



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“EXPERIENCIA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE
CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL CENTRO
MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”**

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ONCÓLOGO MÉDICO

PRESENTA:

CAROLINA DURAN GIL

ASESOR EXPERTO:

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE

MEXICO, D.F. 2008





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

A la fuerza que me ha impulsado a tener siempre fe y confianza a enfrentar cada reto.

Por tantas bendiciones en mi vida.

A MI FAMILIA

Por su apoyo y confianza, a todos por estar siempre cerca a pesar de la distancia, y creer en mi. Por enseñarme lo que realmente importa en la vida.

Por tanto amor.

A MIS MAESTROS

Gracias por la oportunidad de conocerlos como grandes médicos y excelentes personas y enseñar con su ejemplo que siempre hay que dar lo mejor. Por su ayuda, apoyo y paciencia en estos 3 años. Por ser un equipo admirable.

Por ser la mejor elección.

A MIS AMIGOS

Por sus palabras de apoyo brindadas cuando mas se necesitaron y me ayudaron a siempre ver lo mejor en cada momento. Por estar siempre conmigo.

A todas esas personas especiales que estuvieron en este camino, enfermeras, familiares y a mis pacientes, de los cuales se aprende que estamos aquí para ofrecer mucho mas.

Gracias por sus enseñanzas de vida.

INDICE

1.	RESUMEN	6
2.	INTRODUCCIÓN	6
3.	PACIENTES Y METODOS	6
	Tabla 1. Características de los pacientes	7
4.	RESULTADOS	8
	Figura 1. Rango de edad de los pacientes	8
	Figura 2. Etapa clínica de los pacientes	8
	Figura 3. Tipo de tratamiento quirúrgico	9
	Figura 4. Modalidades de tratamiento	9
5.	DISCUSION	10
6.	CONCLUSIONES	11
7.	BIBLIOGRAFIA	12

“EXPERIENCIA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL HOSPITAL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”

Durán G. Carolina¹, Cervantes S. Guadalupe¹, Aldaco S. Fernando¹, Torrecillas T. Laura, Erazo V. Aura A¹, Cortés E. Patricia¹

1.Servicio de Oncología Medica Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE

Objetivo

Evaluar las características clínicas y el tipo de tratamiento recibido de las pacientes con Cáncer de mama triple negativo, registrados del año 2005-2008.

Pacientes y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de 382 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que contaran con reporte de receptores hormonales: estrógenos y progesterona, así como determinación de HER2, incluyendo en el estudio aquellas que contaran con estas tres determinaciones negativas.

Resultados

Cuarenta y cuatro pacientes (11.5%) de los 382 expedientes evaluados, tuvieron cáncer de mama triple negativo (CMTN). La mayoría de las pacientes se diagnosticaron en etapas localmente avanzadas (45.4%) con una media de edad de 53.6 años. 39 de estas 44 pacientes se encuentran vivas (88.6%). De éstas, 31 se encuentran libres de enfermedad (70.4%). 10 de las 31 pacientes vivas libres de enfermedad recibieron tratamiento neoadyuvante (32.2%).

Conclusión

La mayoría de las pacientes se diagnosticó en un estadio localmente avanzado, requiriendo de tratamiento radical y encontrándose que estas pacientes pueden ser tratadas con múltiples modalidades de tratamiento.

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en su historia natural y su respuesta a tratamiento. En la mujer es la segunda causa de muerte por cáncer en México, con 3,889 casos reportados en el año 2003 y la segunda causa de cáncer con 12,433 casos reportados en ese mismo año(1) . Actualmente se cuenta con múltiples modalidades de tratamiento de acuerdo a las características de la enfermedad.

El CMTN se define como la ausencia de expresión de receptores de estrógenos (RE), y progesterona (RP), y del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER-2). Este tipo de tumores ocurre en aproximadamente 20-25% de todos los pacientes con cáncer de mama, y se asocia a un pronóstico desfavorable(2-3). Las pacientes con cáncer de mama triple negativo no se benefician con el tratamiento de terapia endocrina o trastuzumab, por la falta de blancos apropiados para estos medicamentos.

