



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado e Investigación

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“PERFIL CLINICO DE LAS PACIENTES CON CANCER DE
MAMA TRIPLE NEGATIVO EN LA UNIDAD
DE ONCOLOGIA HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA ONCOLÓGICA.**

P R E S E N T A:

DR. JOSE GONZALEZ CRUZ.

DR. ARMANDO RAMIREZ RAMIREZ

ASESOR DE TESIS

FEBRERO 2012





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.

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

DIRECTORIO

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS.

JEFE DE ENSEÑANZA

Vo.Bo

DR.FRANCISCO MARIO GARCIA RODRIGUEZ.

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN CIRUGIA ONCOLÓGICA**

Vo.Bo

DR. ARMANDO RAMIREZ RAMIREZ.

TUTOR Y ASESOR DE TESIS

Vo. Bo.

INDICE.

AGRADECIMIENTOS	4
INTRODUCCION	5
RESUMEN	6
MARCO TEORICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
OBJETIVOS	16
OBJETIVO GENERAL		
OBJETIVO ESPECIFICO		
	16
HIPOTESIS	16
JUSTIFICACION	17
DISEÑO METODOLOGICO	17
MATERIAL Y METODOS		
LUGAR Y DURACION		
UNIVERSO		
METODO DE MUESTREO		
TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
CRITERIOS DE INCLUSION		
CRITERIOS DE EXCLUSION	18
VARIABLES DEL ESTUDIO	19
METODOLOGIA		
PRUEBAS DE ESTADISTICA		
ASPECTOS ETICOS		
RECURSOS	20
RESULTADOS	25
DISCUSION	27
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFIA	28

AGRADECIMIENTOS

1. A **MIS PADRES**; por su apoyo y comprensión.
2. A **MI ESPOSA**; por tu cariño y apoyo incondicional en momentos difíciles.
3. A **MIS MAESTROS** por sus grandes aportaciones en mi formación clínica y quirúrgica.
4. Al **Dr. Armando Ramírez** por su apoyo, y ser guía de este trabajo.
5. A mi tío Juan Carlos Cruz y a mi abuelo Epigmenio González; con quienes estoy en deuda...
6. A mis compañeros; Salomón Serrano, Hugo López, Yoana Rojas, Miguel Corres por su apoyo.
7. A los **PACIENTES**, quienes son la principal razón para seguir trabajando...

GRACIAS A TODOS....

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más común en las mujeres; durante el año 2002 se registró más de un millón de casos nuevos y 410 712 muertes por esta enfermedad. En Estados Unidos de Norteamérica, durante el mismo año se identificaron 209 995 casos nuevos, de los cuales fallecieron casi 43 mil mujeres. En México, la incidencia del cáncer de mama es menor, sin embargo, se informaron 11 064 casos y 4310 muertes. (1,2) Debido a su detección en etapas más tempranas así como por los avances en la quimioterapia adyuvante, se ha logrado reducir la recurrencia y la mortalidad. (2,3).

La enfermedad micrometastásica es la causa de la recurrencia y sugiere el uso de la terapia adyuvante. El cálculo del riesgo de recurrencia en el cáncer mamario temprano se establece a través del análisis de diversas características de la paciente y del tumor; la edad al diagnóstico, tamaño tumoral, estado de los ganglios axilares, grado de diferenciación y la presencia o ausencia de invasión vascular o linfática, han sido algunos factores pronósticos extensamente validados. (2,4)

El estado de los receptores hormonales (receptores de estrógenos y de progesterona) y la sobreexpresión de la proteína o la amplificación del oncogén HER2 han mostrado ser de utilidad para establecer el pronóstico y predecir la respuesta a modalidades específicas de tratamiento. (5)

El protooncogén HER2 se encuentra amplificado en 20 a 30% de las pacientes con cáncer de mama, su presencia se asocia con mayor agresividad tumoral manifestada por mayor incidencia de recurrencia y mayor mortalidad, predominantemente en pacientes con ganglios axilares positivos; además, este oncogén ha mostrado capacidad para predecir la respuesta a distintos esquemas de quimioterapia en enfermedad avanzada o metastásica, convirtiéndose en el foco de investigación como blanco terapéutico para el desarrollo del anticuerpo monoclonal trastuzumab, el cual ha modificado las expectativas de vida en este grupo de pacientes; (7-9) por lo que decidimos analizar el comportamiento clínico del cáncer mamario con fenotipo triple negativo.

RESUMEN

INTRODUCCION: El cáncer de mama es la neoplasia más común en las mujeres. El perfil clínico en el cáncer mamario triple negativo se establece a través del análisis de diversas características de la paciente y del tumor; la edad al diagnóstico, tamaño tumoral, estado de los ganglios axilares, grado de diferenciación y la presencia o ausencia de invasión vascular o linfática, han sido algunos factores pronósticos extensamente validados.

El estado de los receptores hormonales (receptores de estrógenos y de progesterona, HER2 neu) ha mostrado ser de utilidad para establecer el pronóstico y predecir la respuesta a modalidades específicas de tratamiento.

El cáncer de mama triple negativo representa del 20 a 30% de las pacientes con cáncer de mama, su presencia se asocia con mayor agresividad tumoral manifestada por mayor incidencia de recurrencia y mayor mortalidad, predominantemente en pacientes con ganglios axilares positivos; por lo que decidimos analizar el perfil clínico del cáncer mamario con fenotipo triple negativo.

OBJETIVO: Determinar el perfil clínico de las pacientes con cáncer de mama epitelial triple negativo en la unidad de oncología del Hospital Juárez de México, durante el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre del 2010.

