

# Cáncer de Mama: triple negativo

Isabel Jibaja Polo<sup>1</sup>, Cecilia Balladares Chasilquin<sup>2</sup>, Rubén Bucheli Terán<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito - Médico Posgradista B4 de Ginecología y Obstetricia

<sup>2</sup> Hospital Carlos Andrade Marín - Médico Tratante Servicio de Mastología

<sup>3</sup> Hospital Carlos Andrade Marín - Jefe de Servicio de Ginecología

Correspondencia:

Isabel Jibaja P. – [ijfmayor@hotmail.com](mailto:ijfmayor@hotmail.com)

Recibido: 17/04/2014 Aceptado: 19/11/2014

## RESUMEN

**Introducción:** el cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres, se han hecho múltiples esfuerzos para clasificarlo con base en su perfil genético y el perfil de tinción de inmunohistoquímica. El cáncer de mama triple negativo se define por su falta de expresión a receptores de estrógeno, receptores de progesterona y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2. Representa 15% de todos los cánceres de mama y son más frecuentes en mujeres premenopáusicas afroamericanas.

**Objetivo:** establecer la prevalencia y describir las características clínico-patológicas de las pacientes con Cáncer de Mama triple negativo que fueron operadas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del HCAM en el año 2012.

**Materiales y métodos:** se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en mujeres con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama. Se excluyó a las pacientes cuyos bloques de parafina no se conservaron, o a quienes no se les pudieron realizar todos los marcadores inmunohistoquímicos requeridos por el estudio.

**Resultados:** un total de 159 casos de cáncer de mama invasor tratados quirúrgicamente en el servicio en el 2012, 17 fueron identificados como tumores triple negativos (RE negativo, RP negativo, HER-2 negativo).

**Palabras clave:** tumores, inmunohistoquímico.

## ABSTRACT

**Introduction:** breast cancer is the most frequent cancer in women; many efforts have been done to classify this cancer based on genetic and immunohistochemical staining profile. Triple-negative breast cancer is defined by a lack of expression of estrogen and progesterone receptor as well as human epidermal growth factor receptor 2. It represents 15% of all types of breast cancer and arises more frequently in premenopausal Afro-American women.

**Objective:** to establish the prevalence and describe the clinic pathologic features of patients with triple-negative breast cancer who were operated in the Obstetrics and Gynecology Ward of the HCAM in 2012.

**Materials and methods:** this was a descriptive cross-sectional study in women with histologically confirmed breast cancer. We excluded patients whose paraffin blocks were not kept or were not able to perform all required immunohistochemical markers for the study.

**Results:** a total of 159 cases of invasive breast cancer treated surgically in service in 2012, 17 were identified as triple negative tumors (ER negative, PR negative, HER-2 negative).

**Keywords:** tumors, immunohistochemistry.

## INTRODUCCIÓN

En el mundo entero, el cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres de cualquier edad; entre las ecuatorianas, es la primera causa, con una tasa del 35,4%, seguido por el cáncer de piel con el 32%, según un reporte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS); las cifras son más altas en Quito, donde 8 de cada 100 mujeres, de entre 25 y 64 años, fallecen por esta causa, según los informes del INEC del año 2011.<sup>1, 2, 3</sup>

Es una enfermedad heterogénea cuya valoración pronóstica clásica se ha basado en parámetros clínicos e histopatológicos, sin embargo, la identificación de las características inmunohistoquímicas del tumor nos permiten diferenciar alteraciones genéticas que proporcionan la posibilidad de clasificar el cáncer de mama de una manera más adecuada en lo que se refiere a pronóstico y efectividad en el tratamiento.<sup>7, 8, 10</sup>

Con los avances tecnológicos, los estudios de biología molecular con micrarrays llegan a descifrar el código de expresión de determinados genes (genómica) o de proteínas (proteómica) y se ha podido relacionar este patrón de expresión con formas tumorales de diferente pronóstico. Basándose en las diferencias observadas, se

ha propuesto la existencia de subgrupos de tumores, que podrían tener un comportamiento distinto e incluso podrían ser subsidiarios de diferentes aproximaciones terapéuticas.<sup>3, 8, 9, 10</sup> Estos estudios de biología molecular son costosos, y aunque presentan una prometedora proyección en su utilidad clínica futura, en la actualidad su aplicación clínica no es factible dados la complejidad y el coste de estas técnicas.<sup>11, 12, 15</sup> Los estudios con inmunohistoquímica son técnicas más asequibles a la práctica clínica y, puesto que revelan la expresión de determinadas proteínas en las células tumorales, podrían considerarse un reflejo válido y aplicable de los estudios de biología molecular.<sup>17, 18, 19</sup>

Analizado desde el punto de vista de la inmunohistoquímica el cáncer de mama se ha clasificado por las características del tumor en cuatro grupos fundamentales, donde la presencia o no de receptores de estrógenos son definitivos para la categorización de esta clasificación.<sup>21, 22</sup> así tenemos:<sup>12, 13, 14</sup>

1. Tumores con receptores de estrógenos positivos:
  - a. LUMINAL A: receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos o negativos, c-erbB-2 negativo.
  - b. LUMINAL B: receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona positivos, c-erbB-2 positivo.