El objetivo del estudio es conocer las características de pacientes con cáncer de mama triple negativo del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y el tipo de tratamiento recibido.

Pacientes y métodos

Se revisaron 382 expedientes clínicos de pacientes registradas en consulta externa con diagnóstico de Cáncer de mama invasor, en el período de Enero 2005- Mayo 2008, incluso aquellas pacientes en las cuales el diagnóstico se había realizado antes de ingresar a este Centro Medico Nacional. Las características de los pacientes se reportan en la Tabla 1.

Se encontraron 44 pacientes que no sobreexpresaran receptores hormonales, así como no óde HER2, considerándose como Triple negativos (CMTN). 9 de estos 44 pacientes (20.4%) presentaban amplificación de HER2 por Inmunohistoquímica reportado como ++ por lo que se realizó prueba de FISH (Hibridación in situ por fluorescencia) resultando negativo.

Característica	No. pacientes	(%)
Rango edad, años		
31-40	8	(18.1%)
41-50	9	(20.4%)
51-60	18	(40.9%)
61-70	5	(11.3%)
71-80	0	(0%)
≥81	4	(9%)
Media edad	53.6	
Etapa clínica		
I	3	(6.8%)
IIA	9	(20.4%)
IIB	7	(15.9%)
IIIA	4	(9%)
IIIB	6	(13.6%)
IIIC	3	(6.8%)
IV	5	(11.3%)
No clasificable	7	(15.9%)
Tratamiento quirúrgico		
CRA	8	(18.1%)
MRM	28	(63.6%)
No cirugía	8	(18.1%)
Radioterapia		
Neoadyuvante	3	(6.8%)
Adyuvante	24	(54.5%)
Solo RT	4	(9%)
Quimioterapia		
Neoadyuvante	13	(29.5%)
Adyuvante	17	(38.6%)
Solo QT	3	(6.8%)
QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia; CRA, Cuadrantectomía; MRM, Mastectomía radical modificada;DRA, Disección radical axila.		

Tabla 1. Características de los pacientes

Resultados

Se incluyeron 44 pacientes de género femenino con diagnóstico de Cáncer de mama invasor con receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) negativos y HER2 negativo (CMTN). La media de edad de presentación fue de 53.6 años, con un rango entre 34 y 85 años, siendo más común en la década entre 51 y 60 años (40.9%). *Fig 1*

La mayoría se diagnosticaron en estadios II (36.36%), incluyendo estadio I: 3 pacientes (6.8%), IIA: 9 pacientes (20.4%), IIB: 7 pacientes (15.9%), IIIA: 4 pacientes (9%), IIIB: 6 pacientes (13.6%), IIIC: 3 pacientes (6.8%), IV: 5 pacientes (11.3%) y no clasificables por diagnóstico y manejo inicial fuera de la institución: 7 pacientes (15.9%). *Fig 2*

En las pacientes con estadio IV (5 pacientes) al momento del diagnóstico, el número de sitios de metástasis fue en 3 pacientes solo 1 sitio de metástasis: 1 paciente a sistema nervioso central, 1 óseo, 1 en tejidos blandos, y en 2 pacientes se documentaron metástasis a 2 sitios: 1 a tejidos blandos y óseas, 1 a sistema nervioso central y óseas.

