

ORIGINAL

Relación entre los niveles séricos del factor de crecimiento endotelial-vascular C, la afectación ganglionar axilar y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama operable sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela[☆]

José Claudio Maañón di Leo

Área Integrada de Gestión de Obstetricia y Ginecología, Unidad Funcional de Patología Mamaria, Hospital Costa de Sol, Universidad de Málaga, Málaga, España

Recibido el 3 de septiembre de 2020; aceptado el 16 de octubre de 2020
Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

VEGF-C;
Cáncer de mama;
Ganglio centinela

Resumen

Objetivos: Investigar la relación entre los niveles séricos del factor de crecimiento endotelial-vascular C (VEGF-C) y la afectación ganglionar axilar.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio prospectivo y subsecuente análisis sobre 174 pacientes con cáncer de mama temprano que habían sido sometidas a la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC).

Resultados: El valor medio de la concentración plasmática de VEGF-C fue 6.561,5 pg/ml. No se encontró asociación entre el nivel plasmático del VEGF-C y el estado de compromiso ganglionar en la BSGC ($p=0,626$). En el análisis de regresión logística multivariante los niveles séricos de VEGF-C tampoco fueron predictivos del compromiso ganglionar. El tiempo hasta la recaída o hasta el último seguimiento tuvo una mediana de 51 meses (media: 49 meses), con una máxima de 80 meses (percentil 25: 42 meses; percentil 75: 62 meses) La reducción en 1.000 puntos en los valores séricos de VEGF-C (1k) aumentó el riesgo instantáneo, con un HR 1,357 (IC 95%: 1,004-1,838). Este aumento de riesgo es del 35% por cada 1.000 puntos de disminución de los valores séricos, evidenciable en el test de Kaplan-Meier.

Conclusiones: Los niveles séricos de VEGF-C no están relacionados con el riesgo de afectación ganglionar axilar en el cáncer de mama temprano y, por tanto, no pueden utilizarse para predecir la presencia de afectación ganglionar en la BSGC. Las pacientes con niveles séricos de VEGF-C por encima de la media presentan menor riesgo de recaer en los primeros 4 años

[☆] Este artículo se ha elaborado a partir de la tesis doctoral del propio autor. Dicha tesis se encuentra disponible en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): <https://hdl.handle.net/10630/19324>
Correo electrónico: jcm@hcs.es

de seguimiento que las pacientes con valores por debajo de la media. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en el análisis multivariado por lo que merece confirmación en futuros estudios diseñados específicamente para este objetivo.

© 2020 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

VEGF-C;
Breast cancer;
Sentinel node

Association between serum levels of vascular-endothelial growth factor-C, axillary node involvement and disease-free survival in patients with operable breast cancer undergoing sentinel node biopsy

Abstract

Objectives: To investigate the association between serum levels of vascular-endothelial growth factor-C (VEGF-C) and axillary node involvement.

Material and methods: We performed a prospective study and subsequent analysis of 174 patients with early-stage breast cancer who had undergone sentinel node biopsy (SNB).

Results: The mean VEGF-C plasma concentration was 6561.5 pg/ml. No association was found between VEGF-C plasma concentration and axillary node involvement in SNB ($p=0.626$). On multivariate logistic regression analysis, serum VEGF-C levels were not predictive of node involvement. The median interval to recurrence or last follow-up was 51 months (mean, 49 months), with a maximum of 80 months (25th percentile: 42 months, 75th percentile, 62 months). A reduction of 1000 points in serum VEGF-C levels (1 k) increased instant risk, with HR 1.357 (95%CI: 1.004-1.838). This increased risk was 35% for each 1000-point decrease in serum levels, demonstrated in the Kaplan-Meier analysis.

Conclusions: Serum VEGF-C levels are not related to risk of node involvement in early-stage breast cancer and, therefore, cannot be used to predict the presence of node involvement in SNB. Patients with serum VEGF-C levels above the mean have a lower risk of recurrence in the first 4 years of follow-up than those with levels below the mean. This difference was statistically significant in the multivariate analysis and consequently deserves confirmation in future studies designed specifically for this aim.