2. Tumores con receptores de estrógeno negativos:
- a. IHER 2 NEU: receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos, c-erB-2 positivo.
  - b. BASAL LIKE: receptores de estrógeno negativo, receptores de progesterona negativos, c-erB-2: negativo.

### MATERIALES Y MÉTODOS

El tipo de estudio corresponde a un estudio descriptivo de corte transversal. Tomando los datos de las historias clínicas de las pacientes que fueron operadas por cáncer de mama en el año 2012 y cuyas biopsias fueron reportadas como triple negativas. Se excluyó a pacientes de quienes no se conservasen los bloques de parafina o a quienes no se les pudiesen realizar todos los marcadores inmunohistoquímicos requeridos por el estudio.

#### Revisión de historias clínicas

Se realizó análisis de los datos de la historia clínica relevantes para el estudio, tales como la edad o no de invasión linfovascular y el grado histológico según la clasificación de Scarff Bloom-Richardson.

#### Análisis estadístico

Se realizó el cálculo de las prevalencias de tumores triple-negativos. Se analizaron todas las variables clínicas, patológicas y de inmunohistoquímica.

### RESULTADOS

Un total de 159 casos de cáncer de mama invasor fueron operados en año 2012 en el servicio de Mastología del HCAM; de ellos, fueron identificados 17 (10.6%) casos de tumores triple-negativos (RE negativo, RP negativo, HER-2 negativo) mediante técnicas de inmunohistoquímica. De dichos casos se obtuvo información completa y se encontraron los bloques de parafina.

Todos los pacientes fueron mujeres, con una edad promedio de 33,15 años. Al momento del diagnóstico, 4 mujeres (23.5%) eran premenopáusicas, y otras 9 mujeres (52.9%), peri menopáusicas y 4 (23.5%) mujeres postmenopáusicas (Tabla I).

Tabla I. Edad de pacientes estudiadas.

ESTADO	NÚMERO
PREMENOPAUSIA	4
PERIMENOPAUSIA	9
POSTMENOPAUSIA	4

Las variables clínicas medidas se muestran en la Tabla II. No se halló a pacientes en estado clínico I 2 casos (11.7%). El estado III reúne el mayor número de pacientes; el estado III fue el más comúnmente encontrado, con 10 casos (58.82). Hubo 5 casos (29.4%) que correspondían a estados IV. De los tumores, 11 (64.7%) fueron > 2 cm de diámetro y 4 correspondieron a tumores localmente avanzados.

Tabla II. Variables clínicas medidas.

ESTADIO CLÍNICO	
I	2
II	2
III	8
IV	5
TAMAÑO DEL TUMOR	
Menos de 2 cm	2
2 a 5 cm	11
Más de 5 cm	4

Las variables patológicas son mostradas en la tabla 3. La mayoría de las pacientes fueron clasificadas como de moderado grado histológico (12 casos; 70.5%). En total, 14 casos (76.4%) fueron carcinomas ductales y tres casos (11.7%) corresponde a un carcinoma lobulillar.

Tabla III. Variables patológicas.

GRADO HISTOLÓGICO	
BIEN DIFERENCIADO	2
MODERADAMENTE DIFERENCIADO	12
MAL DIFERENCIADO	3
TIPO DE CÁNCER	
LOBULILLAR	3
DUCTAL	14

### DISCUSIÓN

Hace más de tres décadas, varios investigadores describieron una proporción de tumores malignos mamarios cuyas células compartían hallazgos fenotípicos similares a los observados en células basales-mioepiteliales del epitelio mamario normal. Este subgrupo de tumores comparte un perfil caracterizado por la falta de expresión de receptores de estrógenos, progesterona y HER-2 y de expresión de algunas citoqueratinas, como citoqueratina 5 y 6. Se demostró, además, una menor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, comparada con otros tumores de características fenotípicas diferentes.