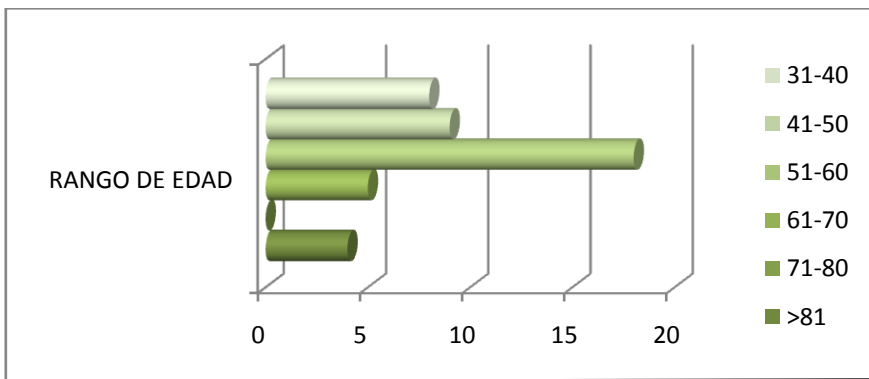


Fig 1. Rango de edad de los pacientes

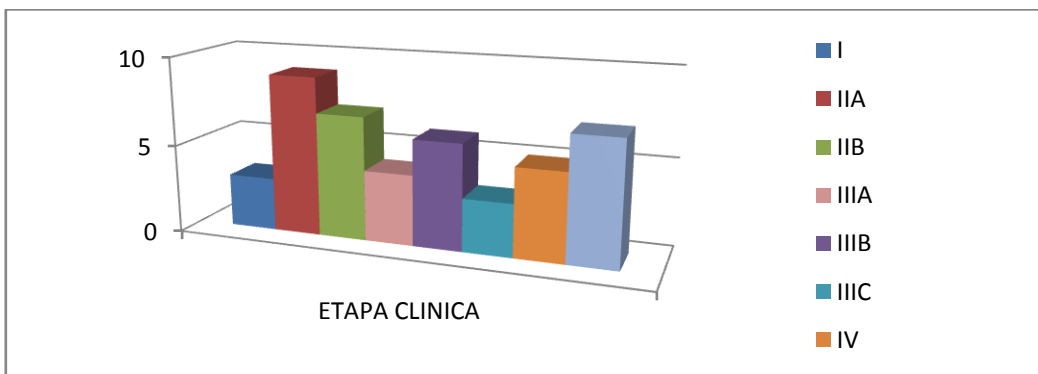


Fig 2. Etapa clínica de los pacientes

39 pacientes de las 44 estudiadas (88.6%) se encuentran vivas, y de éstas, 31 (70.4%) se encuentran vivas libres de enfermedad. De éstas, 10 recibieron tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.

A 28 pacientes (63.6%) se les realizó Mastectomía radical modificada (MRM) como parte del tratamiento, 8 pacientes (18.1%) con cirugía conservadora y 8 pacientes (18.1%) sin tratamiento quirúrgico. *Fig 3*

