

Cáncer de mama triple negativo Características clínicas y moleculares

Dr. Miguel José Saade Aure*

e-mail: miguelsaade@yahoo.com

RESUMEN

El cáncer de mama es una enfermedad problema en Venezuela por su incidencia, prevalencia y alta mortalidad. Representa la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana, superado escasamente por el cáncer de cuello uterino. Los carcinomas de mama "triple negativo" se definen por falta de expresión de receptores de estrógeno, progesterona y Her2-Neu. Representan aproximadamente el 15 % de todos los cánceres mamarios. Es más frecuente en mujeres pre-menopáusicas jóvenes, en latinoamericanas y en mujeres de raza negra.

La mayoría de estos tumores son de tipo ductal, tienen alto grado nuclear e histológico, mayor tasa de recaída y metástasis y peor pronóstico. La mayoría de los tumores triple negativos pertenecen al tipo molecular de los cánceres de mama tipo basal.

El perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama triple negativo ha sido investigado extensamente y es altamente heterogéneo. Estos tumores no son tratables con hormonoterapia ni con Trastuzumab y solamente se puede usar quimioterapia en el manejo sistémico.

Algunos esquemas de quimioterapia son más efectivos que otros en cáncer de mama triple negativo y hay diversas terapias "emergentes" en investigación clínica.

Palabras clave: Cáncer de mama. Triple negativo. Diagnóstico.

SUMMARY

Breast cancer is a problematic disease in Venezuela because of its incidence, prevalence and high mortality rate. It represents the second cause of death by cancer in the Venezuelan woman exceeded slightly by the cervix uterine cancer. Triple negative breast cancers are defined by lack of expression of estrogen, progesterone, and Her2-Neu receptors. This subgroup accounts for 15 % of all types of breast cancer and for a higher percentage of breast cancer arising in young pre-menopausal Latin-American women and those of African descent. Histologically, such cancers fall into the molecular type and the basal subgroup of the breast cancers. Most of them are ductal with a high nuclear and histological grade, a higher rate of relapse and metastasis and a worse prognosis.

The triple negative breast cancer immunohistochemical profile has been extensively investigated and is highly heterogeneous; it is not treated with hormone therapy or with Trastuzumab and only chemotherapy in the systemic way can be used.

Some chemotherapy schemes are more effective for the treatment of triple negative breast cancer and there are also "emergent" therapies in clinical investigation.

Key words: Breast Cancer. Triple negative. Diagnosis

El cáncer de mama es una enfermedad problema en Venezuela por su incidencia, prevalencia y alta mortalidad. Representa en nuestro país la segunda causa en incidencia y muerte por cáncer en la mujer, después del cáncer de cuello uterino (1). Ver Cuadros 1 y 2.

* Profesor Titular de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica "B" de la Escuela de Medicina "Luis Razetti" de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Servicio de Cirugía II del Hospital Universitario

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Cuadro 1
Incidencia estimada de cáncer.
Mujeres. Venezuela. Año 2008
12 primeras localizaciones

Localizaciones	Total	%
Cuello uterino	3 785	21,42
Glándula mamaria	3 564	20,17
Bronquios y pulmones	1 394	7,89
Colon, recto, ano y unión		
Rectosigmoidea	1 330	7,53
Estómago	918	5,19
Leucemias	748	4,23
Ovario	637	3,6
Cuerpo del útero	532	3,01
Linfomas no Hodgkin	476	2,69
Hígado	408	2,31
Páncreas	401	2,27
Vejiga urinaria	278	1,57
Resto de localizaciones	3 202	18,12
Total	17 673	100

Fuente: MPPS. Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología. Venezuela 2010.

Nota: se excluyen tumores malignos basocelulares y espinocelulares de piel; que aunque son los más frecuentes, las estimaciones no son confiables.

