

ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE PACIENTES TRIPLE NEGATIVO DE UNA POBLACIÓN HOSPITALARIA

Alexenicer C,* La Bella M,* Schiavi C,* Newman M,* Elizalde R **

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea. La personalidad que evidencian los diferentes tipos de cáncer de mama se halla vinculada a una multiplicidad de factores. La expresión de los distintos receptores, como su ausencia, califica en grado diferente la evolución tumoral. La asociación de receptores hormonales negativos y HER2 negativo (triple negativo), documenta un fenotipo tumoral específico con pronóstico más desfavorable.

Objetivo

Analizar las características clínicas y patológicas de pacientes triple negativo de una población hospitalaria.

Materiales y método

Este es un estudio epidemiológico, observacional, retrospectivo y descriptivo, en el cual se incluyeron 91 pacientes que presentaban estudio de receptores hormonales y HER2 de un total de 372 pacientes operadas por cáncer de mama, en el período comprendido desde agosto de 2006 a julio de 2010. Se dividieron en grupos: receptores positivos HER2 negativo, con un total de 66 pacientes; receptores positivos HER2 positivo, 11 pacientes; y las triple negativo, 14 pacientes. Se compararon las características clínicas y anatomopatológicas de los tres grupos.

Resultados

La edad de las pacientes, menarca y estado de menopausia, fue similar en los tres grupos. La mayoría de ellas presentaron gran tamaño tumoral y se observó un mayor compromiso axilar en el grupo de las triple negativo.

Conclusiones

El cáncer de mama triple negativo es un subgrupo con un perfil molecular específico, con pobre pronóstico, curso clínico agresivo, menor tiempo libre de enfermedad y sobrevida global.

Palabras claves

Cáncer de mama. Triple negativo. Clínica. Anatomía patológica.

SUMMARY

Introduction

Breast cancer is a heterogenic disease. The personality shown by different types of breast cancer are linked to a multiplicity of factors. The expression of dis-

* Servicio de Ginecología y Mastología del Hospital de Agudos I. Pirovano.

** Jefe de servicio de Ginecología y Mastología del Hospital de Agudos I. Pirovano.
Correo electrónico para la Dra. Catalina Alexenicer: catalinaalexenicer@hotmail.com

similar receptors as its absence qualifies tumor evolution in a different degree. The association of negative hormonal receptors and negative HER 2 (triple negative), documents a specific tumor phenotype with a less favorable prognosis.

Objective

To analyze clinical and pathological characteristics of triple negative patients in hospital population.

Materials and method

This is an epidemiological, observational, retrospective and descriptive study, in which 91 patients that presented hormonal receptors and HER 2 have been included out of 372 breast cancer intervened total patients, between August 2006 and July 2010 period. They were divided into three groups: positive receptors, negative HER2, with a total of 66 patients; positive receptors, positive HER2, 11 patients; and triple negative, 14 patients. Clinical and anatomical pathological characteristics of these three groups were compared.

Results

Patients' age, menarche and menopausal stage, has been similar in all three groups. Most of them presented great tumor size, and it has been observed a greater axillary compromise in the triple negative group.

Conclusions

Triple negative breast cancer is a subgroup with a more specific molecular profile, with a poor prognosis, aggressive clinical course, and less disease free and overall survival.

Key words

Breast cancer. Triple negative. Clinical. Pathological anatomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea de la que se tiene registro histórico, desde el papiro de Edwin. Recién a fines del siglo XIX logra reglarse el tratamiento,¹ y a principio del siglo XX se documenta su hormono-dependencia. Desde ese entonces a la actualidad, tanto el desarrollo tecnológico como la evolución del conocimiento han hecho sus invalorable aportes con implicancias directas en la prevención, diagnóstico y tratamiento.

Actualmente los avances en la biología molecular nos permiten entender muchos de los mecanismos, hasta ahora desconocidos, por los cuales la célula maneja su ciclo vital.