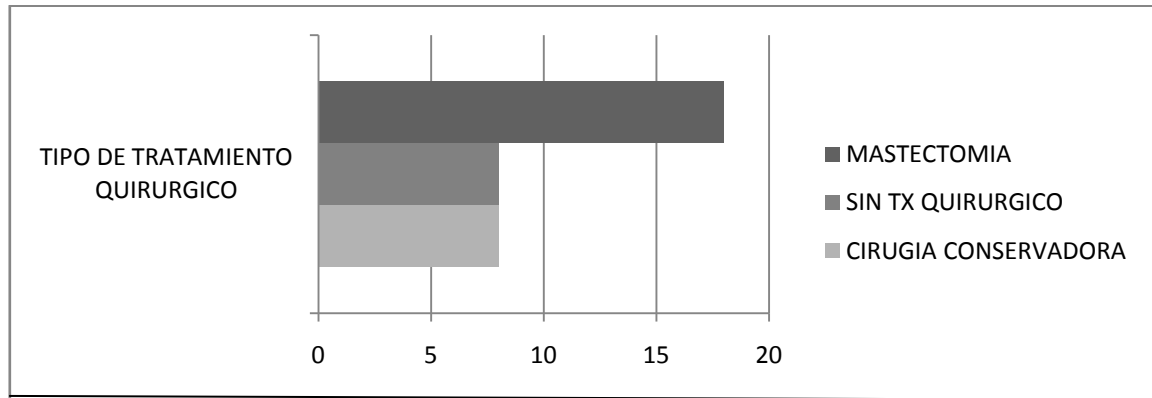


Fig 3. Tipo de tratamiento quirúrgico

Dentro del tratamiento que recibieron estas pacientes, aquellas que recibieron Radioterapia fueron 3 pacientes en esquema neoadyuvante (6.8%), 24 pacientes adyuvante (54.5%) y solo Radioterapia 4 pacientes (9%)

Tratamiento de quimioterapia, fueron 13 pacientes con tratamiento neoadyuvante (29.5%), adyuvante 17 pacientes (38.6%) y solo quimioterapia 3 pacientes (6.8%). 11 de las 44 pacientes (25%) recibieron tratamiento a base de Mastectomía Radical Modificada (MRM), y quimioterapia/radioterapia adyuvante. Fig 4