Cuadro 2
Mortalidad por cáncer. mujeres. Venezuela. Año 2008
12 primeras localizaciones

Localizaciones	Total	%
Cuello uterino y útero no específicas	1 561	16,2
Glándula mamaria	1 511	15,68
Bronquios y pulmones	1 229	12,75
Estómago	725	7,52
Colon, recto y ano	719	7,46
Ovario	446	4,63
Páncreas	389	4,04
Hígado	384	3,98
Leucemias	369	3,83
Linfomas no Hodgkin	218	2,26
Encéfalo, meninges y otros		
SNC	210	2,18
Vesícula biliar y vías		
Biliares extrahepáticas	169	1,75
Resto de localizaciones	1 707	17,71
Total	9 637	100

Fuente: MPPS. Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología. Venezuela 2010.

Las actuales estrategias para la detección temprana del cáncer de mama, junto con el manejo local de la enfermedad (mastectomía parcial oncológica, seguido de radioterapia, biopsia del ganglio centinela), la calidad mejorada de las terapias sistémicas y los avances biológicos, para descubrir nuevas drogas específicas o nuevos parámetros predictivos, que pudieran conducir a mejorar las terapias existentes, han dado como resultado la reducción de la tasa de mortalidad para una enfermedad cuya incidencia está en continuo crecimiento a nivel mundial (2,3).

Los pacientes que han tenido menos beneficios en los avances con el tratamiento sistémico del cáncer de mama son aquellos llamados triple negativos.

La clasificación del cáncer de mama ha cambiado en los últimos años, pasando desde una clasificación de tipo morfológica, con técnicas de hematoxilina-eosina hasta la determinación de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y sobre expresión del oncogén Her2-Neu o Cerb2 que reclasifican a los mismos tipos histológicos del cáncer de mama en subtipos diferentes.

Los tumores mamarios que no expresan receptores de estrógeno, progesterona ni Her2-Neu reciben el nombre técnico de triple negativo (TN). (Figuras 1 a 3). (Cortesía del Dr. Gino Bianchi, Sección de Patología Mamaria Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela).

Estos tumores representan entre el 10 % al 20 % de todos los tipos de cáncer de mama en diversos estudios realizados (3). En una revisión hecha en el Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela, en un período de tres años, sobre un total de 642 casos de Ca. de mama infiltrantes se diagnosticaron 131 casos triple negativo, lo que representa el 20,4 % del total de los casos (Cuadro 3).

El creciente interés clínico por este tipo de tumor surge como producto del pobre pronóstico y la carencia de una terapia específica, por ser un grupo de alto riesgo (4,5).

Los estudios realizados han documentado aspectos resaltantes del carcinoma triple negativo. Estos tumores afectan a mujeres más jóvenes, se ha observado en menores de 35 años de edad con rango de edad entre 40-55 años. Afectan a mujeres latinoamericanas y de raza negra, siendo más comunes en la población Afro-americana (2,5-9).

Es interesante observar que en los tumores TN no

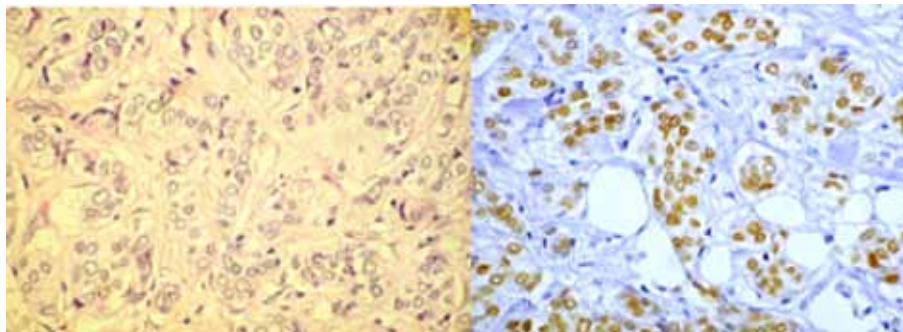


Figura 1.

Estrógeno negativo

Estrógeno positivo.

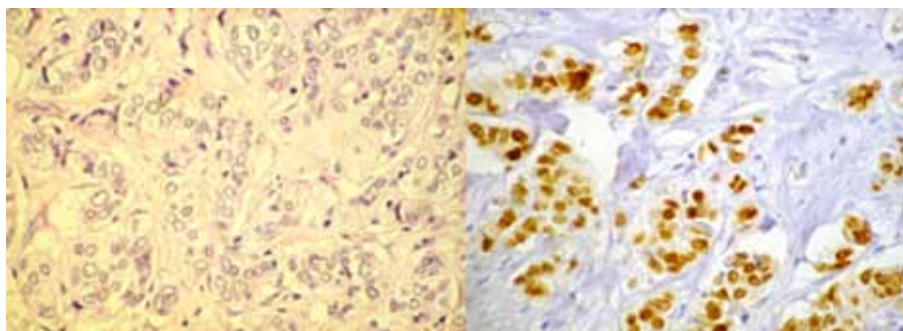


Figura 2.

