

Cáncer de mama triple negativo

Triple negative breast cancer

Gonzalo Mendoza-del Solar¹ y Fiorella Cervantes-Pacheco²

RESUMEN

Objetivo. Determinar la frecuencia de cáncer de mama triple negativo en un hospital centro de referencia oncológico en el sur del Perú.

Material y Métodos. Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo con las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas en el departamento de Oncología del Hospital Goyeneche de Arequipa, y atendidas entre enero de 2007 y diciembre de 2012. Se incluyó solo a las que tenían resultados de biopsias o piezas operatorias con estudios inmunohistoquímicos para receptores de estrógenos, de progesterona y HER2.

Resultados. De 75 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, 65 cumplieron los requisitos de inclusión. Se halló que 33 (50,8 %) expresaron receptores de estrógeno; 29 (44,6 %), receptores de progesterona; 15 (23,1 %), receptores de HER2; y, 20 (30,8 %) fueron triplenegativo.

Conclusión. El cáncer de mama triple negativo constituyó la tercera parte de todos los cánceres de mama diagnosticados en el Hospital Goyeneche de Arequipa.

Palabras clave. Cáncer de mama, triplenegativo, receptor, estrógeno, progesterona, HER2.

ABSTRACT

Objective. To determine the frequency of negative triple breast cancer in an Oncology reference hospital center in the South of the country.

Material and Methods. A descriptive and retrospective study was done with the medical records of patients who had a diagnosis of breast cancer at the Department of Oncology of the Goyeneche Hospital, Arequipa, and attended between January 2007 and December 2012. It only included cases with biopsy or surgical tissue with immunohistochemical studies for estrogen, progesterone and HER2 receptors.

Results. From 75 patients with a diagnosis of breast cancer, 65 met the inclusion's criteria. It was found that 33 (50,8 %) expressed estrogen receptors; 29 (44,6 %) progesterone receptors; 15 (23,1 %) HER2 receptors; and, 20 (30,8 %) were triplenegative.

Conclusion. Negative triple breast cancer comprised one third of all breast cancers diagnosed in our hospital.

Key words. Breast cancer, triplenegative, receptor, estrogen, progesterone, HER2.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer de mama ha aumentado en todos los países.¹ A pesar de este incremento, la mortalidad por cáncer mamario ha descendido en los países desarrollados debido principalmente a la implementación de programas de despistaje, la

1. Cirujano oncólogo, departamento de Oncología Hospital Goyeneche, Arequipa. Profesor asociado, Universidad Católica de Santa María (UCSM), Arequipa.
2. Médico cirujano. UCSM, Arequipa.



administración de quimioterapia sistémica basada en el uso de antraciclina y taxanos, el progreso en el control local de la enfermedad en cáncertemprano de mama, la introducción del uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en los tumores que expresan receptores HER2 y el esfuerzo por distinguir los diversos subtipos de cáncer de mama que explican los diferentes resultados y permiten optimizar las estrategias terapéuticas. Mediante el uso de perfiles genéticos, se han descrito hasta cinco subtipos moleculares.²⁻⁸

El cáncer de mama involucra tumores muy heterogéneos caracterizados por un amplio espectro clínico, patológico y características moleculares.⁹ Este amplio espectro de factores es el responsable de las variaciones observadas en las respuestas terapéuticas y el pronóstico entre las mujeres diagnosticadas con tumores mamarios malignos.¹⁰ La clasificación molecular del cáncer de mama distingue dos grandes grupos: los receptores de estrógeno positivos, que pueden ser luminal A y B, y los receptores de estrógeno negativos, que comprende los subtipos HER2 positivo, similar al basal y similar a mama normal. A estos dos últimos se les denomina triples negativos porque no expresan receptores de estrógeno, de progesterona ni HER2, y se caracterizan por tener un peor pronóstico, con mayor porcentaje de recurrencias locales y de metástasis tempranas.^{11,12}

Las pacientes con tumores triple negativo no se benefician con terapias endocrinas ni con trastuzumab porque estas células tumorales carecen de los blancos donde actúan estas drogas. Solo responden a la quimioterapia y mejor si es neoadyuvante.¹³ Por estas razones es de mucha importancia conocer la frecuencia de cánceres de mama que son triples negativos en la población donde se trabaja.

Debido a la importancia de conocer el cáncer de mama triple negativo (CMTN), se buscó determinar su frecuencia de diagnóstico en el departamento de Oncología del Hospital Goyeneche de Arequipa (HGA), centro de referencia del manejo del cáncer en el sur del Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio descriptivo y retrospectivo, mediante la revisión de las historias clínicas de todas las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas en el departamento de Oncología del HGA, atendidas entre enero de 2007 y diciembre de 2012 y cuyas historias

clínicas contenían resultados de biopsias o piezas operatorias que habían sido sometidas a estudios inmunohistoquímicos, para determinar el estado de los receptores estrogénicos, de progesterona y HER2. La gran población de pacientes fue de bajos recursos y procedía de los departamentos de Arequipa, Puno, Moquegua, Tacna y Cusco. La mayoría de ellos se atendía a través del Sistema Integrado de Salud (SIS).