En 1976 se reconocen los receptores hormonales y más recientemente algunos receptores de membrana implicados en los mecanismos mencionados, dentro de ellos la familia de HER (EGFR, HER-2, HER-3 y HER-4) y en particular

el HER2 (human epidermal growth factor receptor - 2).²⁻³

Desde su inicio fueron valorados como factores de pronóstico, que con el advenimiento de drogas que bloqueaban sus acciones, son ahora considerados más como factores de predicción de respuesta terapéutica.

La "personalidad" que evidencian los diferentes tipos de cáncer de mama se halla vinculada a una multiplicidad de factores todavía no reconocidos en su totalidad.

En este sentido cabe puntualizar que tanto la sobreexpresión como la ausencia de ella, califica

	RH	HER2
Grupo I	Positivo	Negativo
Grupo II	Positivo	Positivo
Grupo III	Negativo	Negativo

Tabla I

	Receptores positivos HER2 negativo	Receptores positivos HER2 positivo	Receptores negativos HER2 negativo
Total pacientes	66	11	14
Edad			
Años promedio	67,8	65,45	67
Rango	31-97	42-92	34-89
Antecedentes familiares			
Sí	11 (16,7%)	1 (9,1%)	2 (14,3%)
No	55 (83,3%)	10 (90,9%)	12 (85,7%)
Menarca	12,18±1,20	12,63	12,00
Menopausia			
Sí	60 (92,3%)	9 (81,8%)	12 (85,7%)
No	5 (7,7%)	2 (18,2%)	2 (14,3%)
Edad promedio	49,99	51,88	50
Embarazo			
Sí	55 (83,3%)	10 (90,9%)	13 (92,9%)
No	11 (16,6%)	1 (9,1%)	1 (7,1%)
Lactancia			
Sí	41 (62,1%)	10 (90,9%)	10 (71,4%)
No	25 (37,9%)	1 (9,1%)	4 (28,6%)

Tabla II. Características demográficas clínico-ginecológicas.

en grado diferente la evolución tumoral. La asociación de receptores hormonales negativos y HER2 negativo, documenta un fenotipo tumoral específico con pronóstico más desfavorable.

El análisis de las características clínicas y patológicas de los diferentes subtipos tumorales, puede aportar datos que nos ayuden a entender la diversidad de las situaciones clínicas.

OBJETIVO

Analizar las características clínicas y patológicas de pacientes triple negativo de una población hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio epidemiológico, observacional, retrospectivo y descriptivo, en el cual se incluyeron 91 pacientes que presentaban estudio de receptores hormonales y HER2, de un total de 372 pacientes operadas por cáncer de mama en el período comprendido desde agosto

de 2006 a julio de 2010.

Los datos fueron recabados de las fichas de la Sección Mastología del Servicio de Ginecología del Hospital de Agudos Dr. Ignacio Pirovano.

Los receptores hormonales fueron identificados por inmunohistoquímica (IHQ), y el HER2 por IHQ con un anticuerpo policlonal anti-HER2 (DAKO), recuperación antigénica en microondas, sistema de detección EnVision (DAKO) y revelado en diaminobenzidina. Para interpretar los resultados se utilizó el score de ASCO/CAP.

En nuestra institución el estudio de HER2 comenzó a implementarse en forma rutinaria a partir de diciembre de 2010, por lo que hasta la fecha de las 372 pacientes operadas sólo 91 tenían el estudio del HER2, siendo las mismas remitidas a un centro de anatomía patológica con amplia experiencia en su determinación, en el contexto del plan nacional para la detección de HER2 patrocinado por Laboratorio Roche.