MATERIAL Y METODOS: en nuestro hospital se realizó un análisis retrospectivo, descriptivo durante el periodo de estudio de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama epitelial triple negativo mayores de 18 años para evaluar las características clínicas de este subgrupo de pacientes.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 50 pacientes del género femenino con diagnóstico de cáncer de mama epitelial triple negativo, la edad media del diagnóstico fue de 43.26 años, 34% se encontraban en la postmenopausia, y un 66% en la premenopausia, 22% había usado hormonales, 24% tuvieron antecedente Heredofamiliar de Cáncer y un 80% afirmó haber lactado.

De acuerdo a los estadios clínicos; la mayoría se diagnosticaron en estadio III (58%); estadio III A con veinte pacientes (40%), y estadio IIB con diez pacientes (20%). El grado histológico predominante fue el grado III veinticinco pacientes

(50%). De acuerdo al tipo histológico se presentaron 46 pacientes con carcinoma de conductos infiltrantes sin patrón específico correspondiente a un 92%.

El tamaño del tumor se encontró que la mayoría de los pacientes presentaron un tamaño del tumor mayor de 5cm 32 pacientes (64%).

La mama afectada en mayor proporción fue la izquierda con 27 pacientes (54%).

El estado de la axila al momento del diagnóstico de las pacientes fue N0 15 pacientes (30%), N1 14 pacientes (28%), N2 17 pacientes (34%), y N3 4 pacientes (8%).

Las recaídas se presentaron en un 34% del total de los casos, siendo el estadio IIIA con mayor número de pacientes afectados con 9 pacientes (52.9%), seguido del estadio IIB con 3 pacientes (17.6%). Las metástasis óseas fueron las más frecuentes, seguidas de las localizadas en Sistema nervioso Central, pulmón, hígado y ovario. Se registró una mortalidad del 30% (15 defunciones).

CONCLUSIONES: El perfil clínico de las pacientes con cáncer de mama triple negativo es semejante a lo reportado en la literatura mundial; se presenta en mujeres jóvenes en etapas localmente avanzadas, con grado histológico alto, mayor tamaño del tumor y principalmente son carcinomas ductales infiltrantes. Presenta mayor índice de recurrencia y mortalidad.

Palabras Clave: cáncer de mama triple negativo, características clínicas.

MARCO TEORICO

El tipo más común de cáncer mundialmente en las mujeres es el de mama. Responsable en el 2007 de 548,999 defunciones; según el reporte de la OMS (1). En México, del total de defunciones registradas en el país durante 2008 (539 mil 530 casos), 13 de cada 100 tuvieron como causa principal algún tipo de cáncer (71 mil 074) y de éstas 4858 correspondieron a tumores malignos de mama (2).

El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico reportado en 2003 (no se cuenta con información reciente) de acuerdo al registro histopatológico del país, es el siguiente: estadio 0 y I, 7.4%, estadio II, 34.4%, estadio III y IV, 42.1%, no clasificable 16.1%.

Las mejoras en el tamizaje, en el manejo temprano del cáncer y en el tratamiento sistémico coadyuvante, y la disminución de la terapia hormonal de reemplazo han hecho que disminuyan la incidencia y la mortalidad en los países industrializados; aunque en el mundo se está incrementando.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea clasificada en subgrupos moleculares con diferente pronóstico por su perfil de expresión genética. (3) Diferenciar estos subtipos en un intento de guiar la práctica clínica puede ser costoso e impráctico, por ello el perfil de tinción por inmunohistoquímica de las muestras fijas en formol y puestas en parafina puede ser un sustituto útil en el análisis de la expresión genética en aplicaciones clínicas en gran escala y en estudios clínicos retrospectivos. (3) A pesar de la existencia de muchos factores pronóstico disponibles, sólo unos cuantos se usan de rutina en la clínica, los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR)-2 (HER-2), que son de importancia central en la toma de decisiones en la terapéutica, en la predicción de la respuesta al tratamiento y en la determinación del patrón de recaída. (4)

El cáncer de mama triple negativo es un término usado para describir un grupo de tumores de mama biológicamente diverso que carece de expresión de ER, PR y HER-2 y que tiende a tener un mal pronóstico. (4)

Se demostró que los análisis de expresión genética tienen el potencial de capturar la heterogenicidad de la enfermedad. Así se diferenció al cáncer de mama en subclases sólo con base en las diferencias observadas en dicho perfil y se demostró que la expresión de ER y HER-2 representa dos determinantes mayores de subgrupos moleculares del cáncer de mama. (4) Considerando que las mamas consisten en dos capas celulares que pueden diferenciarse por la expresión de algunos marcadores celulares: una epitelial luminal bien diferenciada interna, y otra externa, a lo largo de la membrana basal (5) se inició el establecimiento de un sistema de clasificación de cáncer de mama distinguiendo cinco subgrupos moleculares usando agrupaciones jerárquicas no supervisadas. Dos subtipos que son ER positivos: luminal A y luminal B que expresan citoqueratinas (CKs) de bajo peso molecular incluyendo CK7, CK8, CK18, y CK19 e integrina alfa-6 MUC1, BCL2, ER, PR, GATA3, y moléculas de adhesión de células epiteliales,⁵ y que por tanto, podrían originarse de una célula precursora luminal más diferenciada. Y otros tres, caracterizados por tener una expresión baja de ER y que denominaron: cáncer de mama *basal-like* (BCBL) caracterizado por la falta de expresión de ER, PR, HER-2 (por ej. BCTN)⁶ y por la presencia de células mioepiteliales que expresan citoqueratinas basales como CK5/6, CK14, CK17, vimentina, p-caderina, aB cristalina, caveolinas 1 y 2, EGFR, y un alto índice de proliferación (6), cáncer de mama “erbB2-like/HER-2-like” que muestra expresión aumentada de genes asociados con el erbB2 y cáncer de mama *normal-like* (BCNL) porque comparte características del tejido mamario normal. Aunque más bien, parece ser sólo un artefacto por tener un porcentaje de “contaminación alta” de tejido mamario normal en el espécimen.