RESULTADOS

Se encontró 75 mujeres que fueron diagnosticadas con cáncer de mama en el período de estudio, pero solo 65 cumplían los requisitos de inclusión; es decir, fueran operadas o sometidas a biopsias en el servicio y contaban con pruebas de inmunohistoquímica, al menos para receptores de estrógenos, de progesterona y HER2.

Se halló que 33 (50,8 %) pacientes expresaron receptores de estrógeno; 29 (44,6 %), receptores de progesterona; 15 (23,1 %), receptores HER2; y, 20 (30,8 %) fueron CMTN.

DISCUSIÓN

Solo un tercio de las mujeres con cáncer de mama fueron CMTN, es decir no expresaron ninguno de los marcadores inmunohistoquímicos estudiados. Estas pacientes son de peor pronóstico por mayores recidivas y solo pueden ser tratadas con quimioterapia, sin opción a tratamientos hormonales o blanco específicos hasta este momento.

El cáncer de mama describe a un grupo heterogéneo de enfermedades con marcadas diferencias biológicas y diverso comportamiento clínico. Si se toma en cuenta una parte de las características biológicas, se sabe que involucra distintos perfiles de expresión genética, los cuales se han agrupado en subtipos con similares características clínicas y biológicas.¹¹ A pesar de que inicialmente estos subtipos fueron identificados por costosos estudios de microarreglos de ADN, actualmente es posible llegar a una aproximación mediante el estudio inmunohistoquímico de marcadores de receptores de estrógeno, de progesterona y HER2.^{23,24}

Es así que el uso de la inmunohistoquímica en la práctica oncológica habitual es, por el momento, la única manera de aproximarse a la identificación del CMTN, entidad que constituye un desafío para el oncólogo, por su diagnóstico y tratamiento difíciles.²⁵ Por otro lado,

Tabla 1. Incidencia de cáncer de mama triple negativo.

Lugar	Incidencia (%)	Autores
• Sinaloa, México	28,6	Muñoz-Durán L, et al. ¹⁴
• INEN, Perú	21,3	Vallejos CS, Gómez HL, Cruz et al. ¹⁵
• Costa Rica	18,0	Quirós-Alpizar J, Jiménez-Rodríguez Y. ¹⁶
• Venezuela	24,6	Márquez M, Lacruz JC, Borges LF. ¹⁷
• Brasil	27,0	Amaral AL, Vitral I, Koifman S. ¹⁸
• Montreal, Canadá	12,0-17,0	Foulkes W, Smith IE, Reis-Filho J. ¹⁹
• EE UU	15,0	Kaplan H, Malmgren J, Atwood M. ²⁰
• California, EE UU	15,0-20,0	Bauer KR, et al. ⁷

la revisión bibliográfica mostró una notable mayor incidencia de CMTN en países latinos, relacionada a presencia de raza hispana, afroamericana y autóctona.

La distribución de los subtipos de cáncer de mama en una población está influenciada por la etnia, la edad y medio ambiente.⁷ Los afroamericanos y los hispanos tienen mayor incidencia de CMTN, tal como se observa en la Tabla 1.²¹ Es menester tener en cuenta que, además, la variación en las cifras halladas podría deberse a las técnicas de fijación del tejido que se utilizan en los diversos países para realizar el estudio inmunohistoquímico.²²

A pesar que el término 'triple negativo' es ampliamente utilizado en la práctica diaria y en trabajos de investigación, no hay consenso en su definición, quizás la más apropiada es la que formula Oakma: "es un estado histoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea".²⁶

Del millón de casos de cáncer de mama que cada año se diagnostica en el mundo, aproximadamente 170000 corresponden a CMTN.²⁷ El CMTN es un término derivado del uso de la inmunohistoquímica, es un inmunofenotipo, a diferencia del cáncer de mama tipo basal que es un término derivado del uso de las expresiones genéticas en microarreglos; es decir, es un fenotipo molecular.²⁵ Sin embargo, no todos los CMTN son de tipo basal, pues se ha determinado hasta seis tipos moleculares diferentes y cada uno responde de forma distinta a la quimioterapia.^{15,26} Ver Tabla 2.

De lo expuesto, se puede concluir que el tratamiento sistémico con quimioterapia, en especial doxorubicina y taxanos, es fundamental, aunque los resultados son controversiales, con buenas respuestas iniciales, pero con menos sobrevida que otros cánceres de mama. El pronóstico empeora si luego de la neoadyuvancia hay enfermedad residual, y peor aún si hay enfermedad residual luego de la cirugía.²⁷

El haber encontrado un alto porcentaje de CMTN en la población del estudio presente obliga a estar alerta para buscar el mejor tratamiento con calidad y sin perder de vista el factor económico. Cabe recomendar la realización de estudios más amplios para determinar el perfil inmunohistoquímico y la prevalencia de triples negativos en la población que habita en los Andes, para conocer la incidencia de los diversos cánceres de mama.