© 2020 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La importancia de las metástasis linfáticas está bien reconocida tanto en lo referente a la estadificación como al tratamiento. El estado linfonodal determina, en casos de tumores sólidos como el cáncer de mama, la necesidad de tratamiento multimodal.

Actualmente no parece haber dudas de que los factores miembros de la familia del factor de crecimiento endotelial-vascular (FCEV) juegan un importante papel en la biología del cáncer de mama, y que su estudio como posibles factores pronósticos es prometedor.

Se han detectado valores elevados del factor FCEV en suero de pacientes con diferentes tumores, tanto en pacientes con enfermedad localizada como en aquellos con enfermedad metastásica¹. La valoración de la expresión de FCEV ya sea por inmunohistoquímica o por inmunoensayo de extractos de tejidos ha mostrado una significativa correlación con la densidad microvascular. En pacientes con cáncer de mama y ganglios negativos el FCEV se ha mostrado como un fuerte predictor de la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida global (SG)²; demostrándose una significativa correlación con una elevada densidad intratumoral de micro vasos, y que los mismos constituyen un factor pronóstico independiente de SG³.

Las formas solubles del FCEV son detectadas en circulación y muchos estudios han demostrado niveles séricos elevados del FCEV en pacientes con tumores sólidos; permitiendo generar la hipótesis de que los niveles del FCEV pueden tener valor predictivo ante la progresión de la enfermedad^{1,2,4}.

La invasión vascular linfática está significativamente asociada a la de metástasis en el ganglio centinela (GC), en ganglios no centinelas, así como en la evolución del cáncer de mama⁵.

Las experiencias que analizan la relación entre los niveles séricos de FCEV (no precisamente el FCEV-C) en pacientes sometidas a la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) son pocas, y no están diseñadas para analizar esta relación como principal punto de hipótesis.

La hipótesis del presente estudio fue que existía una correlación entre los niveles elevados de FCEV-C en suero y el riesgo de afectación del GC en cáncer de mama operable, y consecuentemente una relación entre los valores séricos de FCEV-C la SLE y la SG. Dado que la determinación de FCEV-C en suero es una técnica sencilla, barata y reproducible, podríamos disponer de un marcador de riesgo de afectación ganglionar que, por sí solo o combinado con otros factores clínicos o histológicos, permita evitar la realización de la estadificación

ganglionar axilar (BSGC) en pacientes con cáncer de mama operable.

Material y métodos

Este es un estudio prospectivo en una cohorte de 174 pacientes diagnosticadas por primera vez de cáncer de mama en estadio inicial (estadios I o II) operables y candidatas a la realización de una BSGC. Las pacientes fueron seleccionadas en la Unidad Funcional de Patología Mamaria (UFPM) del Hospital Costa de Sol y, previa firma del consentimiento informado específico para el estudio, se extrajo una muestra sanguínea para la determinación de los niveles séricos de FCEV-C antes del tratamiento quirúrgico primario. Para la determinación de los niveles séricos de FCEV-C se utilizó el ensayo comercial FCEV-C de Quantikine (R&D).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad mayor de 18 años, diagnóstico de carcinoma de mama temprano⁶, un tamaño radiológico del tumor medido por ecografía o mamografía menor de 3 cm, la ausencia de multicentricidad, la ausencia de signos clínicos o ecográficos de metástasis ganglionar axilar, la ausencia de metástasis a otros niveles, el conocimiento previo por parte de los pacientes de los objetivos del estudio y la firma del consentimiento informado antes de la extracción de la muestra sanguínea.

Como criterios de exclusión se tomaron la ausencia de un carcinoma de mama previo o contralateral metacrónico, la ausencia de antecedentes de alergia que contraindique la BSGC, la historia de cualquier neoplasia diferente de carcinoma de piel no melanoma, la presencia de una enfermedad intercurrente que impida la participación en el estudio o la imposibilidad, por parte de la paciente, de comprender el alcance de estudio y prestar consentimiento informado o seguir las instrucciones que se den al paciente.

El tamaño de la muestra para evaluar la prueba diagnóstica (nivel sérico de FCEV-C), se predeterminó para una prevalencia esperada de afectación tumoral de los ganglios axilares del 25%, con una precisión absoluta del 3%, y un nivel de confianza del 95%, con una especificidad esperada del 95%, fijándose el tamaño mínimo muestral en 174 pacientes.

