciones adicionales, segundos primarios, o reintervenciones a pacientes con tratamiento quirúrgico previos, y 16 recibieron quimioterapia neoadyuvante, por lo que fueron excluidos de esta evaluación.

De los 104 casos restantes, únicamente dos de ellos no tenían material disponible para evaluar el estado de receptores y HER2, por lo que fueron excluidos únicamente del análisis de estadio patológico y estado de receptores, pero fueron incluidos en la evaluación para brotes tumorales y el resto de las comparaciones realizadas.

De los pacientes estudiados, el rango de edad fue de 50 a 65 años, con una media de 56 años, y solo el 17% de los pacientes fueron mayores de los 60 años. El 60% de los pacientes tuvo cirugía en estadios tempranos de la enfermedad (Estadios de la AJCC 8va edición Ia-IIb), y solo el 10% tuvieron resección de la neoplasia en estadio IV (tabla 1).

	N	Promedio	Desviación estándar	Varianza
Edad	104	56	4	17
Ganglios positivos	104	4	8	66
Grado histológico	104	Poco diferenciado G3	-	-
Estadio anatómico	104	II B	I – III B	-
Estado de Receptores Hormonales y HER2	102	Luminal	-	-
Estadio patológico	103	II A, II B	-	-

Tabla 1 Datos generales y patológicos de la población estudiada.

Del estado de los receptores hormonales y HER2, el 67% (68 casos) fueron positivos para estrógenos y progesterona (Luminales A y B), el 15% fueron enriquecidos en HER2, y 18% triples negativos.

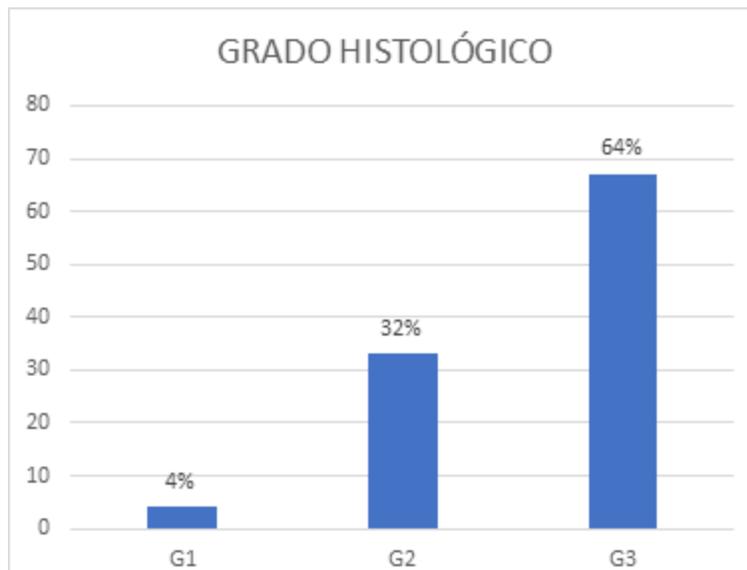


Figura 2. Grado histológico de las neoplasias estudiadas.

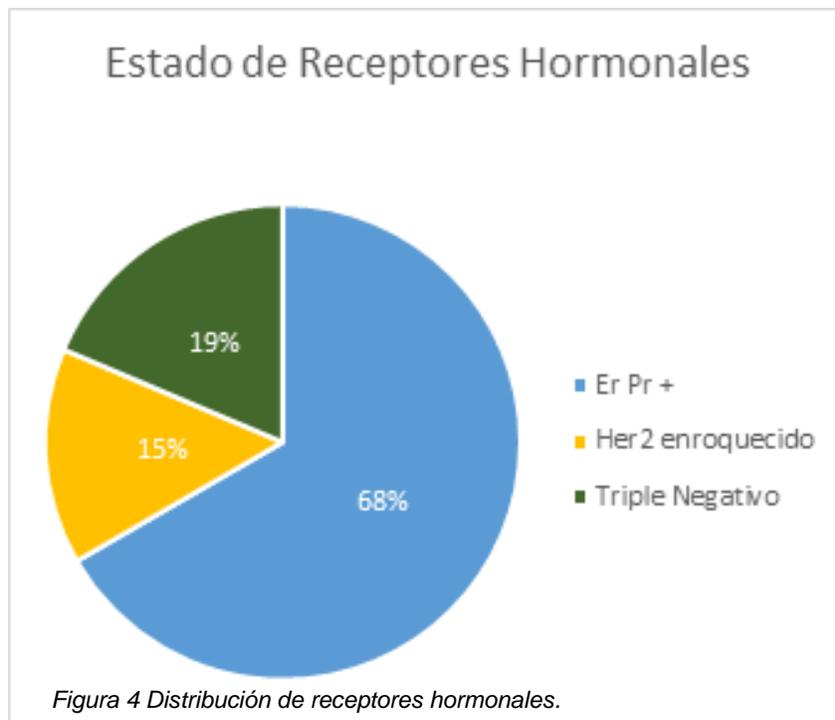


Figura 4 Distribución de receptores hormonales.