El presente trabajo tiene limitaciones porque no todos los pacientes pueden acceder a pruebas inmunohistoquímicas, que son costosas para el promedio de ingresos que tienen los pacientes que se atienden en el hospital. Otra limitante fue que las pruebas no son

Tabla 2. Fenotipos moleculares de cáncer de mama triple negativo.

Tipos	Características moleculares	% de respuesta patológica completa
• Basal 1	Genes del ciclo celular. Reparación de ADN y proliferación	52
• Basal 2	Señalización de factores de crecimiento (EGFR, MET, Wnt, IGF1R)	0
• IM	Genes involucrados en procesos de inmunidad celular (cáncer de mama medular)	31
• M	Genes relacionados con la movilidad y diferenciación celular y con las vías de receptores que interactúan con la matriz extracelular	30
• MSL	Similar a M pero con señalización de factores de crecimiento y enriquecido con genes asociados a la transición epitelial-mesenquimal (cáncer metaplásico)	23
• LAR	Genes relacionados con la señalización del receptor de andrógeno (R, DHCR24, ALCAM, FASN, FKBP5, APOD, PIP, SPDEF y CLDN8)	10



realizadas en el hospital, por lo que se tiene que recurrir a laboratorios foráneos, hecho que aumenta el costo y la variabilidad de los resultados.

En conclusión, el término cáncer de mama triple negativo en el presente trabajo constituyó la tercera parte de todos los cánceres de mama, cifra elevada que constituye un reto para los oncólogos del Hospital Goyeneche de Arequipa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006;24:2137-2150.
2. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al: Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1784-1792.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years survival: An overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365:1687-1717.
4. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 randomised trial. *Lancet.* 1999;353:1641-1648.
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-1672.
6. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-1684, 2005.
7. Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple negative phenotype. *Cancer.* 2007;109(9):1721-1728.
8. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27:1160-7.
9. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406:747-752.
10. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? *J Clin Oncol.* 2005;23:7350-7360.
11. Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: Tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer.* 2004;40:2667-2675.
12. Bruce G, Haffty, Qifeng Yang, Michael Reiss, Thomas Kearney, et al. Locoregional Relapse and Distant Metastasis in Conservatively Managed Triple Negative Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* | *J Clin Oncol.* 2006;24:5652-5657.
13. Liedtke C, Mazouni C, Gonzalez-Angulo AM, Mejia JA, Hennessy B, Hortobagyi GN, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1275-1281.
14. Muñoz-Duran L, Álvarez-Mondaca J, Espino-Villalobos J, Murillo-Llanes J, Alejo-Armenta LN. Receptores de estrógeno, progesterona y her2/neu, en pacientes con cáncer de mama tratadas en el centro estatal de oncología de Sinaloa. Sociedad Médica del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum". *A S Sin.* 2008;11(4):126-131.
15. Vallejos CS, Gomez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast Cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinic-pathologic variables in a Peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(4):294-300.
16. Quirós-Alpizar JL, Jiménez-Rodríguez Y, Jiménez-Montero E, Monge-Viquez M, Salazar-Sánchez L. Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas. *Acta Méd Costar.* 2010;52(2).
17. Márquez M, Lacruz JC, Borges LF. Sobrevida en pacientes con cáncer de mamatriplenegativo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2012;72(3):152-160.
18. Amaral AL, Vitral I, Koifman S. Triple negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index and parity. *Cancer.* 2011;117(16):3658-69.
19. Foulkes D, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1938-48.
20. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Impact of triple negative phenotype on breast cancer prognosis. Poster presented at: 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 14-17; San Antonio, TX, 2006.
21. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295:2492-2502.
22. Oyama T, Ishikawa Y, Hayashi M, Arihiro K, Horiguchi. The effects of fixation, processing and evaluation criteria on immunohistochemical detection of hormone receptors in breast cancer. *JCO.* 2007;14(2):182-188.
23. Henry NL, Hayes DF. Use of gene-expression profiling to recommend adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2007;21:1301-1309.
24. Albain KS, Paik S, van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast.* 2009;18(suppl 3) S141-S145.
25. Wasserman EA, Tan AR. Evolving strategies for the treatment of 'triple-negative' breast cancer. *ASCO Educational Book.* 2013;120-126.
26. Zaharia M, Gomez, H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Perú Med Exp Salud Publica.* 2013;30(4):649-56.
27. Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer. *Cancer Control.* 2010;17(3):173-176.

Correspondencia a: Dr. Gonzalo Mendoza Del Solar
gonzalo@mendozadelsolar.com

Fecha de recepción: 08-04-2014.

Fecha de aprobación: 25-04-2014.

Financiamiento: por los autores.

Conflicto de interés: ninguno, según los autores.