La variable principal (*dependiente*) fue la afectación del GC, y como variables secundarias (*independientes*), variables clínicas y variables analíticas (variable a estudio) de incluyeron los niveles séricos de FCEV-C valorados mediante inmunoanálisis medidos en picogramos por mililitro (pg/ml), variables histológicas y/o inmunohistoquímicas.

El análisis de los datos se realizó mediante un análisis descriptivo de las variables contempladas en el estudio. En el análisis bivariado, se tomó como variable principal la afectación del GC para la comparación de subgrupos. Para el análisis multivariante de regresión logística múltiple (RLM), se realizaron modelos de RLM por pasos (*step by step*), tomando como variable resultado/dependiente la presencia o ausencia de afectación del GC. Para el análisis de los diferentes factores de riesgo para recaída se utilizaron test no paramétricos (prueba de Mann-Whitney). Finalmente, para el análisis de SLE se utilizó el test de regresión de Cox multivariante por pasos usando valores de FCEV-C corregidos (cociente 1 k).

Tabla 1 Características de la muestra

Características de la muestra		
	Media	
Edad	57 años	32-79
	N.º (174) (Porcentaje válido)	
<i>Estado menopausal</i>		
Posmenopáusicas	115	(66,1)
Premenopáusicas	59	(33,9)
<i>Tipo histológico</i>		
Ductal	137	(78,7)
Lobular	12	(6,9)
Otro	25	(14,4)
<i>TNM</i>		
Tmic	3	(0,7)
T1a	10	(3,5)
T1b	35	(19,9)
T1c	95	(58,2)
T2	30	(17,7)
<i>Grado histológico</i>		
Grado I	48	(27,9)
Grado II	66	(38,4)
Grado III	58	(33,7)
Desconocido	2	
<i>IELV</i>		
Sí	43	(24,9)
No	130	(75,1)
Desconocido	1	
<i>Ki-67</i>		
13% o menor	59	(35,3)
Mayor del 13%	108	(64,7)
Desconocido	6	
<i>Receptores estrogénicos</i>		
RE positivos	96	(80,9)
RE negativos	33	(19,1)
Desconocidos	1	
<i>HER2</i>		
Positivo	24	(14)
Negativo	147	(86)
Desconocido	3	
<i>GC positivo</i>		
Sí	63	(38,4)
No	104	(61,7)
<i>Linfadenectomía axilar</i>		
Sí	46	(26,4)
No	128	(73,6)

IELV: invasión del espacio linfovascular; RE: receptores estrogénicos.

El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS/PC versión 12.0.

El estudio contó con la aprobación del Comité de ética de la Investigación del Hospital Costa del Sol (Acta 39).

Resultados

Finalmente fueron incluidas en el periodo de estudio septiembre 2009 a enero 2013 un total de 174 pacientes. Siete pacientes (4%) no fueron sometidas a la BSGC debido a problemas asociados con la técnica (no migración de trazador e

Tabla 2 Análisis Descriptivo y bivariado segmentando la población según el compromiso del GC

	Total		Estado del GC				Valor de p
	N.º	Porcentaje	Negativo		Positivo		
			N = 104	Porcentaje	N = 63	Porcentaje	
<i>Edad años; media (DE)</i>	56,3	11,7	56,5	11,6	56,1	11,4	0,831
<i>Tamaño tumoral patológico; media (DE)</i>	15,3	7,5	14,2	6,4	17,1	8,8	0,017
<i>Grado histológico</i>							
Grado I	46	27,9	38	36,9	8	12,9	0,004
Grado II	63	38,2	34	33,0	29	46,8	
Grado III	56	33,9	30	30,1	26	40,3	
<i>IELV</i>							
No	126	75,9	92	89,3	34	5	<0,001
Sí	40	24,1	11	10,7	29	46	
<i>Plaquetas; media (IC)</i>	248.000	64.000	241.500	62.000	259.000	73.000	0,025
<i>Ki-67; media (IC)</i>	22,4	16	22,1	17,7	23	12,9	0,725
<i>Receptores estrógeno</i>							
Negativo	32	19,3	22	21,4	10	15,9	0,505
Positivo	134	80,7	81	78,6	53	84,1	
<i>Her2 sobre expresión</i>							
Negativo	141	86	91	89,2	50	80,6	0,193
Positivo	23	14	11	10,2	12	19,4	
<i>FCEV-C; mediana (RI)</i>	6.565	2.241	6.562	2.192	6.565	2.259	0,626