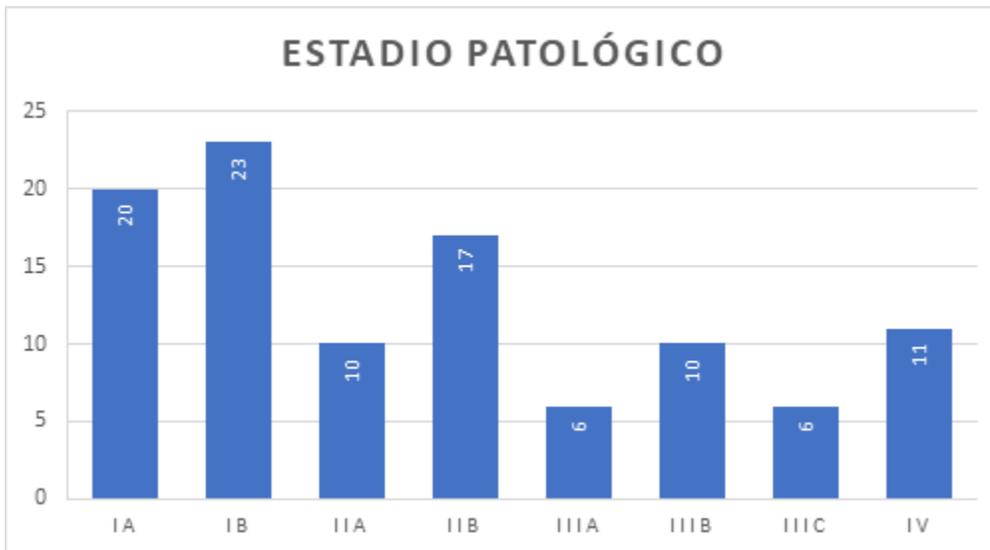


Figura 4. Distribución de casos de acuerdo con los criterios completos de la AJCC octava edición.

Con respecto a los brotes tumorales, se realizaron dos categorías por consenso entre los patólogos evaluadores (MAP, RGG, MMA), la primera de ellas sin realizar el paso de la normalización de brotes por el campo de visión del microscopio, y un segundo conteo normalizando el conteo de brotes tumorales con la fórmula establecida por la ITBCC de 2016. Los casos fueron observados de forma aleatoria. De los 104 casos evaluados, el 38.5% resultaron sin brotes tumorales a la evaluación (Bd0), 41.3% resultaron con brotes tumorales de 1 a 4 (Bd1), 13.5% con 5 a 9 brotes tumorales, y solo el 6.7% con 10 o más brotes tumorales

	Frecuencia	Porcentaje
Bd0	40	38.5
Bd1	43	41.3
Bd2	14	13.5
Bd3	7	6.7
Total	104	100.0

Tabla 2. Categoría de brotes tumorales de acuerdo con la clasificación de la ITBCC 2016.

Con estos datos se realizaron comparaciones con prueba exacta de Fisher, obteniendo dos distintas comparativas. En las pruebas con normalización, el estadio Anatómico, Patológico no mostraron correlación alguna, con una tendencia hacia un mayor número de brotes tumorales ($p = 0.079$). Con el estado de receptores hormonales y HER2, los tipos Luminal A y B mostraron una mayor tendencia a presentar brotes tumorales y en mayor cantidad al resto de los subtipos moleculares ($p = 0.049$).

El análisis realizado a los valores sin normalizar el número de brotes tumorales con la fórmula establecida por la AJCC 8va edición arrojó resultados similares, sin demostrar correlación entre los brotes tumorales y el resto de los parámetros de forma significativa.

Discusión

La presencia de los brotes tumorales en las neoplasias epiteliales malignas tiene más de 60 años (3) de haberse descrito en el ámbito de la patología. Este patrón de crecimiento tumoral no supuso un paradigma en el pronóstico de las neoplasias malignas hasta la década de los 90, donde se evaluó en neoplasias epiteliales del colon (4,5) y asociado de forma prevalente e independiente a múltiples factores de mal pronóstico. En cáncer de mama fue propuesto como una forma de diseminación tumoral por Man Y.G. et al en 2010 (16).