El término cáncer de mama *basal-like* radica en el parecido del patrón de expresión al observado entre las células normales basales/mioepiteliales de la mama por lo que se ha dicho que el cáncer de mama *basal-like* nace de dicha capa externa. O quizá se originen de células madre precursoras de células mioepiteliales basales. (7)

Esta clasificación no solo es importante por las características moleculares, sino también porque los subtipos pueden pronosticar el comportamiento clínico de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total.

Los cánceres de mama triple negativo se caracterizan por una historia clínica agresiva. Varias series histológicas (8,9) de este grupo reportan datos de mal pronóstico clínico, inclusive comparado con pacientes con cáncer HER-2 positivo. (10) Tienen una supervivencia menor a cinco años (77% comparados con 93% de otros tipos de cáncer). (11-12) Tienden a presentarse como tumores poco diferenciados (grado 3) en estadios avanzados (III y IV) –16 veces más la posibilidad de ser cáncer de mama triple negativo que aquellas con estadios tempranos– y aún entre las etapas tempranas con alto grado –31 veces más probabilidad de ser cáncer de mama triple negativo que con grados 1 y 2. (13)

También tienden a ser más jóvenes que sus contrapartes. En el grupo de menores de 35 años, 57.1% tuvo cáncer de mama *basal-like* comparado con sólo 25% de los luminales A; lo que contrasta con la cohorte entera, donde 21% fueron *basal-like* y 55% luminal A. El cáncer de mama *basal-like* tuvo cinco veces la posibilidad de afectar a menores de 40 años comparada con los tumores luminal A, 37 y 63% de los cánceres de mama triple negativo fueron diagnosticados antes de los 60 años comparados con menos de la mitad entre los otros tipos de tumor. (14) Incluso, se ha propuesto que mujeres jóvenes con cáncer de mama triple negativo sean consideradas para pruebas genéticas aun en ausencia de antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario ya que tanto las portadoras y no portadoras de mutaciones de BRCA1 eran más jóvenes que las diagnosticadas con mutaciones de BRCA2 (p 0.01).³⁹ Hay mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres afroamericanas con predominio de premenopáusicas. (15,16) Lo que no se sabe es si está relacionada con factores genéticos de la línea germinal, con factores ambientales, o con la combinación de ambos.

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES

Perfil de expresión de ARN. La agrupación más compacta de los cánceres de mama triple negativo en las clasificaciones de cáncer de mama sobre la base de

un grupo de genes incluidos en la plataforma de TMAs, sugieren un alto grado de homogeneidad, al menos en el nivel de ARN. A pesar de sus diferencias, se han caracterizado por genes característicos del ciclo celular, aunque las listas de genes recopilados no necesariamente captan todos los componentes que distinguen el subgrupo molecular *basal-like* de otros.

Perfil genómico. Los cáncer de mama *basal-like* también se han caracterizado en términos del número de anomalías de copias de genes usando la hibridación genómica comparativa, de hecho, presentan más anomalías de este tipo comparados con los otros subtipos de cáncer de mama, lo que sugiere un mayor grado de inestabilidad genética. Lo mismo, muestran un mayor número de polimorfismos en un solo nucleótido (SNPs) que los otros subtipos. La expresión diferente de los SNPs entre los tejidos normales y tumorales se considera una pérdida de heterocigocidad (LOH). Una frecuencia alta de LOH indica daño e inestabilidad del ADN, y sitios individuales de LOH pueden representar genes tumorsupresores.(17) Los arreglos genómicos de SNPs han mostrado que la tasa más alta de LOH está en los cáncer de mama *basal-like*, clasificados con base en los arreglos de expresión de ARN, siendo una tasa del doble o triple que los otros subtipos.(18)

Características compartidas con cánceres relacionados con BRCA1. Además de que los cáncer de mama triple negativo y los que nacen en portadoras de la mutación *BRCA1* tienen un mal pronóstico independientemente del estado ganglionar, hay varias características fenotípicas y moleculares que comparten, incluido el grado nuclear alto, negatividad a ER, mucha tinción a Ki-67 y expresión de CK5/6 y de EGFR.(19)

Incluso, los TMAs de ARN los agrupan juntos, lo que sugiere vías carcinogénicas o causas similares de estos dos subtipos.³⁴ Las funciones de *BRCA1* son diversas.

Una de éstas tiene un papel central en la reparación por recombinación homóloga (RH) de los rompimientos de la doble cadena de ADN. La falta de *BRCA1* resulta en la reparación del ADN por más mecanismos de error prono, produciendo inestabilidad genómica y, por tanto, predisposición a cáncer. Aunque se

desconoce por qué resulta en un fenotipo *basal-like*, se puede relacionar con la pérdida de otras funciones más que con la recombinación homóloga. También parece haber una serie de cambios citogenéticos característicos en cánceres de mama asociados con *BRCA1*, que se han descrito en los cánceres de mama *basal-like*, además de la similitud a los cánceres de mama triple negativo, en que *p53* está mutado comúnmente, aunque el espectro de mutaciones es distinto de los cánceres de mama triple negativo esporádicos.(20)

El *BRCA1* raramente está mutado en los cánceres de mama esporádicos,52 pero los paralelismos patológicos antes descritos llevan a especular que el *BRCA1*, o vías patológicas asociadas, pueden inactivarse en los cánceres de mama triple negativo vía otros mecanismos como la metilación promotora de genes. También, ambos expresan inestabilidad genómica y patrones comparables de inactivación del cromosoma X, sugiriendo que aun cuando el gen *BRCA1* no esté mutado, quizá la disfunción de la vía del *BRCA1* juegue un papel en el cáncer de mama triple negativo. (21)

PATRONES DE RECURRENCIA

Los riesgos de muerte y recurrencia a distancia son mayores entre mujeres con cánceres de mama triple negativo y la forma de desarrollar la recurrencia es diferente.