DE: desviación estándar; FCEV-C: factor de crecimiento endotelial-vascular; GC: ganglio centinela; IELV: invasión del espacio linfocelular; RI: rango intercuartílico.

imposibilidad de identificación del GC durante la intervención), recibiendo una linfadenectomía axilar (LA) asociada al tratamiento de tumor primario.

La edad media de las pacientes incluidas en el estudio fue de 57 años (32-79 años). Más de la mitad de las pacientes eran posmenopáusicas (66,1%), el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (78,7%).

La mayoría de las pacientes presentaban tumores considerados de buen pronóstico: diámetro tumoral menor de 2 cm y no invasión de espacio linfocelular (IELV), grado histológico I-II y presencia de receptores hormonales positivos.

En el 64,7% de los pacientes el factor Ki-67 fue mayor del 14% (tabla 1).

De las pacientes que fueron sometidas a BSGC, 63 pacientes (38,4%) presentaron uno o más GC comprometidos por la enfermedad (55% macrometastásicos, 28% micrometastásicos y 17% células tumorales aisladas). De media fueron recuperados 2 GC (rango intercuartílico: 1).

El análisis bivariado mostró que el estado de compromiso del GC estuvo significativamente asociado con el tamaño tumoral determinado mediante ecografía ($p=0,017$), con el tamaño final luego del estudio histopatológico ($p=0,001$), con el grado histológico ($p=0,004$) y con la presencia de invasión del espacio linfocelular (IELV) ($p<0,001$) (tabla 2).

No se observaron otras asociaciones significativas con otras variables como: la edad, el estado menopáusico, la presencia de expresión de receptores hormonales, la sobreexpresión del HER2/neu, el subtipo histológico o el Ki-67.

Sin embargo, sí se ha encontrado una asociación significativa entre la presencia de compromiso del GC y el número total de plaquetas ($p=0,025$).

No existió una correlación significativa entre los niveles séricos de FCEV-C y el compromiso del GC ($p=0,626$). Es más, la media de los niveles séricos de FCEV-C de los pacientes con compromiso del GC fue ligeramente menor de aquellos sin él.

Tampoco hubo asociación entre los niveles de FCEV-C y el número de ganglios linfáticos axilares afectados ($p=0,146$), o entre los niveles séricos de FCEV-C y la presencia de ganglios axilares comprometidos en la linfadenectomía luego de la presencia de la GC positivo (no GC).

Los niveles séricos de FCEV-C no se asociaron con ninguna de las restantes variables clínicas o patológicas. Sin embargo, sí hubo una asociación entre los niveles séricos de FCEV-C y el número total de plaquetas ($p=0,37$; $r=0,158$).

En el análisis de regresión logística multivariante, solo el diámetro tumoral (OR: 1,055; IC 95%: 1,002-1,111; $p<0,05$) y la presencia de IELV (OR: 7,230; IC 95%: 3,213-16,272; $p<0,001$) permanecieron estadísticamente significativos como predictores independientes de la afectación metastásica del GC.

Para el análisis de la supervivencia, dado los valores séricos de FCEV-C (mediana: 6.561,5) se ha decidido para facilitar tanto el análisis como la exposición de resultados usar un cociente de 1.000 para el tratamiento de los mismos.

De los 174 casos incluidos en el estudio, 3 casos se consideraron perdidos a efectos de seguimiento.

El tiempo hasta la recaída o hasta el último seguimiento tuvo una mediana de 51 meses (media: 49 meses), con una máxima de 80 meses (percentil 25: 42 meses; percentil 75: 62 meses). Durante este período de seguimiento se observaron 16 recaídas.