Los cambios moleculares que le permiten a las células neoplásicas de algunos carcinomas invadir, destruir o moverse en el estroma adyacente han sido motivo reciente de estudio y análisis, documentando pérdida de moléculas de adhesión (12). También es de notar, que la metodología de como evaluar los brotes tumorales ha variado importante mente con el paso del tiempo (17,18).

La evaluación de los brotes tumorales de forma rutinaria para evaluación solo ha sido aceptada hasta ahora en cáncer de colon, con la ITBCC (International Tumor Budding Consensus Conference) de 2016 estableciendo una metodología estandarizada y los puntos de corte por categorías para ser incluido en los protocolos de reporte (14). A pesar de esto, el resto de los artículos que exploran este parámetro en distintos sitios son inconsistentes con el método de evaluación (11,16,17,18,19), con sólo una excepción, por Mozarowski Et al (21). La mayoría de estos estudios han demostrado que la presencia de brotes tumorales concede un peor pronóstico, específicamente Liang Et al con mayor tamaño tumoral,

invasión angiolinfática, y Salhia y colaboradores con invasión y ganglios linfáticos positivos. Varios estudios con seguimiento amplio de sus pacientes establecieron peor sobrevida general y libre de enfermedad, sin embargo, estos datos no estuvieron disponibles para este estudio.

Nuestro estudio no encontró asociación directa entre el estadio y la cantidad de brotes tumorales presentes, aunque si una tendencia a presentar un mayor número de ganglios linfáticos presentes siguiendo la metodología de la ITBCC del 2016. Otros estudios han utilizado una clasificación dicotómica y con distintos puntos de corte, lo cual dificulta aún más una comparación válida entre los distintos estudios realizados hasta la fecha (17,18), Salhia (18) y colaboradores usaron un conteo en 10 campos de alto poder utilizando también tinciones de inmunohistoquímica, como receptores de estrógenos y citoqueratinas, mientras que Liang et al utilizo objetivos de 20x (17) con tinciones de HyE.

En ambos casos, el punto de corte, y la metodología para determinar las células válidas para el conteo es distinta, entre ellas y entre lo propuesto por la ITBCC.

Salhia reconoce en su cohorte que existen suficientes diferencias entre la mucosa del colon y el epitelio glandular mamario para determinar que son necesarios distintos puntos de corte para la estratificación de pacientes en cáncer de mama utilizando los brotes tumorales como factor, y ofrecen un punto de corte basado en la supervivencia general de sus pacientes, con “7” como el valor limite en una clasificación dicotómica entre “Altos brotes” y “Bajos brotes” tumorales (18). Solamente nuestro estudio y el Mozarowski et al (21) evalúan este parámetro en

cáncer de mama con la metodología de la ITBCC de forma estricta y utilizando los puntos de corte establecidos en ese mismo consenso. Estudios adicionales con cohortes de mayor tamaño y metodología homogénea son necesarios para ilustrar la realidad de la situación de este parámetro no solo en cáncer de mama, si no en todas las neoplasias donde este parámetro sea relevante. Es de la opinión de los autores que, utilizar una clasificación dicotómica podría simplificar y mejorar la capacidad de estratificación de los brotes tumorales, pero incluir en el reporte un “conteo total” en un campo definido podría incrementar los datos disponibles para futuras cohortes.

Otro parámetro analizado en nuestro estudio fue la correlación interobservador. Un valor de 0.612 en el análisis de Kappa de Fleiss es aceptado como “Substancial” o bueno de forma general (23) entre los tres patólogos evaluadores en nuestro estudio. Liang (17) documento un Kappa de 0.717, que es excelente, entre dos revisiones distintas, y no establece si fueron dos observadores, o un solo observador en dos momentos diferentes. Salhia (18) reporta una Kappa de Cohen de 0.533 para los brotes “peritumorales” definidos por su estudio, y utilizando su propia metodología. Esto indica una correlación reportada en la literatura de al menos “moderada” (23). Tomando esto en cuenta, los hallazgos de nuestro estudio pueden deberse a una alta cantidad de categorías evaluadas (Bd0, Bd1, Bd2, Bd3) contra clasificaciones dicotómicas de otros estudios (17,18,19,20,21).