Todas las pacientes incluidas presentaban

	Receptores positivos HER2 negativo	Receptores positivos HER2 positivo	Receptores negativos HER2 negativo
Imagen no palpable	6 (9,1%)	0	1 (7,1%)
Tumor	60 (90,9%)	11 (100%)	13 (92,9%)
Mamografía			
Sí	40 (60,6%)	7 (63,6%)	13 (92,9%)
No	26 (39,4%)	4 (36,4%)	1 (7,1%)
Tiempo de estudio mamográfico previo (meses)	31,8 (mín. 12; máx. 96)	34,6 (mín. 12; máx. 96)	30,6 (mín. 12; máx. 96)

Tabla III. Forma de presentación e imágenes.

	Receptores positivos HER2 negativo	Receptores positivos HER2 positivo	Receptores negativos HER2 negativo
Tipo histológico			
Apocrino	11 (16,7%)	1 (9,1%)	2 (14,3%)
Ductal	49 (74,2%)	10 (90,9%)	10 (71,4%)
Lobulillar	4 (6,1%)	0	2 (14,3%)
Neuroendocrino	2 (3,0%)	0	0
In situ asociado			
Sí	13 (19,7%)	6 (55,5%)	1 (7,1%)
No	30 (45,5%)	5 (45,5%)	7 (50,0%)
Sin dato	23 (34,8%)	0	6 (42,9%)
Invasión vascular			
Sí	15 (22,8%)	7 (63,6%)	8 (57,2%)
No	27 (40,9%)	3 (27,3%)	3 (21,4%)
Sin dato	24 (36,3%)	1 (9,1%)	3 (21,4%)
Grado histológico			
1	18 (27,3%)	0	2 (14,3%)
2	37 (56,1%)	7 (63,6%)	6 (42,9%)
3	11 (16,7%)	4 (36,4%)	6 (42,9%)
Tamaño tumoral promedio (cm)	2,60±1,74 (min. 0,3; máx. 9,0)	2,84 (mín. 1,5; máx. 6,0)	2,70±1,40 (mín. 0,3; máx. 6,0)

Tabla IV. Anatomía patológica.

estudio de HER2 y receptores. Para el análisis de los resultados se dividieron a las pacientes en tres grupos: receptores positivos HER2 negativo; receptores positivos HER2 positivo; y aquellas que tenían receptores negativos y HER2 negativo (triple negativo).

Se midieron las siguientes variables: edad, edad a la menarca, estado de menopausia, antecedentes familiares de cáncer de mama, em-

barazo y lactancia. Con respecto al tumor se consignaron forma de presentación, estudio por imágenes actuales y previos al diagnóstico, y las variables anatomopatológicas; así como también el tratamiento adyuvante instituido.

Se consideraron como antecedentes familiares positivos sólo en aquellas que tenían madre y/o hermana con cáncer de mama y lactancia como sí o no, dado que ninguna de las pa-

	Receptores positivos HER2 negativo	Receptores positivos HER2 positivo	Receptores negativos HER2 negativo
Axila			
Positiva	25 (39,7%)	8 (72,7%)	6 (42,8%)
Negativa	38 (60,3%)	2 (18,2%)	6 (42,8%)
Sin dato	0	1 (9,1%)	2 (14,3%)
Total de ganglios (promedio)	11,67 (mín 1; máx. 24)	14,4 (mín. 10; máx. 20)	13,75 (mín. 1; máx 23)
Positivos (promedio)	4,00 (mín. 1; máx. 17)	4,3 (mín. 1; máx. 14)	8,00 (mín. 1; máx. 16)
Receptores de progesterona			
Positivo	61 (92,4%)	9 (81,8%)	0
Negativo	5 (7,6%)	2 (18,2%)	14 (100%)

Tabla V. Compromiso axilar y RP.

	Receptores positivos HER2 negativo	Receptores positivos HER2 positivo	Receptores negativos HER2 negativo
Tratamiento de quimioterapia			
Sí	24 (36,4%)	7 (63,7%)	8 (61,5%)
No	42 (63,6%)	4 (36,4%)	5 (38,5%)
Tratamiento de radioterapia			
Sí	21 (31,8%)	1 (9,1%)	5 (38,5%)
No	45 (68,2%)	10 (90,9%)	8 (61,5%)
Tratamiento de hormonoterapia			
Sí	65 (98,5%)	11 (100%)	2 (15,4%)
No	1 (1,5%)	0	12 (84,6%)

Tabla VI. Tratamiento adyuvante.

cientes superó los 6 meses.