7,8,9

Posteriormente, los estudios de perfiles de expresión genéticas usando técnicas de microarreglos genéticos llevados a cabo a lo largo de la última década transformaron la clasificación morfológica clásica hacia una clasificación molecular. Se encontraron cuatro subgrupos:<sup>12, 14, 15</sup> Tumores con receptores de estrógenos positivos, llamados grupo luminal (a su vez, divididos en luminal A, luminal B.); tumores breast-like normal; tumores HER-2 positivo y tumores basal-like. Estos nuevos subgrupos tumorales han mostrado diferencias consistentes en la historia natural de cada grupo molecular.<sup>17, 18</sup>

Específicamente, el grupo denominado basal-like mostró un peor pronóstico, más metástasis pulmonares y cerebrales, así como una supervivencia más corta y demostraba características previamente conocidas de negatividad de receptores hormonales y HER-2 (triple-negativo).<sup>18, 20, 22</sup> La detección de este subgrupo de tumores basal-like se puede obtener mediante la identificación de citoqueratinas, con un predicción del 91%. Si bien dicho perfil inmunohistoquímico no es exacto, permite establecer una población con patrón de expresión fenotípica de comportamiento biológico similar al de la genotipificación denominada basal-like.<sup>20, 21</sup>

La prevalencia hallada en el presente estudio fue del 8.01%, el cual se encuentra por debajo de lo reportado. No se conoce la causa de esta menor prevalencia, pero las diferencias raciales pueden influir en el resultado, pues la población colombiana desciende, fundamentalmente, de una mezcla entre las poblaciones caucásicas, indoamericana y africana. Sin embargo, un reciente artículo de Lara-Medina et al. Halló una prevalencia del 23,1% en pacientes mexicanas, cuya población es étnicamente similar a la de Colombia.<sup>21, 22</sup>

En latinoamérica, por otra parte, existen series publicadas, como la de Vallejos et cols. (21), la cual, en una serie de 1.198 pacientes con cáncer de mama, halló una incidencia del 21,3% de tumores basal-like, y donde el grupo de tumores basal-like mostraba la mayor prevalencia de tumores pobremente diferenciados (70,3%).<sup>16, 17, 18</sup>

Los tumores triple-negativos evaluados en el presente estudio comparten, en su mayoría, factores de mal pronóstico, como alto grado histológico, invasión linfovascular, tumores > 2 cm y compromiso metastásico ganglionar. Dicho hallazgo es similar al publicado en la literatura acerca de las características morfológicas de los tumores triple-negativos. Al respecto, Livasy et al. Encontraron una alta correlación de tumores basal-like por técnica de microarreglos con ciertas características histológicas, como alto grado nuclear, presencia de mitosis e infiltrado linfocítico estromal.<sup>31, 32, 33</sup>

Identificar los tumores basal-like no solo tiene implicaciones pronósticas, sino que la investigación clínica ha generado información importante relacionada con la respuesta que se espera en diferentes regímenes de quimioterapia en estos pacientes, como por ejemplo, una mayor sensibilidad a esquemas a base de antraciclinas o compuestos con platinos.<sup>20</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. Overview: Breast Cancer [internet]. 2006 [citado: 14 de octubre de 2012]. Disponible en: [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
2. Ferlay J, Bray F, Pisan P, et al. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008. IARC. Cancer Database, No. 5, versión 2
3. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario Estadístico 2008. Bogotá: INC; 2009
4. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406:747-52
5. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415:530-6
6. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-502
7. 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;161:1991-6
8. Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, et al. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res*. 2007;9:404
9. Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation*. 1983;23:256-69
10. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19:264-71
11. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, et al. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:206-15
12. Wellings SR, Roberts P. Electron microscopy of sclerosing adenosis and infiltrating duct carcinoma of the human mammary gland. *J Natl Cancer Inst*. 1963;30:269-87
13. Sarkar K, Kallenbach E. Myoepithelial cells in carcinoma of human breast. *Am J Pathol*. 1966;49:301-7
14. Murad TM, Scharpelli DG. The ultrastructure of medullary and scirrhous mammary duct carcinoma. *Am J Pathol*. 1967;50:335-60
15. Dairkee SH, Mayall BH, Smith Hs, et al. Monoclonal marker that predicts early recurrence of breast cancer. *Lancet*. 1987;1:514
16. Malzahn K, Mitze M, Thoenes M, et al. Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virchows Arch*. 1998;433:119-29
17. Fulford LG, Easton DF, Reis Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology*. 2006;49:22-34
18. Rodríguez S, Sarrio D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006;12:1533-9
19. Liedtke C, Mazouni CH, Kenneth RH, et al. Response to Neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative. *Breast Cancer JCO*. 2008;26:1275-81
20. Lara Medina F, Pérez Sánchez V, Saavedra Pérez D, et al. Triple-negative breast cancer in hispanic patients: High prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*. 2011;117:3658-69
21. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clinical Breast Cancer*. 2010;10:294-300
22. De Brot M, Soares FA, Sticpcich M, et al. Basal like breast cancers: clinicopathological features and outcome. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55:529-34