Los cánceres de mama triple negativo presentaron recurrencia durante los tres primeros años y declinaba rápidamente después, en cambio, los cánceres de mama no triple negativo tenían una tasa de recurrencia consistente durante todo el periodo de seguimiento.

Además, tuvieron mayor incidencia de metástasis viscerales y de tejidos blandos que óseas, alta tasa de metástasis a cerebro y a pulmón, alta tasa de recurrencia local, y una edad menor. La correlación entre el tamaño del tumor y el número de ganglios positivos fue débil comparado con los que no expresan CK5/6, lo que sugiere que estos tumores pueden poseer un mecanismo diferente de diseminación metastásica.

TRATAMIENTO ACTUAL

No hay un régimen sistémico recomendado y hay poca información en qué basarse para la selección del tratamiento. Hay algunas características inherentes a los cánceres de mama *basal-like* que se han asociado consistentemente con respuestas clínicas y patológicas a la quimioterapia neoadyuvante en general como ER negativo y expresión elevada de Ki-67.(22) En un estudio prospectivo (23) para documentar la quimiosensibilidad a los subtipos de cáncer de mama, se vio una respuesta patológica completa a quimioterapia con paclitaxel y doxorubicina de manera secuencial con fluorouracilo y ciclofosfamida en 45% de los cánceres de mama *basal-like*, 45% de ERB2 positivos, y sólo 6% de los luminales.

La quimioterapia de tumores que albergan mutaciones de *p53*, característica de cánceres de mama triple negativo, es motivo de controversia. Se ha reportado resistencia a la quimioterapia con antraciclinas en estos cánceres de mama.(24) Sin embargo, el papel de *p53* en la citotoxicidad de taxanos es menos claro,(61) en un estudio, la respuesta se vio con deficiencia de *p53*, pero el nivel normal de la expresión de *p53* se asoció con resistencia.

BLANCOS EMERGENTES PARA TRATAMIENTO

Tratamiento dirigido contra vías de proliferación. Las señales proliferativas en formas de citoqueratinas, hormonas, o factores de crecimiento disparan cascadas intracelulares de señalización provocando cambios en la expresión genética. Muchos de sus componentes se sobreexpresan o tienen mutaciones en las células neoplásicas y representando potenciales blancos de tratamiento.

Inhibición del receptor de cinasa. El cáncer de mama triple negativo está fuertemente asociado con la sobreexpresión de EGFR y, aunque el mayor beneficio de altas dosis de quimioterapia se demostró entre ellos, no se vio en un pequeño subgrupo de tumores EGFR positivos, que requieren terapias blanco adicionales.(69) La señalización de EGFR se ha inhibido en otros tipos de cánceres con éxito clínico, igual usando anticuerpos contra EGFR como el cetuximab o los

inhibidores de la fosforilación del receptor, gefitinib y erlotinib. Además, parece que la inhibición de EGFR con quimioterapia tiene una mayor eficacia comparada con quimioterapia o terapia blanco solas y que hay una radiosensibilidad mejorada por el uso de cetuximab en cáncer de mama *basal-like*/triple negativo. El receptor de factor de crecimiento c-KIT se expresa en cerca de 30% de los cánceres de mama *basal-like*.⁷⁴ El imatinib inhibe c-KIT y tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Inhibidores de PARP. Las roturas sencillas de las cadenas de ADN son usualmente reparadas por la vía de escisión de bases, de la cual la PARP1 es uno de los componentes centrales. En ausencia de PARP, las roturas sencillas pueden degenerar a una rotura de doble cadena, que no puede ser reparada por las células con mutación de BRCA1.⁴⁶ La evidencia preclínica indica que hay apoptosis de las células BRCA-1 nulas porque son sensibles a los inhibidores de PARP1.⁽²⁵⁾ Además, el pretratamiento con un inhibidor de PARP1 puede mejorar el efecto de la quimioterapia con cisplatino *in vitro* en modelos preclínicos usando líneas celulares de cáncer de mama.

Inhibidores de multitirosina cinasa. Evidencias *in vitro* apoyan el uso del dasatinib particularmente en el grupo de cáncer de mama *basal-like* en el que varios receptores, como el receptor al factor de célula madre (c-kit), se sobreexpresan, se mutan, o ambos.

Agentes antiangiogénicos. La terapia antiangiogénica provee un mecanismo apto para mejorar la eficacia al tratamiento en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Se han asociado concentraciones elevadas de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en pacientes con cánceres de mama triple negativo con una supervivencia libre de enfermedad más corta en comparación con los que no son cánceres de mama triple negativo. El VEGF-2 se ha reportado como un factor pronóstico entre pacientes con cáncer de mama triple negativo, indicando vías vasculares como un mecanismo para tratar a este tipo de cánceres de mama, por lo que se está llevando a cabo un estudio para investigar el efecto de agregar bevacizumab a la quimioterapia coadyuvante en cáncer de mama triple negativo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama ocupa en México la primera causa de muerte en mujeres por cáncer. La clasificación molecular de los tumores mamarios ha permitido estratificar a las pacientes en subgrupos que de acuerdo al subtipo de tumor presentan diferencias en las respuestas a tratamientos y por tanto a sobrevida y período libre de enfermedad.

Los tumores que no expresan receptores de estrógeno y progesterona y son negativos a ERBB2 (HER2-neu) son clasificados como triple negativo. Se sabe que los tumores denominados parecidos a células basales (basal like) presentan este patrón de inmunohistoquímica sin embargo no todos los tumores triples negativos corresponden al grupo de células basales. La expresión inmunohistoquímica de citoqueratina 5/6 y del EGFR ayuda a reconocer los tumores triple global del cáncer mamario los negativos de tipo basal.

El objetivo de este trabajo es conocer las características clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama epitelial triple negativo de pacientes que acuden a la unidad de oncología del Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el perfil clínico de las pacientes con cáncer de mama epitelial triple negativo en la unidad de oncología del Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la edad prevalente al diagnóstico.
- Conocer la mama más afectada en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama epitelial triple negativo.
- Medir el período libre de enfermedad de pacientes con tumor clasificado como triple negativo.
- Sitios de metástasis y recaídas más frecuentes.