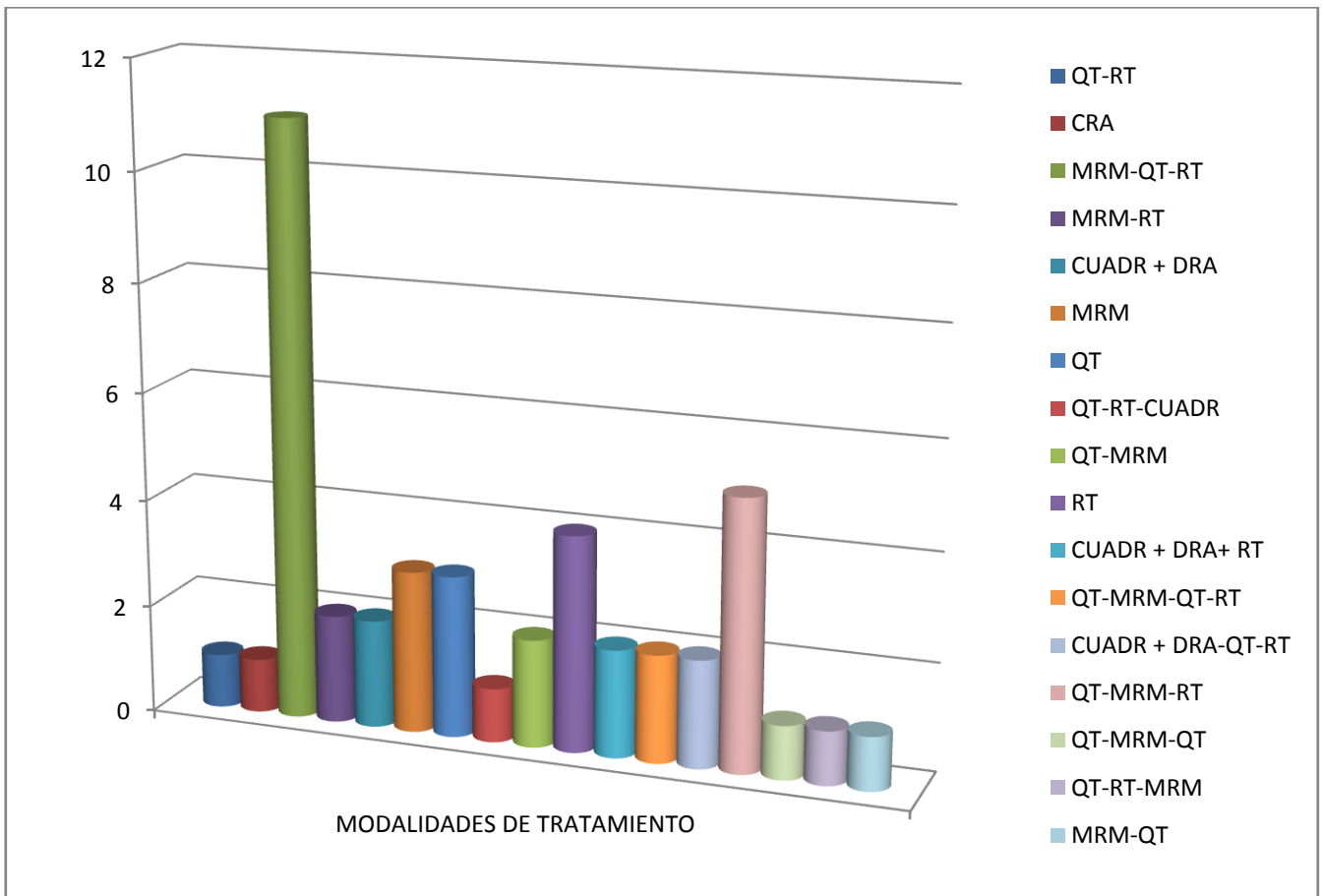


Fig 4. Modalidades de tratamiento

8 pacientes presentaron recaída (18.1%). Los sitios de recaída presentados fueron a nivel mediastinal: 1 paciente, Sistema nervioso central :2, tejidos blandos:2, pulmonar 1 y hepático 2 pacientes. La media en el Intervalo libre de progresión fue de 26.8 meses, con un rango de 3 a 68 meses.

Se presentaron 3 muertes, 1 paciente con progresión hepática, 1 paciente con insuficiencia hepática posterior a tratamiento de quimioterapia, no asociada a enfermedad y otra paciente con sangrado de tubo digestivo alto. 2 pacientes no continuaron seguimiento.

Discusión

Comparando el grupo de pacientes CMTN que reciben tratamiento de quimioterapia neoadyuvante contra el grupo que cuenta con receptores hormonales positivos y/o amplificación de HER2, los pacientes con CMTN cuentan con mayores tasas de respuesta patológica completa (pCR) (22 vs 11% respectivamente), pero disminución en sobrevida libre de progresión a 3 años, así como mayor incremento de riesgo de metástasis viscerales y menor riesgo de recurrencia ósea (4). En este estudio no se evaluó la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante, sin embargo de acuerdo a lo reportado de mayor incidencia de recaída a nivel visceral, de las 8 pacientes que recurrieron, 4 presentaban el sitio a nivel visceral (pulmonar y hepático).

En el grupo de pacientes estudiado se encontró mayor incidencia en el grupo de edad de 51 a 60 años, recibiendo estas pacientes múltiples opciones terapéuticas que incluían desde tratamiento sistémico de quimioterapia \pm radioterapia neoadyuvante y/o adyuvante, tratamiento quirúrgico conservador o bien MRM. La mayoría de las pacientes recibió tratamiento con MRM, quimioterapia y radioterapia adyuvante (25%) de las cuales solo 1 paciente presenta recaída a sistema nervioso central.

En general, el Cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una entidad que se considera de mal pronóstico, como tumores de alto grado, por lo que se requiere identificar las características de este grupo de pacientes para identificar los factores pronósticos y tipo de respuesta a tratamiento. Dentro de su estudio, se ha tratado de identificar las diferencias con el cáncer de mama con sobreexpresión de receptores hormonales y/o HER2, encontrándose en los hallazgos mastográficos cambios en CMTN se presentan de manera inicial como una masa con ausencia de calcificaciones, comparándose con estudios con no triple negativo, se consideran estas diferencias significativas de este subtipo. (5)

Dentro de sus características se encuentran un mayor grado nuclear, aumento de incidencia de metástasis viscerales e intervalos libres de recurrencia mas cortos comparados con cáncer de mama no triple negativo. Además, la única opción terapéutica sistémica para el CMTN es la quimioterapia, siendo que los pacientes no triple negativo se pueden beneficiar con tratamiento de quimioterapia y endocrino, además del uso de trastuzumab.(4)