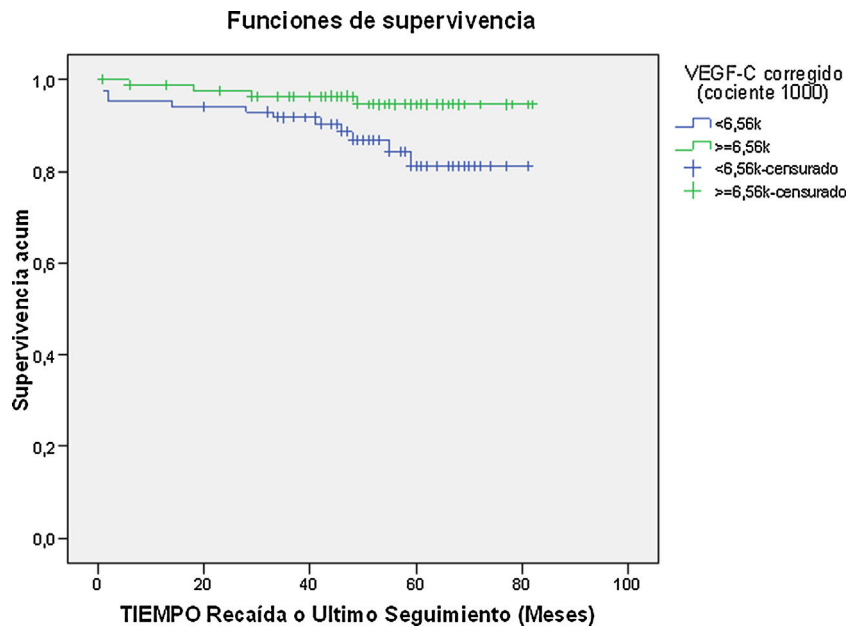


Figura 1 Estimador de Kaplan-Meier de sobrevida libre de enfermedad.

Como primer análisis exploratorio se realizó un análisis de SLE mediante una regresión de Cox-recaída y VEGF-C (cociente 1k). Los valores séricos de FCEV-C muestran una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de enfermedad ($p=0,047$), comportándose una mayor elevación del factor FCEV-C como protector.

La reducción en 1.000 puntos en los valores séricos de FCEV-C (1k) aumenta el riesgo instantáneo, teniendo un HR 1,357 (IC 95%: 1,004-1,838). Este aumento de riesgo es del 35% por cada 1.000 puntos de disminución de los valores séricos, evidenciable en el test de Kaplan-Meier (fig. 1).

A continuación, y previo a la inclusión de variables en el análisis multivariable, se realizó un análisis bivariado utilizando los mismos factores pronósticos utilizados para valorar la significación estadística relacionada el compromiso ganglionar axilar, siendo en este caso la variable de agrupación la recaída de la enfermedad. Solo el grado histológico ($p=0,039$) y el valor del Ki-67 ($p=0,04$) resultaron significativamente asociados al tiempo libre de enfermedad o recaída.

Bajo estas condiciones se ha realizado una regresión de Cox multivariante usando como variable resultado la recaída de la enfermedad y como variables independientes incluidas: FCEV-C 1k, grado histológico y Ki-67. En el bloque de análisis inicial solo el Ki-67 y el FCEV-C mantuvieron una significación estadística.

A continuación, se realizó un segundo bloque de análisis mediante el método por pasos hacia adelante (RV condicional). Al ajustar por valor de Ki-67, la reducción en 1.000 puntos de FCEV-C corregido (1k) aumenta el riesgo instantáneo de recaída en un 49%, con un HR 1,492 (IC 95%: 1,084-2,061).

También hemos explorado la relación entre los valores séricos de FCEV-C frente los diferentes subtipos intrínsecos de cáncer de mama con diferente biología tumoral.

En el test de regresión de Cox los valores los diferentes subtipos mantuvieron su impacto significativo respecto la función de supervivencia (fig. 2).

En cambio, los valores serios de FCEV (mediana) no fueron estadísticamente diferentes entre los subtipos intrínsecos (prueba de Kruskal-Wallis; $p=0,932$).

Realizado nuevamente un test de regresión de Cox, los niveles elevados de FCEV-C son un factor protector frente a la recaída al ajustar por fenotipo, con un *hazard ratio* de 0,72 (IC 95%: 0,53-0,97).