HIPOTESIS.

- Este estudio es transversal por lo que no amerita hipótesis.

JUSTIFICACION

No contamos con estudios previos que determinen el perfil clínico de las pacientes con cáncer de mama epitelial triple negativo.

Debido a la heterogeneidad y los subgrupos en el cáncer de mama, se ha observado un comportamiento clínico y una respuesta al tratamiento diferente en cada uno de ellos, uno de los retos principales es el manejo del subgrupo triple negativo ya que se ha observado tienen un mal pronóstico debido a que presentan pobre supervivencia y una respuesta variable a los tratamientos estándar de quimioterapia.

Por tal motivo el estudio pretende revisar las características clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama epitelial triple negativo en nuestra unidad.

DISEÑO METODOLOGICO

- Por área de estudio: Clínico
- Por maniobra de intervención: Observacional
- Por análisis: Descriptivo
- Por recolección de la información: Retrospectivo

MATERIAL Y METODOS

Lugar y duración

El estudio se llevo a cabo en el Hospital Juárez de México del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010.

Universo

Todas las pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama epitelial triple negativo mayores de 18 años.

Método de muestreo

El muestreo será de tipo no probabilístico de casos consecutivos históricos y prevalentes. Las muestras se obtendrán de expedientes de pacientes que acuden al servicio de Tumores de mama del Hospital Juárez de México de la Secretaria de Salud.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron todas las pacientes mayores de 18 años con diagnostico de cáncer de mama epitelial triple negativo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnostico histopatológico y por inmunohistoquímica triple negativo.
- Expedientes completos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no pertenecen al perfil inmunohistoquímica de triple negativo.
- Expedientes incompletos.

VARIABLES EN ESTUDIO

En cada caso se determinó edad al diagnóstico, fecha del diagnóstico, antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama, estado reproductivo, lactancia, uso de hormonales, etapa clínica, tamaño tumoral, estado ganglionar axilar, estadio clínico.

METODOLOGIA.

PRUEBAS ESTADISTICA

El análisis descriptivo se realizará de acuerdo con la escala de medición de las variables; para las cualitativas frecuencias simples y porcentajes. Para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con el tipo de distribución (con o sin distribución normal) tales como mediana o media, desviación estándar o intervalos intercuartílicos. El tipo de distribución se obtendrá por sesgo y curtosis.

ASPECTOS ETICOS.

El protocolo será sometido a aprobación por el comité local de investigación y ética del Hospital Juárez de México.

Se trata de un estudio con riesgo menor al mínimo de acuerdo a Ley General de Salud en materia de Investigación, dado que únicamente se utilizará información de los expedientes clínicos

De acuerdo a mismo reglamento no se requiere consentimiento informado.

RECURSOS

Se requieren muestras de tejido tumoral mamario de pacientes con cáncer de mama clasificados como triple negativo mismos que se obtendrán del Servicio de Patología del Hospital de Juárez de México.

La revisión de expedientes será realizada por José González Cruz, tesista.

El procesamiento de muestras y técnicas de inmunohistoquímica serán realizadas por el servicio de patología del Hospital Juárez de México.

El análisis de los resultados será realizado por José González Cruz, tesista.

Todos los procedimientos serán supervisados por el Tutor principal del proyecto Dr. Armando Ramírez Ramírez, en colaboración de los médicos del servicio de Oncología y Patología del Hospital Juárez de México.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre del 2010 del departamento de patología se obtuvo una lista de registros de pacientes con diagnostico de cáncer de mama epitelial triple negativo mayores de 18 años; de los últimos 3 años.

Se incluyeron un total de 50 pacientes del género femenino, con este diagnostico que acuden al servicio de Tumores de mama del Hospital Juárez de México de la Secretaria de Salud; encontrando lo siguiente:

La edad media del diagnostico fue de 43.26 años, con una desviación estándar de 13.92 años, siendo la paciente más joven de 22 años y la de mayor edad de 77 años. Figura No 1.

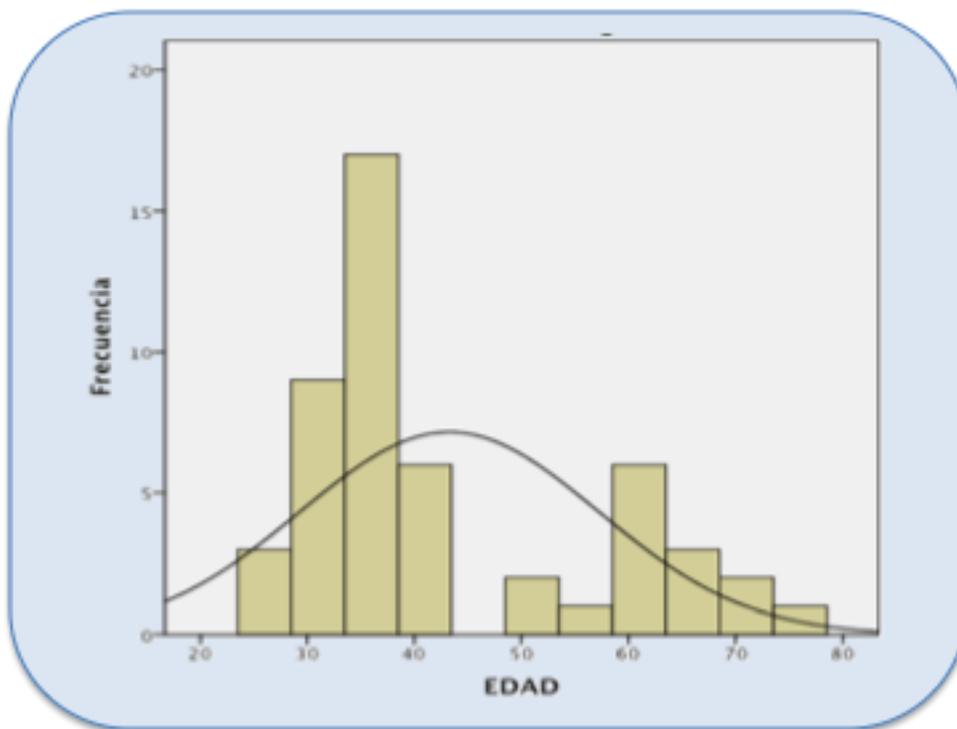


Figura No. 1 Distribución de la edad de las pacientes con cáncer de mama epitelial triple negativo.