Progesterona negativo

Progesterona positivo.

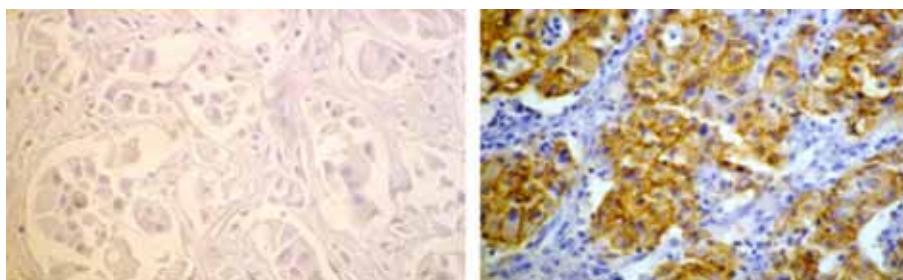


Figura 3.

Her2-Neu negativo

Her2-Neu positivo

hay correlación aparente entre el tamaño del tumor y el estado de los ganglios axilares e inclusive tumores pequeños con un fenotipo TN tienen una mayor tasa de ganglios positivos (5).

El curso clínico de la enfermedad es particularmente agresivo con una tendencia a una diseminación

temprana a cerebro y pulmón, independientemente del estado de los ganglios axilares, y el tiempo que transcurre desde el momento de su diagnóstico y el fallecimiento de la paciente, es mucho más corto que en otros tipos de cáncer de mama (5).

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Cuadro 3

Total de casos de Ca infiltrantes (n=642). Ca infiltrantes de mama triple negativo (N=131)
Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela

Tipo histológico	Casos
Ductales grado 2	56
Ductales grado 3	41
Ductales	10
Ductales grado 1	5
Mixto	3
Medular	3
Apocrino	2
Lobulillar grado nuclear 1	2
Metaplásico	2
Mucinoso	2
Sólido papilar	2
Lobulillar	1
Lobulillar grado nuclear 2	1
Micropapilar	1
Total	131

Fuente: Dr. Gino Bianchi. Sección Patología Mamaria.

La aparición de metástasis a distancia rara vez está precedida por una recurrencia local y si se presenta una recaída local, no es predictiva de metástasis a distancia. El riesgo de recurrencia es particularmente alto durante los primeros tres a cinco años posterior al diagnóstico y decrece inmediatamente después.

La supervivencia es más corta que para otros tipos de cáncer y el mayor número de fallecimientos ocurre en los primeros cinco años posteriores al diagnóstico (5-7).

Múltiples estudios han reportado de forma independiente que el cáncer de mama TN tiene un pobre pronóstico y presenta alta tasa de recidiva local y sistémica, si bien no queda claro si esto se debe a pobres opciones terapéuticas o a su agresividad inherente (8,9).

El oncólogo solo puede utilizar quimioterapia en el manejo de estos tumores, ya que no se pueden utilizar los tratamientos anti Her2-Neu (Trastuzumab, Herceptin®), ni hormonales. Algunos esquemas son más efectivos que otros, presentan mejor respuesta a la quimioterapia con taxanos y carboplatino. Son más sensibles a paclitaxel y doxorubicina que otros subtipos tumorales. Un estudio de terapia neoadyuvante mostró que la respuesta de estos tumores a doxorubicina y ciclofosfamida era superior en

pacientes triple negativos que en otros subtipos. En la enfermedad metastásica los tumores triple negativos tienen menor tasa de respuesta a paclitaxel monodroga y se asocian a menor supervivencia (9-11).

Esto implica que estas pacientes deben derivar el mayor beneficio posible de las medidas locales de tratamiento. Actualmente hay diversas terapias en investigación clínica que incluyen fármacos antiangiogénicos o con actividad inhibitoria de la tirosinquinasa (12).