Discusión

Hasta el presente, este es el primer trabajo prospectivo en evaluar los niveles séricos del factor linfangiogénico FCEV-C en relación con la afectación del GC y el pronóstico en cáncer de mama temprano⁷.

El único antecedente es el estudio de Heer et al. que en 2001 publicaron⁸ un estudio prospectivo sobre 200 pacientes sometidas a cirugía del cáncer de mama, sin centrar el estudio específicamente sobre el VEGF-C, refiriéndose en forma genérica a la superfamilia FCEV en su totalidad.

El conocimiento de la afectación axilar en cáncer de mama sigue teniendo un importante valor pronóstico e influencia la elección del tratamiento adyuvante en estas pacientes⁹. En el pasado se han realizado numerosos estudios para identificar factores predictivos de compromiso ganglionar axilar.

En el presente estudio fueron incluidas un total de 174 pacientes, tratadas de forma homogénea por el mismo equipo. Las características epidemiológicas de esta cohorte son similares a otras muestras ya publicadas: 32% de los pacientes presentaban compromiso del GC y fueron sometidas a vaciamiento axilar, así mismo 58% no presentaron

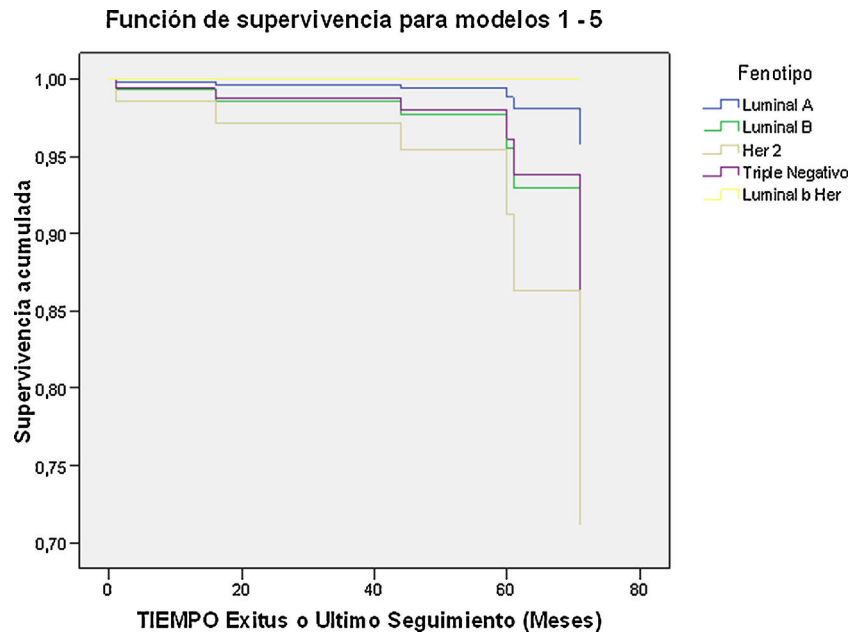


Figura 2 Subtipo intrínsecos y función de supervivencia.

compromiso metastásico de ningún otro ganglio extirpado durante este procedimiento¹⁰.

Se realizó un subanálisis de los 174 pacientes incluidos. Entre las variables analizadas, tanto el tamaño tumoral, el grado histológico como la presencia de IELV han sido encontradas como factores predictivos, en forma independiente, de la presencia de compromiso del GC. Estos datos son consistentes con otros trabajos publicados al respecto¹⁰⁻¹².

Sin embargo, el análisis no ha mostrado una relación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de FCEV-C y el estado axilar ya sea luego de una GC o de un vaciamiento axilar.

La expresión del FCEV-C en pacientes con cáncer de mama fue investigada por primera vez en un estudio de casos y controles por Al-Mowallad et al.¹³. En este estudio los niveles séricos de FCEV-C de 122 pacientes con cáncer y 64 controles fueron analizadas usando ELISA. Los autores no encontraron diferencias significativas en los niveles séricos entre los pacientes con cáncer y los controles.

Subsecuentemente, Gisterek et al.¹⁴ analizaron las muestras de suero de 377 pacientes con cáncer de mama y controles sanos para determinar los niveles séricos de FCEV-A, FCEV-D y FCEV-C. En este estudio no se encontraron diferencias, en los niveles séricos de los 3 factores, entre pacientes con cáncer de mama y aquellos sanos.