Respecto a las características de las pacientes un 34% se encontraban en la postmenopausia, y un 66% en la premenopausia.

De acuerdo a los antecedentes analizados un 22% había usado hormonales, 24% tuvieron antecedente Heredofamiliar de Cáncer y un 80% afirmó haber lactado. (Figura No.2)

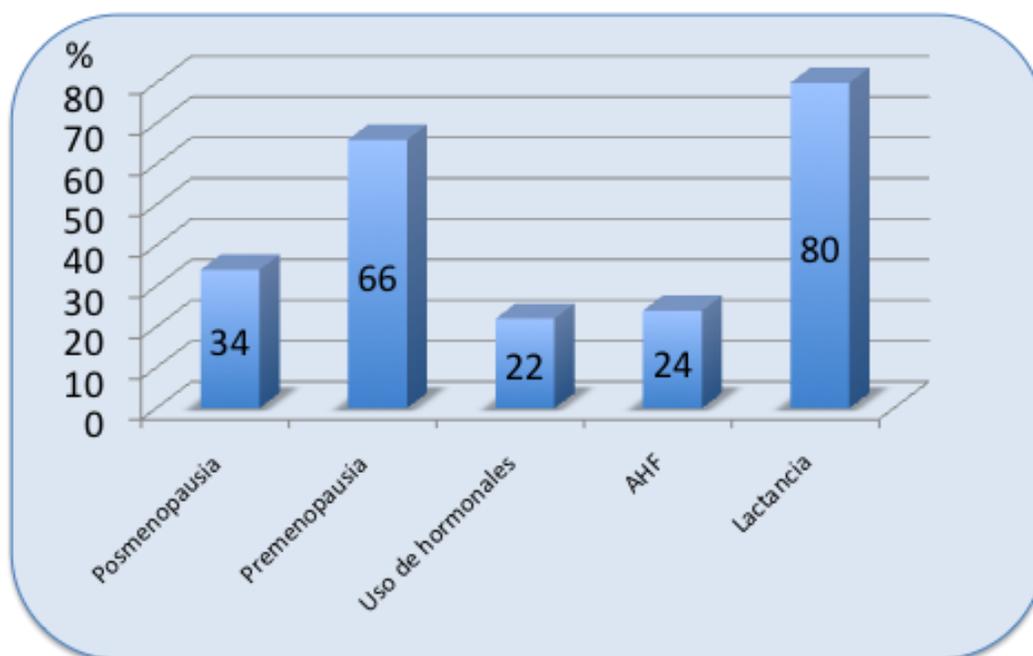


Figura No. 2. Distribución de variables de interés en pacientes con cáncer de mama epitelial triple negativo.

De acuerdo a los estadios clínicos; la mayoría se diagnosticaron en estadio III (58%); incluyendo estadio I, un paciente (2%), estadio IIA a cinco pacientes (10%), estadio IIB con diez pacientes (20%), estadio III A con veinte pacientes (40%), estadio IIIB con seis pacientes (12%), estadio IIIC tres pacientes (6%), estadio IV cinco pacientes (10%).(Figura 3).

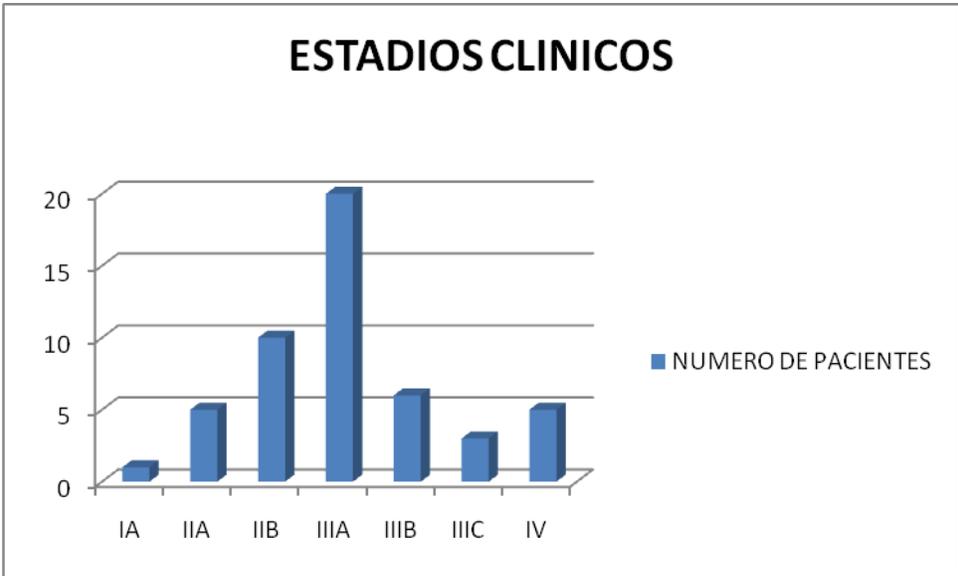


Figura 3. Estadios clínicos de las pacientes.

Con respecto al grado histológico encontramos con grado I; un paciente (2%), grado II veinte pacientes correspondientes al 40%, grado III veinticinco pacientes (50%), y grado no especificado cuatro pacientes (8%). (Figura No.4).