Histológicamente estos tumores son pobremente diferenciados, tienen alto grado nuclear e histológico, elevada infiltración linfocítica y peor índice pronóstico de Nottingham con áreas fibróticas y necróticas (estos focos han sido considerados como marcadores de hipoxia y neo angiogénesis) (5,9,13,14).

La gran mayoría de los carcinomas de mama TN son carcinomas ductales invasivos de ningún tipo especial y comparten las características señaladas, pero el fenotipo TN aparece también en ciertos tipos especiales de cáncer de mama con características clínicas y morfológicas diferentes. Estos incluyen el subtipo pleomórfico lobulillar invasivo, los carcinomas mioepiteliales, los carcinomas metaplásicos, medulares, apocrinos y los carcinomas adenoideos quísticos.

Algunos de estos tumores están asociados con mejor pronóstico particularmente para los carcinomas metaplásicos de bajo grado, los adenoideos quísticos y medulares; los apocrinos dependen de su grado histológico y el estadio de la enfermedad (15).

Los primeros estudios del perfil de la expresión de genes han documentado que la mayoría de los tumores TN pertenecen al tipo basal molecular que presentan un perfil de expresión génica similar al de las células mioepiteliales del tejido mamario normal (16).

Debido a las similitudes clínicas, biológicas e histológicas con los cánceres de mama TN hay la intención de considerar al fenotipo TN como el sustituto inmunohistoquímico para los tumores tipo basal molecularmente definidos.

Otros trabajos señalan que solo entre el 71 % y el 91 % de los tumores TN tienen un perfil de expresión de genes tipo basal y solamente el 77 % de los carcinomas tipo basal tiene un inmunofenotipo TN, inclusive ellos pueden expresar RE y/o Her2-Neu (5,13,17-19).

El perfil inmunohistoquímico de los carcinomas de mama TN ha sido investigado extensamente y es altamente heterogéneo. Presentan inmunoreactividad

para citoqueratina basales 5,6,14 y 17, carencia de expresión de RE, RPg, estatus negativo de Her2-Neu, altos índices de Ki67, vimentina, P-catherina, EGFR, p63, p53, c-kit, IGF-IR, proteína S-100 y actina de musculatura lisa (5,20-22).

Sería muy importante investigar los marcadores pronósticos y predictivos que pudieran ser clínicamente útiles para evaluar mejor el riesgo de los tumores TN y abrir esperanzadoramente nuevas opciones terapéuticas.

Con respecto al tratamiento sistémico aún no hay datos suficientemente sólidos para evaluar un esquema de quimioterapia sobre otro.

Hay datos que sugieren que taxanos y carboplatino representan una opción razonable de quimioterapia.

El propio perfil biológico-molecular de estos tumores está siendo utilizado como guía para el desarrollo de nuevas terapias.

Existen resultados prometedores que señalan a un fármaco empleado para el tratamiento del cáncer de mama hereditario que también parece funcionar en el tratamiento del cáncer de mama TN.

Desarrollado con el nombre de OLAPARIB® es un inhibidor de la enzima PARP, una molécula que las células del cáncer emplean para reparar el daño en el ácido desoxirribonucleico que les ocasiona la quimioterapia; una vez revertido el daño las células pueden seguir reproduciéndose. Administrado en forma de pastilla y es activo por vía oral. Se corta así el mecanismo de autorreparación de las células tumorales y estas se hacen más sensibles a la quimioterapia por lo que es más probable que se destruyan.

La droga en cuestión se presentó en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO), Orlando, Fl, EE.UU. 2009. Se espera por los resultados finales y las conclusiones (23).

Finalmente los estudios prospectivos a largo plazo serán los que brinden resultados más firmes.