Finalmente, la relación entre el estatus de los brotes y el estado de los receptores hormonales y la expresión de HER2 es heterogénea en la literatura. Voutsadakis (20) menciona que se han demostrado asociaciones con el estado y la expresión

de HER2, y que los cambios que experimentan las células de la transición Tumoral-Mesenquimal pueden afectar el inmunofenotipo de estas, modificando su expresión de receptores y moléculas de adhesión.

Ningún estudio ha demostrado de forma definitiva la asociación con el inmunofenotipo de forma definitiva, Salhia expone que solo un observador mostro correlación en carcinomas positivos para receptores de estrógenos (18), y Mozarowski no muestra diferencias entre el pronóstico proporcionado por el conteo de brotes entre los inmunofenotipos (21), pero Okcu et al en su estudio concluyen “los brotes tumorales se presentaron en mayor número en los subtipos Luminal B, enriquecidos en Her2 y triples negativos, contrario a los de subtipo Luminal A” (22). En nuestro estudio la información para el índice de proliferación Ki67 no estuvo disponible para la mayoría de los casos, pero al realizar el análisis entre luminales, enriquecidos y Triples negativos, la asociación estadísticamente significativa resultó hacia los luminales.

Conclusiones

Los brotes tumorales son un patrón histológico distinguible de las neoplasias epiteliales malignas y confiere un peor pronóstico con su presencia y número en estos pacientes (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,15,16,17,18,19,21,21,22), sin embargo, su evaluación estandarizada solo se ha integrado en el cáncer de colon (14). En el resto de las neoplasias bajo estudio, incluyendo las de la glándula mamaria, los métodos y selección de pacientes son heterogéneos (16,17,18,19). Las diferencias entre los órganos estudiados también establecen la necesidad de diferenciar los parámetros de estratificación en distintos órganos (18,22). Esta posibilidad ha sido reportada anteriormente en cáncer de mama con seguimientos prolongados (17), y en cohortes futuras se debe seguir explorando la necesidad de cambiar los parámetros para una evaluación efectiva en otros órganos fuera del colon.

Nuestro estudio utilizo los acordado por la ITBCC del 2016 con el objetivo de demostrar su utilidad los tumores de la glándula mamaria y una tendencia hacia un mayor número de ganglios linfáticos positivos, consistente con los hallazgos demostrados en otros estudios, incrementando el riesgo de metástasis tempranas, y menos sobrevida libre de enfermedad (17,18,19,20,21).

La presencia de brotes tumorales con inmunofenotipos específicos de cáncer de mama no esta clara en la literatura (20,21,22), pero nuestro estudio sugiere la posibilidad de una asociación con los carcinomas con expresión de estrógenos y progesterona, limitado con la expresión del Ki67. La posibilidad de estudios futuros

de analizar expresión de Ki67 contra la cantidad de brotes tumorales ofrece otra rama interesante de estudio, ya que la progresión de la enfermedad no se encuentra asociada solo a la actividad mitótica (25).

Referencias

1. Cancer Today - Global Cancer Observatory. (2020). <https://Gco.Iarc.Fr/>. Retrieved October 24, 2021, from https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
2. Clinical, and Genomic Factors Associated with Breast Cancer Mortality in the Linked Surveillance, Epidemiology, and End Results and Medicare Database. *JAMA network open*, 4(10), e2131020. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.31020>
3. Imai, T. (1954). The growth of human carcinoma: a morphological analysis. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 45(30)
4. Hase, K., Shatney, C., Johnson, D., Trollope, M., & Vierra, M. (1993). Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*, 36(7), 627–635. <https://doi.org/10.1007/BF02238588>
5. Amato, A., Scucchi, L., & Pescatori, M. (1994). Tumor budding and recurrence of colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*, 37(5), 514–515. <https://doi.org/10.1007/BF02076204>

6. Gabbert, H. E., Meier, S., Gerharz, C. D., & Hommel, G. (1992). Tumor-cell dissociation at the invasion front: a new prognostic parameter in gastric cancer patients. *International journal of cancer*, 50(2), 202–207.
<https://doi.org/10.1002/ijc.2910500208>
7. Ohike, N., Coban, I., Kim, G. E., Basturk, O., Tajiri, T., Krasinskas, A., Bandyopadhyay, S., Morohoshi, T., Shimada, Y., Kooby, D. A., Staley, C. A., Goodman, M., & Adsay, N. V. (2010). Tumor budding as a strong prognostic indicator in invasive ampullary adenocarcinomas. *The American journal of surgical pathology*, 34(10), 1417–1424.
<https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f0b05a>
8. Roh, M. S., Lee, J. I., & Choi, P. J. (2004). Tumor budding as a useful prognostic marker in esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 17(4), 333–337. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2004.00436.x>
9. Teramoto, H., Koike, M., Tanaka, C., Yamada, S., Nakayama, G., Fujii, T., Sugimoto, H., Fujiwara, M., Suzuki, Y. and Kodera, Y. (2013), Tumor budding as a useful prognostic marker in T1-stage squamous cell carcinoma of the esophagus. *J. Surg. Oncol.*, 108: 42-46. <https://doi.org/10.1002/jso.23341>
10. Mitrovic, B., Schaeffer, D., Riddell, R. et al. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. *Mod Pathol* **25**, 1315–1325 (2012).
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.94>