Por su parte, Stathopoulos et al.¹⁵ analizaron los niveles plasmáticos de FCEV usando la técnica cuantitativa de inmunoanálisis (Quantiquine®). Noventa y tres pacientes con cáncer de mama fueron incluidas en el ensayo; y tampoco encontraron diferencias estadísticas entre los 2 grupos.

En contraste, otros estudios sobre pacientes con cáncer de mama han intentado demostrar la relación entre la expresión tisular de factores relacionados con la linfangiogénesis y el riesgo de metástasis linfonodales^{16,17}.

Como se ha mencionado al iniciar esta discusión, Heer et al.⁸ publicaron en el año 2001, un trabajo de diseño y muestra similar el nuestro; aunque centrándose en la

totalidad de la súper familia FCEV. Los autores analizaron los valores séricos de 200 pacientes con cáncer de mama y de 88 controles sanos. Los niveles séricos de FCEV de los pacientes con cáncer de mama estuvieron significativamente elevados respecto a los controles sanos (305,9 pg/ml; p < 0,0005).

En nuestro estudio, ninguna de las diferentes variables pronosticas consideradas estuvo significativamente relacionada con los valores séricos de FCEV-C.

En cuanto a la relación entre de los valores séricos de FCEV y la SLE, el presente trabajo es uno de los escasos publicados al respecto; y probablemente el prospectivo más extenso. En este trabajo de tesis se ha encontrado que los valores séricos de FCEV-C mostraron una asociación estadísticamente significativa con la SLE (p=0,047), comportándose la exposición al factor FCEV-C como protector.

Igual resultado obtuvieron Rueda et al.¹⁸ en un grupo de 88 pacientes portadores de linfomas difusos de células grandes B. Los pacientes con altos niveles séricos de FCEV-C basales tuvieron una SG y una SLE a 4 años mejor que aquella de pacientes con bajos niveles de FCEV-C.

Un grupo liderado por el mismo autor anterior¹⁹, investigó el rol del FCEV-C esta vez en 54 pacientes con linfoma de Hodgkin. En pacientes con niveles séricos de FCEV-C debajo del valor de la media (> 7.675 pg/ml) la SLE fue menor que en pacientes con niveles sobre el nivel medio (66,7 vs. 88,5%; Mantel Cox p=0,064), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Existe al parecer solo una publicación relacionada con la expresión del FCEV en los diferentes subtipos de cáncer de mama, pero que evalúa la relación de los valores de FCEV (sin distinguir entre miembros de la misma familia) y utilizando inmunohistoquímica (no valores séricos). De todas formas, el trabajo de Liu et al.²⁰ plantea un interrogante similar al del presente trabajo en cuanto al comportamiento protector con relación a SG de altos niveles de FCEV. Al analizar la correlación entre los niveles de FCEV y los diferentes subtipos intrínsecos, la asociación entre FCEV y la

sobrevida fue significativamente diferente entre los diferentes subtipos (para interacción $p=0,02$ tanto para mortalidad específica por cáncer de mama como para mortalidad global). Sorprendentemente, luego de ajustar el modelo de acuerdo con los tratamientos adyuvantes recibidos, los autores encontraron una relación inversa entre los niveles de FCEV y la mortalidad específica por cáncer de mama en aquellos tumores triples negativos.

En este trabajo los valores séricos de FCEV se mantuvieron como factor protector en forma independiente del subtipo intrínseco.

Conclusiones

El presente trabajo es el primero en analizar prospectivamente el impacto de los niveles séricos de FCEV-C sobre la afectación ganglionar axilar en cáncer de mama temprano sometido a BSGC.

La hipótesis de partida en cuanto a la relación de los niveles séricos de FCEV-C y el compromiso ganglionar no ha podido ser confirmada con los resultados del estudio.