REFERENCIAS

1. Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología. MPPS. Venezuela. 2010. Capote, L. Comunicación personal.
2. 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.
3. Cleator S, Heller W, Coombes R. Triple-negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol.* 2007;8:235-244.
4. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: A critical review. *Histopathology.* 2008;52(1):108-118.
5. Viale G, Bottiglieri L. Pathological definition of triple negative breast cancer. 2009. *European Journal of cancer.* 2009;45(Suppl 1):5-10.
6. Dent R, Trudeau M, Pritchard K, Andreapoulon E, Hess K, Pusztai L, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15):4429-4434.
7. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(26):4282-4288.
8. Mersin H, Yildirim E, Berberoglu U, Gülben K, Haffty BG, Yan Q, et al. The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. *Breast.* 2008;17:341-346.
9. Politi P. Cáncer de mama "triple negativo": un desafío terapéutico. Buenos Aires. Argentina. Junio 2007. http://www.cancerteam.com.ar/poli187_triple_negativo_cancer_de_mama.html
10. Harris LN, Broadwater G, Lin NU, Miron A, Schinitt SJ, Cowan D, et al. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: Results from CALGB 9342. *Breast Cancer Res.* 2006;8:R 66.
11. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2329-2334.
12. Aranda López FI. Revisión crítica de marcadores inmunohistoquímicos en cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamaria.* 2010;23:80-82.
13. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2007;109:25-32.
14. Van den Eynden GG, Colpaert CG, Couvelard A, Pezzella F, Dirix LY, Vermeulen PB, et al. A fibrotic focus is a prognostic factor and a surrogate marker for hypoxia and (lymph) angiogenesis in breast cancer: Review of the literature and proposal on the criteria of evaluation. *Histopathology.* 2007;51(4):440-451.
15. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, Hayes MM, Hauptmann M, Wessels LF, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol.* 2008;216:141-150.

16. Leibl S, Gogg-Kammerer M, Sommersacher A, Denk H, Moinfar F. Metaplastic breast carcinoma: Are they of myoepithelial differentiation? Immunohistochemical profile and the sarcomatoid subtype using novel myoepithelial markers. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:347-453.
17. Diaz LK, Cryns VL, Symmans WF, Sneige N. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: From expression profiling to clinical practice. *Adv Anat Pathol.* 2007;14(6):419-430.
18. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer.* 2008;123:236-240.
19. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, van de Vijver MJ. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res.* 2007;9(5):R65.
20. Lerma E, Peiro G, Ramon T, Fernandez S, Martinez D, Pons C, et al. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2-neu (basal-like breast carcinomas). *Mod Pathol.* 2007;20:1200-1207.
21. Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, Ellis IO, Nielsen TO, Reis-Filho JS. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res.* 2007;9:404.
22. Bidard FC, Conforti R, Boulet T, Michoels S, Delalogue S, André F. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 'triple-negative' breast cancers. *Ann Oncol.* 2007;18:1285-1286.
23. Reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO). Orlando. Florida. Julio. 2009.

Gac Méd Caracas 2011;119(3):218-242

Niños en circunstancias especialmente difíciles. Venezuela. 2000-2009

Dr. José M. Francisco

e-mail: chenofra@gmail.com

RESUMEN

A partir de la revisión teórico-conceptual e histórica de los efectos de las diversas formas de violencia contra los niños y del vertiginoso crecimiento de la violencia en el país, se analiza la información de Programa de Atención de Niños en Circunstancias Especialmente Difíciles, Defensoría de Niños ubicada en Barquisimeto, Estado Lara. Se revisaron los informes anuales del lapso 2000-2009, para conocer mejor, con estadísticas nacionales, las

características de "niños en circunstancias especialmente difíciles", según nomenclatura del Fondo de la Naciones Unidas para la Infancia, en el área de violencia. Algunos informes no registran todos los rubros. Resultados: 11 893 casos: la mitad de sexo femenino. En el conjunto de todos los tipos de niños atendidos, los principales diagnósticos fueron: "Riesgo social"; maltrato sexual; maltrato físico; trastorno de conducta e intento de suicidio. Algunos de ellos tuvieron incrementos inesperados en el lapso. Principales agresores identificados: madre, otro familiar, padre, vecino. Maltrato sexual (n:1.598). El número absoluto de maltratos sexuales aumentó casi el doble entre el inicio y el final del decenio. La frecuencia de víctimas femeninas

Trabajo de Incorporación del Dr. José M Francisco a la Academia Nacional de Medicina como Miembro correspondiente Nacional, puesto N° 33.