RESULTADOS

A las pacientes incluidas en este estudio se las dividieron en tres grupos: receptores positivos HER2 negativo, con un total de 66 pacientes; receptores positivos HER2 positivo, 11 pacientes; y las triple negativo, 14 pacientes (Tabla I).

La edad de las pacientes, la edad a la menarca y la menopausia, fueron similares en los tres grupos y la mayoría de ellas no presentaban antecedentes familiares de cáncer de mama (Tabla II).

Más del 90% de nuestras pacientes se presentaron a la consulta con un tumor palpable,

aproximadamente el 70% de ellas habían realizado una mamografía, pero el estudio mamográfico previo tenía un promedio de dos años y medio, lo que se correlaciona, entre otras variables, con el gran tamaño tumoral que presentan las pacientes al momento del diagnóstico (Tablas III/ VII).

En cuanto a las características anatomopatológicas, las pacientes triple negativo presentaron un mayor grado de indiferenciación histológica, mayor invasión linfovascular, resultando éstos similares al grupo HER2 positivo (Tabla IV).

El estudio de los ganglios axilares se efectuó a través de la técnica de ganglio centinela en las axilas clínicamente negativas y vaciamiento axilar en las restantes. Se documentó una diferencia significativa en cuanto a un mayor número

Síntomas	
Imagen no palpable	7 (7,7%)
Tumor	84 (92,3%)
Mamografía	
Sí	60 (65,9%)
No	31 (34,1%)
Tiempo de estudio mamográfico previo (meses)	31,82 (mín. 12; máx. 96)
Tamaño tumoral promedio (cm)	2,66±1,63 (mín. 0,3; máx. 9,0)
Axila	
Positiva	39 (42,8%)
Negativa	46 (50,5%)
Sin dato	6 (6,5%)

Tabla VII. Población general.

de ganglios comprometidos de las pacientes triple negativo (Tabla V).

En la Tabla VI se exponen los diferentes tratamientos adyuvantes realizados. Se puede observar que más del 60% de las pacientes de los tres grupos no realizaron radioterapia, esto refleja una vez más las características de nuestra población (añosas, estadio avanzado al diagnóstico, deficiente control en salud génito-mamario, etc.).

En el grupo de las pacientes triple negativo a la fecha de cierre del estudio, ocurrieron cinco muertes por la enfermedad y 4 pacientes están progresadas con metástasis pulmonares y en SNC.

En las HER positivas, solo murió una paciente por la enfermedad, y otra recaída con metástasis óseas.

La única muerte ocurrida en el grupo I no fue relacionada a la enfermedad y la recaída encontrada fue sistémica con patrón óseo.

Para concluir, la mayoría de nuestras pacientes presentaron tumores de gran tamaño, con alto grado histológico e invasión linfovascular. Este grupo representó el 15% de nuestra población.

A diferencia de lo publicado, nuestras pacientes tenían un promedio de edad de 67 años.

Existió una mayor tasa de recaída, a predominio del patrón metastásico visceral en este subgrupo y temprana (dentro de los 2 a 3 años de seguimiento).

Se pudo observar que más del 60% de las pacientes de los tres grupos no realizaron radioterapia, esto refleja las características de nuestra población (añosas, estadio avanzado al diagnóstico, deficiente control en salud génito-mamario, etc.).