- 11.** Wang, C., Huang, H., Huang, Z., Wang, A., Chen, X., Huang, L., Zhou, X., & Liu, X. (2011). Tumor budding correlates with poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 40(7), 545–551. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01041.x>
- 12.** Taira, T., Ishii, G., Nagai, K., Yoh, K., Takahashi, Y., Matsumura, Y., Kojima, M., Ohmatsu, H., Goto, K., Niho, S., Takashima, H., Inoue, H., Ohe, Y., & Ochiai, A. (2012). Characterization of the immunophenotype of the tumor budding and its prognostic implications in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 76(3), 423–430. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.11.010>
- 13.** Li, X., Wei, B., Sonmez, C., Li, Z. & Peng, L. High tumor budding count is associated with adverse clinicopathologic features and poor prognosis in breast carcinoma. *Hum. Pathol.* 66, 222–229 (2017).
- 14.** Lugli, A., Kirsch, R., Ajioka, Y., Bosman, F., Cathomas, G., Dawson, H., ... & Kakar, S. (2017). Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern pathology*, 30(9), 1299
- 15.** Shi, H., Ye, L., Lu, W., & Lu, B. (2021). Grading of endocervical adenocarcinoma: a novel prognostic system based on tumor budding and

cell cluster size. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 10.1038/s41379-021-00936-1.

Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00936-1>

16. Man Y. G. (2010). Tumor cell budding from focally disrupted tumor capsules: a common pathway for all breast cancer subtype derived invasion? *Journal of Cancer*, 1, 32–37. <https://doi.org/10.7150/jca.1.32>
17. Liang, F., Cao, W., Wang, Y., Li, L., Zhang, G., & Wang, Z. (2013). The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer. *Pathology, research and practice*, 209(5), 269–275.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.01.009>
18. Salhia, B., Trippel, M., Pfaltz, K., Cihoric, N., Grogg, A., Ladrach, C., Zlobec, I., & Tapia, C. (2015). High tumor budding stratifies breast cancer with metastatic properties. *Breast cancer research and treatment*, 150(2), 363–371.
<https://doi.org/10.1007/s10549-015-3333-3>
19. Gujam, F. J., McMillan, D. C., Mohammed, Z. M., Edwards, J., & Going, J. J. (2015). The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer. *British journal of cancer*, 113(7), 1066–1074.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2015.287>

20. Voutsadakis I. A. (2018). Prognostic role of tumor budding in breast cancer. *World journal of experimental medicine*, 8(2), 12–17.
<https://doi.org/10.5493/wjem.v8.i2.12>
21. Mozarowski, P., Rasaiah, B., Reed, M., Lewis, A., Walde, N., & Voutsadakis, I. A. (2021). Prognostic Role of Tumor Budding in Breast Cancer Patients Receiving Neo-Adjuvant Therapy. *Journal of clinical medicine*, 10(4), 827.
<https://doi.org/10.3390/jcm10040827>
22. Okcu, O., Öztürk, Ç., Şen, B., Arpa, M., & Bedir, R. (2021). Tumor Budding is a reliable predictor for death and metastasis in invasive ductal breast cancer and correlates with other prognostic clinicopathological parameters. *Annals of diagnostic pathology*, 54, 151792.
<https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151792>
23. Hartling L, Hamm M, Milne A, et al. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Mar. Table 2, Interpretation of Fleiss' kappa (κ) (from Landis and Koch 1977) Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92295/table/methods.t2/>
24. Eliyatkin, N., Yalçın, E., Zengel, B., Aktaş, S., & Vardar, E. (2015). Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *The journal of breast health*, 11(2), 59–66.
<https://doi.org/10.5152/tjbh.2015.1669>

25. Giuliano, A.E., Edge, S.B. & Hortobagyi, G.N. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* **25**, 1783–1785 (2018).
<https://doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6>