Los estudios de expresión genética que han identificado los subtipos mayores en cáncer de mama (basal-like, HER2+/ER- y luminal) han demostrado que estos tienen distintos pronósticos, siendo peor pronóstico para los subtipos con receptores negativos a pesar de encontrarse una quimiosensibilidad inicial favorable, tienen menor sobrevida libre de enfermedad y menor sobrevida global (6,7,8) Microarreglos de DNA y análisis de Inmunohistoquímica han demostrado que de 80-90% de tumores triple negativo son basal-like, y tienen un comportamiento similar.

El grupo de pacientes CMTN logran una mayor tasa de respuesta patológica completa con el uso de antraciclinas y taxanos, evaluando el beneficio de administración de antraciclinas bisemanal contra cada 3 semanas y paclitaxel semanal contra cada 3 semanas, considerándose estas opciones terapéuticas (9,10,11)

Sin embargo también hay que reconocer que en el grupo de pacientes que no son triple negativo, hay que considerar diferencias en sus características, en general aquellos con RE-positivos son menos sensibles a quimioterapia que aquellos RE-negativos.(5) Aunque algunos subgrupos en pacientes con Cáncer de mama no triple negativo, pueden tener mayor tasa de respuesta como los que amplifican HER-2 que aquellos con HER2 normal, en ambos subgrupos de receptores hormonales.(12) Tumores con HER-2 amplificado pueden ser particularmente sensibles a la quimioterapia basada en antraciclinas (13)

El tratamiento neoadyuvante del cancer mamario se indica en etapas localmente avanzadas, siendo un tratamiento multidisciplinario que incluye quimioterapia, cirugía, radioterapia, considerando las características de cada paciente.(14).

Conclusiones

En el grupo de pacientes estudiados en este análisis se encontraron múltiples modalidades de tratamiento, siendo la mayoría de los pacientes diagnosticadas en etapas localmente avanzadas. El identificar los subgrupos de mayor riesgo como el CMTN permite individualizar decisiones terapéuticas, determinar pronóstico y mejorar así las respuestas en estas pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. *Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas*. Secretaría de Salud de Mexico, 2003
2. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al: Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13: 4429-4434, 2007
3. Bauer KR, Brown M: Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 109: 1721-1728, 2007
4. Liedtke Cornelia, Mazouni Chafika, et al: Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 26: 1275-1281, 2008
5. Yang WT, Dryden M, Broglio K, et al: Mammographic features of triple-negative versus HER2+ and ER+ breast cancer. *Abstr SABCS. Breast Can Res & Treatment. Vol 106 S1*, 2007
6. Carey Lisa A, Dees E. Claire, Sawyer Linda, et al: The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes. *Clin Cancer Res* 13 (8):2329-2334, 2007
7. Rouzier Roman, Perou Charles, et al: Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 16: 5678-5685, 2005
8. Conforti R, Bidard F-C, Michiels S, et al: Discrepancy between triple negative phenotype and basal-like tumor: an immunohistochemical analysis based on 150 "triple negative" breast cancers. *Breast Cancer Res Treat Vol 106, S1*, 2007
9. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al: Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node positive breast cancer. *JAMA* 295: 1658-1667, 2006
10. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al: Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 358:1663-1671, 2008
11. Chen JH, Mehta RS, Carpenter PM, et al: Magnetic resonance imaging in predicting pathological response of triple negative breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 25:5667, 2007
12. Andre F, Mazouni C, Liedtke C, et al: HER2 expression and efficacy of preoperative paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [epub ahead of print on April 28, 2007]
13. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N England J Med* 354:2103-2111, 2006
14. Consenso de Colima. Primera reunión sobre tratamiento médico del cáncer mamario. Enero 2007. *Gaceta Mexicana de Oncología, Vol6 S1*, 2007