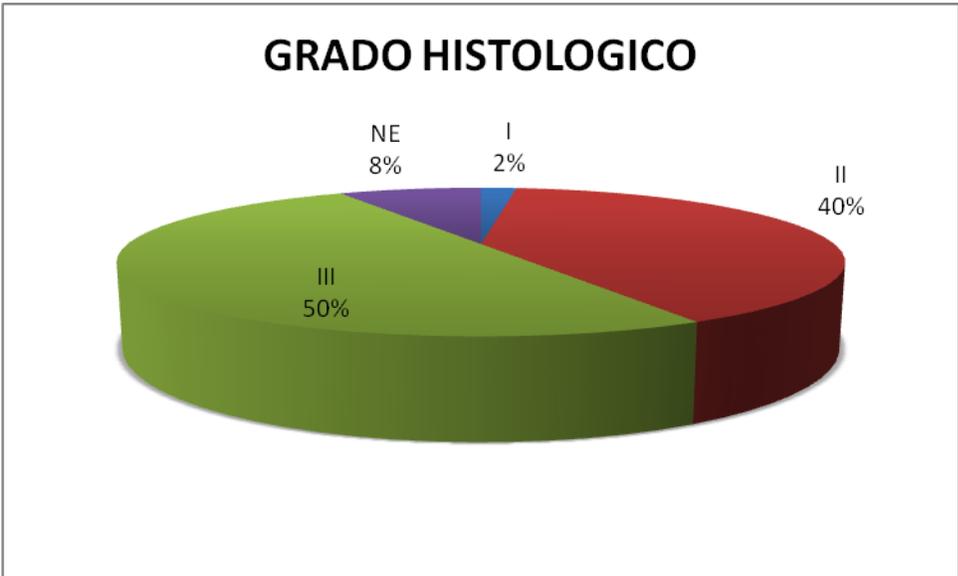


Figura 4. Distribución de pacientes en porcentaje de acuerdo al grado histológico.

Con respecto al tipo histológico del cáncer de mama epitelial triple negativo se presentaron 46 pacientes con carcinoma de conductos infiltrantes sin patrón

especifico correspondiente a un 92%, tres pacientes con presenecia de variante medular (6%), y una paciente con células en anillo de sello correspondiente a un 2%. (Figura 5).

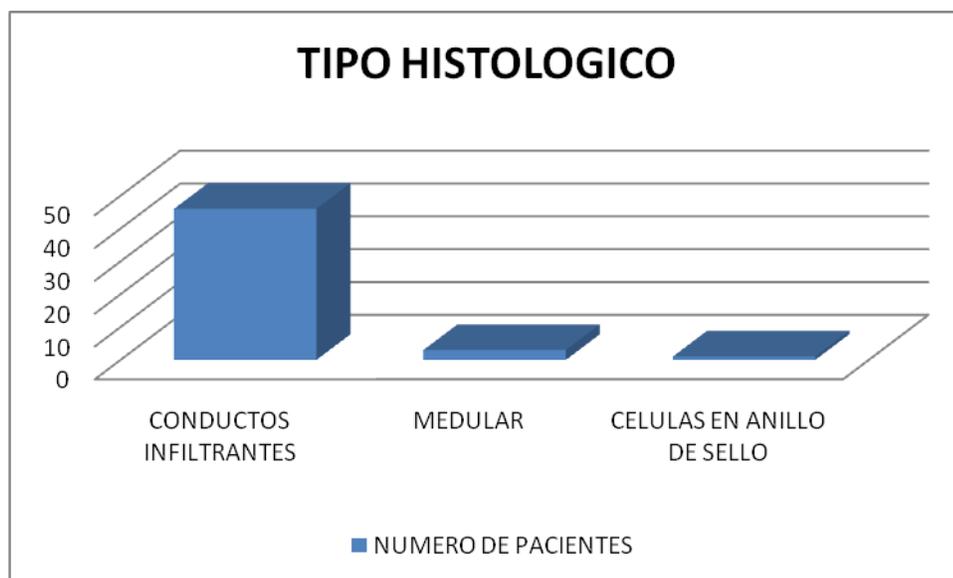


Figura 5. Distribución de acuerdo a tipo histológico.

De acuerdo al tamaño del tumor se encontro que 2 pacientes (4%) se encontraban en tamaño tumoral menor de 2cm, 14 pacientes (28%) con tamaño del tumor de 2 a 5cm y 32 pacientes (64%) con tamaño del tumor mayor a 5 cm. (Cuadro I).

TAMAÑO TUMORAL	Número	%
<0= 2.0cm	2	4%
2cm-5cm	14	28%
>5cm	32	64%

La mama afectada en mayor proporción fue la izquierda con 27 pacientes (54%). El estado de la axila al momento del diagnostico de las pacientes fue N0 15 pacientes (30%), N1 14 pacientes (28%), N2 17 pacientes (34%), y N3 4 pacientes (8%). (Cuadro II).

Cuadro II. DISTRIBUCION DE ACUERDO AL ESTADO AXILAR		
	NUMERO	%
N0	15	30
N1	14	28
N2	17	34
N3	4	8

Las recaídas se presentaron en un 34% del total de los casos, siendo el estadio IIIA con mayor número de pacientes afectados con 9 pacientes (52.9%), seguido del estadio IIB con 3 pacientes (17.6%). Las metástasis óseas fueron las más frecuentes, seguidas de las localizadas en Sistema nervioso Central, pulmón, hígado y ovario (se presentó en más de una localización por lo que la sumatoria no será concordante con el porcentaje de recaídas).

Sitio de recaída	Frecuencia	Porcentaje
Óseo	8	16
Pulmón	5	10
SNC	5	10
Hígado	4	8
Ovario	2	4
Otros	4	8

De las pacientes estudiadas se registro una mortalidad del 30% (15 defunciones). (Figura 6).