Por otro lado, la relación entre los niveles séricos elevados de FCEV-C y la mejor supervivencia libre de progresión que siguieron los resultados de nuestro estudio debe ser interpretada con cautela. Una explicación de este fenómeno podría basarse en que las pacientes con neoplasias con mecanismos biológicos ineficientes para la proliferación linfoidal (por tanto, con mejor pronóstico) podría presentar niveles séricos elevados de FCEV-C como mecanismo de rebote. La demostración de esta hipótesis requeriría otros diseños y abordajes diferentes en proyectos de investigación prospectivos.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y han obtenido los permisos correspondientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. El proyecto no ha recibido financiación.

Bibliografía

- Granato AM, Nanni O, Falcini F, Folli S, Mosconi G, de Paola F, et al. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor serum levels in breast cancer patients and healthy women: Useful as diagnostic tools? *Breast Cancer Res.* 2004;6:R38–45.
- Adams J, Carder PJ, Downey S, Forbes MA, MacLennan K, Allgar V, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: Comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. *Cancer Res.* 2000;60:2898–905.
- Rocca A, Canello G, Bagnardi V, Sandri MT, Torrioni R, Zorzino L, et al. Perioperative serum VEGF and extracellular domains of EGFR and HER2 in early breast cancer. *Anticancer Res.* 2009;29:5111–9.
- Byrne GJ, McDowell G, Agarawal R, Sinha G, Kumar S, Bundred NJ. Serum vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Anticancer Res.* 2007;27(5B):3481–7.
- Ran S, Volk L, Hall K, Flister MJ. Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer. *Pathophysiology.* 2010;17:229–51.
- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471–4.
- Pérez D, Rohde A, Callejón G, Pérez-Ruiz E, Rodrigo I, Rivas-Ruiz F, et al. Correlation between serum levels of vascular endothelial growth factor-C and sentinel lymph node status in early breast cancer. *Tumour Biol.* 2015;36:9285–93.
- Heer K, Kumar H, Read JR, Fox JN, Monson JR, Kerin MJ. Serum vascular endothelial growth factor in breast cancer: its relation with cancer type and estrogen receptor status. *Clin Cancer Res.* 2001;7:3491–4.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7703–20.
- McCready DR, Yong WS, Ng AK, Miller N, Done S, Youngson B. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:873–5.
- Dauphine CE, Haukoos JS, Vargas MP, Isaac NM, Khalkhali I, Vargas HI. Evaluation of three scoring systems predicting non sentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1014–9.
- Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer.* 1999;85:2433–8.
- Al-Mowallad A, Kirwan C, Byrne G, McDowell G, Li C, Stewart A, et al. Vascular endothelial growth factor-C in patients with breast cancer. *In Vivo.* 2007;21:549–51.
- Gisterek I, Matkowski R, Lacko A, Sedlaczek P, Szweczyk K, Bieček P, et al. Serum vascular endothelial growth factors a, C and d in human breast tumors. *Pathol Oncol Res.* 2010;16:337–44.
- Stathopoulos J, Armakolas A, Stathopoulos GP, Gomatos IP. Plasma VEGF levels in breast cancer patients with and without metastases. *Oncol Lett.* 2010;1:739–41.
- Mohammed RA, Green A, El-Shikh S, Paish EC, Ellis IO, Martin SG. Prognostic significance of vascular endothelial cell growth factors -A, -C and -D in breast cancer and their relationship with angio- and lymphangiogenesis. *Br J Cancer.* 2007;96:1092–100.
- Zhang XH, Huang DP, Guo GL, Chen GR, Zhang HX, Wan L, et al. Coexpression of VEGF-C and COX-2 and its association with lymphangiogenesis in human breast cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:4.
- Addison CL, Pond GR, Cochrane B, Zhao H, Chia SK, Levine MN, et al. Correlation of baseline biomarkers with clinical outcomes and response to fulvestrant with vandetanib or placebo in patients with bone predominant metastatic breast cancer: An OCOG ZAMBONEY sub-study. *J Bone Oncol.* 2015;4:47–53.
- Rueda A, Olmos D, Vicioso L, Quero C, Gallego E, Pajares-Hachero BI, et al. Role of vascular endothelial growth factor C in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:1286–94.
- Liu Y, Tamimi RM, Collins LC, Schnitt SJ, Gilmore HL, Connolly JL, et al. The association between vascular endothelial growth factor expression in invasive breast cancer and survival varies with intrinsic subtypes and use of adjuvant systemic therapy: Results from the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129:175–84.