CONCLUSIÓN

El cáncer de mama triple negativo es un subgrupo con un perfil molecular específico y con un pobre pronóstico.⁴

La mayoría de estas pacientes presentan carcinomas ductales de alto grado (II/III), con pleomorfismo nuclear y alto índice mitótico.⁵

Representan el 10% al 15% de los cánceres de mama. Predominan en personas jóvenes, a diferencia de nuestra población (67 años promedio) y el 80 % de las pacientes son portadoras de mutación del BCRA1,^{5,10}

Si lo comparamos con el subgrupo que expresa receptores hormonales, existe mayor tasa de recaídas, a predominio del patrón metastásico visceral principalmente en SNC, similar al grupo HER2 positivas.⁶

A diferencia de los subgrupos luminales, el mayor porcentaje de recaída ocurre en forma temprana en el seguimiento de las pacientes (2-3 años).

Presentan un curso clínico agresivo, con menor sobrevida global y tiempo libre de enfermedad.

Las terapias sistémicas se limitan a agentes de quimioterapia, dado que no responden a terapia hormonal ni a inhibidores del HER2.^{7-9,11}

REFERENCIAS

1. Halsted WS. *Ann Surg* 1894; 20: 497-555.
2. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52(1-3): 65-77.
3. Witton C, et al. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine-kinases in breast cancer. *J Pathol* 2003; 200: 290-297.
4. Perou CL, Sortie T, Eisen MB, et al. Molecular portrait of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
5. RaKha E, Reis-Filho J, Ellis I, et al. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clinical Oncol* 2008; 26(15): 2558-61.
6. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-34.
7. Hines SL, Vallow SA, Tan WW, et al. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(9): 1561-5.
8. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox. Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2339-34.
9. Rouzier M, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to pre-operative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-85.
10. Korbenfeld E. Características clínicas y tratamiento actual del cáncer de mama subgrupo triple negativo. *Rev Arg Mastol* 2009; 28(99): 144-51.
11. Santana-Davila R, Perez EA. Treatment options for patients with triple-negative breast cancer. *J Hem Oncol* 2010; 3: 42.
12. Chacón RD, Costanzo MV. Triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12(2): 53.

DEBATE

Dra. Noblía: Usted dijo que el 60% de las pacientes no hicieron radioterapia, porque eran añosas y porque eran pacientes que no concurrían a la consulta. Podría explicame por qué no hicieron radioterapia esas pacientes, un 60% es bastante.

Dra. Alexenicer: Porque tenemos un alto índice de mastectomías.

Dra. Noblía: Pero en mastectomías por carcinoma de mama localmente avanzado, en general se hace la radioterapia posmastectomía. Por eso le preguntaba, ¿por qué no lo hicieron?

Dra. Alexenicer: Yo creo que tiene mucho que ver con la característica de la población, ya que es una población que tiene un déficit importante en el control génito-mamario y además hubo pacientes que quizás se hicieron el tratamiento local/regional quirúrgico y después no concurren a realizar la radioterapia; teniendo en cuenta que hay que enviarlas a otro centro para que la realice, porque no se realiza en nuestra Institución.

Dr. Elizalde: La observación que hace la Dra. Noblía es correcta, es elevado el índice de pacientes no irradiadas. Esto se debió a dos o tres factores que me parece interesante remarcar. El cáncer avanzado, por tamaño, no cabe duda, merece radioterapia, pero hay que pensar que es una población extremadamente añosa (trabajamos con Pami) y eso hace que tengamos un alto promedio de edad. En segunda instancia, es que todas van a quimioterapia, empiezan con quimioterapia y el retraso de la radioterapia es bastante importante. Luego, si se fija, ninguna progresó localmente, todas las progresiones fueron a distancia; es decir, que el valor de la radioterapia, si bien es cierto que es alto, avanzado, debe irradiarse la mama, de eso no cabe duda. En este subgrupo de pacientes, por lo menos lo que vemos nosotros, no hay tiempo de irradiarla, porque si están progresadas, la mayoría son viscerales; se murieron 5 pacientes. Una paciente que entra en una etapa avanzada con un triple negativo, con lo cual, si hay pronóstico malo es el triple negativo, agréguele que estas pacientes son añosas. Este es el motivo por el cual ninguna recibió o no alcanzó a recibir radioterapia.