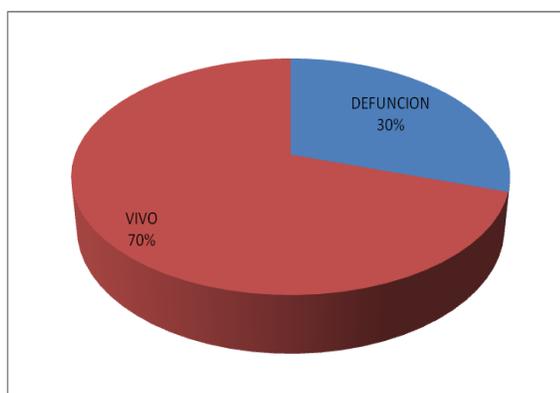


Figura No. 6. Distribución de la mortalidad en pacientes analizadas.

DISCUSION

En el grupo de pacientes estudiado se encontró que la edad al momento del diagnóstico fue de 43.26 años, con una desviación estándar de 13.92 años, consideradas dentro del grupo de adultos jóvenes. Lo que concuerda con lo reportado por Hafty y colaboradores quienes reportaron que predominaba el fenotipo triple negativo en mujeres afroamericanas, menores de 50 años de edad y premenopausicas, concordante con un 66% en nuestro estudio.

Se reporta en estudios previos una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres que lactaron, sin embargo en nuestro estudio un 80% de los casos afirmó haber lactado y presentó cáncer de mama triple negativo. El 22% había utilizado hormonales, 24% tuvieron antecedente heredofamiliar de cáncer.

Encontramos de acuerdo a los estadios clínicos; que la mayoría se diagnosticaron en estadio III, predominando el estadio IIIA con un 40%. Según el grado histológico; el grado III veinticinco pacientes (50%), y grado II veinte pacientes (40%) y 64% con tamaño del tumor mayor a 5 cm. Igual a lo descrito anteriormente con tendencia a presentarse como tumores poco diferenciados, en estadios avanzados, con comportamiento clínico agresivo y mayor tamaño del tumor; lo que se relaciona con un diagnóstico tardío.

El tipo histológico del cáncer de mama epitelial triple negativo se presentaron 46 pacientes con carcinoma de conductos infiltrantes sin patrón específico correspondiente a un 92%, tres pacientes con presencia de variante medular (6%), concordante con reportes de literatura previos donde se menciona que el carcinoma de conductos infiltrantes representa hasta el 86% y el medular hasta 5.8%.

Las recaídas se presentaron en un 34% del total de los casos, siendo el estadio IIIA con mayor número de pacientes afectados, seguido del estadio IIB. Las

metástasis óseas fueron las más frecuentes, seguidas de las localizadas en sistema nervioso central, pulmón, hígado y ovario. Contrario a lo mencionado por Dent Pritchard que refiere mayor incidencia de metástasis viscerales y de tejidos blandos que óseas, alta tasa de metástasis a cerebro y pulmón.

Uno de los datos más importantes fue que un 30% de los casos falleció muy probablemente debido a la condición diagnóstica de las pacientes.

CONCLUSIONES

- Los cánceres de mama triple negativo son un grupo de tumores agresivos, que se manifiestan a edad más temprana, con mayor tamaño, grado histológico alto, principalmente son carcinomas ductales infiltrantes.
- La edad de presentación del cáncer de mama epitelial triple negativo fue de 43.2 años, mujeres sustancialmente más jóvenes y se asocia con proliferación celular aumentada; además, este fenotipo parece tener mayor índice de recurrencia y de mortalidad.
- Es alarmante con respecto al tamaño del tumor, más de la mitad de las pacientes presentaron tamaño del tumor mayor a 5cm lo que se relaciona con un diagnóstico tardío.
- La mitad de nuestros casos fueron mal diferenciados en un 50%.
- Se registró mayor incidencia de metástasis óseas, seguidas de metástasis a SNC y pulmón, lo cual no concuerda con los reportes de estudios previos.

BIBLIOGRAFIA

1. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, et al. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1152-1161.
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-10874.
3. Seal MD, Chia SK. What is the difference between triple negative and basal breast cancers? *Cancer J* 2010;16:12- 16.
4. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747.
5. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology* 2009;41:40-47.
6. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-1167.
7. Gluzi O, Gottschalk N, Pusztai L, Harbeck N. Triple-negative breast cancer- current status and future directions. Review. *Ann Oncol* 2009;20:1913-1927.
8. Fulford L, Easton D, Reis-Filho J, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006;49:22-34.

9. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:5175-5180.
10. Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* 2002;161:1991- 1996.
11. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418- 8423.
12. Stark A, Kapke A, Schultz D, et al. Advanced stages and poorly differentiated carcinoma only in white women: findings from a prospective cohort study of African-American and White-American women. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:405-414.
13. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res* 2009;11:R31.
14. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123-139.
15. 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: a populationbased study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721-1728.

16. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009;9:86.
17. Morris G, Naidu S, Topham A, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African- American and Caucasian patients: A single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2007;110:876-884.
18. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393-10398.
19. Callahan R, Campbell G. Mutations in human breast cancer: an overview. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1780-1786.
20. Wang ZC, Lin M, Wei LJ, et al. Loss of heterozygosity and its correlation with expression profiles in subclasses of invasive breast cancers. *Cancer Res* 2004;64:64-71.
21. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004;4:814-819.
22. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, et al. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1659-1668.
23. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:388-393.

24. Tirkkonen M, Johannsson O, Agnarsson BA, et al. Distinct somatic genetic changes associated with tumor progression in carriers of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations. *Cancer Res* 1997;57:1222-1227.

25. Wessels LF, van Welsem T, Hart AA, et al. Molecular classification of breast carcinomas by comparative genomic hybridization: a specific somatic genetic profile for BRCA1 tumors. *Cancer Res* 2002;62:7110-7117.