

Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas

(Triple-Negative Invasive Breast Carcinoma: Incidence and Clinical - Pathological Characteristics)

José L. Quirós-Alpizar¹, Yendry Jiménez-Rodríguez², Ernesto Jiménez-Montero³, Melissa Monge-Viquez², Lizbeth Salazar-Sánchez⁴

Resumen

Justificación y objetivo: El comportamiento epidemiológico de los tumores malignos del país ha presentado un cambio en los últimos años; el cáncer de mama ha aumentado su incidencia hasta colocarse como el segundo tumor maligno más frecuente en la mujer y el primero en mortalidad. Este tipo de tumor tiene características que se pueden estudiar con las técnicas de inmunohistoquímica, como son la expresión de receptores en las células neoplásicas (estrógenos, progesterona y el HER2 o receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano). Los carcinomas que no expresan ninguno de estos tres receptores tienen un peor pronóstico. El estudio tiene como objetivos conocer las principales características de este grupo de tumores denominados triples negativos, y determinar su relevancia dentro del grupo total del carcinoma de mama.

Materiales y métodos: Se recolectaron los casos diagnosticados de cáncer de mama en mujeres, en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2006, en el Hospital San Juan de Dios, en el Servicio de Patología, que dispusieran de estudios inmunohistoquímicos. Se consideró la información acerca de la edad de las pacientes, así como el tipo histológico y grado de diferenciación de cada uno de los tumores. Se separó el grupo correspondiente a los tumores triple negativo y se realizaron los análisis estadísticos por medio del programa Epi Info 3.3.4.

Resultados: De una población de 221 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el periodo mencionado, se presentaron 40 pacientes con cáncer de mama triple negativo, resultando en una incidencia de un 18% (I.C. 95%, 12,79 - 23,40) y una edad promedio de 54 años (I.C. 95%, 50 - 59), con una mediana de 52 y una moda de 48. El cáncer de mama triple negativo tuvo una relación mayor con el tipo histológico ductal infiltrante, con un 67,5% (I.C. 95%, 51,73-83,26); seguido por el lobulillar infiltrante, con un 12,5% (I.C.95%, 4,18 - 26,80); el medular con un 5% (I.C. 95%, 0,61 - 16,92), y con menos relación el tipo papilar y el metaplásico fusocelular, ambos con un 2,5% (I.C. 95%, 0,06 - 13,16). Con respecto al grado de diferenciación, hubo 23 casos con grado 3, 8 con grado 2 y 3 con grado 1.

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. Debido a que el estudio se basó solo en pruebas de receptores

¹ Departamento de Anatomía de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica

² Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

³ Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

⁴ Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA) Universidad de Costa Rica.

Abreviaturas: CMTN, carcinoma de mama triple negativo; HER2, Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; CK, Citokeratinas, HSJD, Hospital San Juan de Dios.

Correspondencia:

Yendry Jiménez Rodríguez

Correo electrónico:
yendryjiro@yahoo.com
dr.quirros@gmail.com

hormonales y HER-2, se podría realizar otras pruebas como tinción de CK5/6 y 17, para comprobar los casos de carcinomas basales. Además, se observa que los carcinomas lobulillares infiltrantes muestran una mayor prevalencia que en otros estudios, de manera que se podrían efectuar pruebas como la e-cadherina, para comprobar los casos de carcinomas lobulillares y aumentar la fidelidad de este estudio.

Descriptores: cáncer de mama, triple negativo, inmunohistoquímica, receptores de estrógenos y progesterona, receptor 2 del factor humano de crecimiento epidermal (HER-2).

Abstract

Aim: The epidemiological behavior of malignant tumors in our country has undergone an important change during the last years, Breast carcinoma has increased its incidence, occupying the second place in malignancies in women and the first one in mortality. This type of tumor has characteristic features from the immunohistochemistry, standpoint since they can express different receptors such as estrogens, progesterone and HER2 or receptor 2 of epidermal human growth factor. It is known that carcinomas that do not express any of these 3 receptors have worse prognosis. Our objective is to define the main characteristics of the so called triple negative tumors and determine their rol within the total group of breast carcinomas.

Methodology: All cases of breast cancer seen at the Pathology Department of the Hospital San Juan de Dios, from January 1 to December 31, of 2006 were included if they had immunohistochemistry studies. The age of the patient;s, and the histological type and degree of differentiation of each one of the tumors was recorded. The triple negative group was separated and an statistical analyses was undertaken utilizing the Epi Info 3.3.4 program.

Results: Of 221 patients diagnosed with breast carcinomas, 40 patients were identified as triple-negative cancer, giving an incidence of 18% (I.C. 95%, 12,79 - 23,40), they had an average age of 54 years (I.C. 95%, 50 - 58) with a median of 52 and mode of 48. Likewise, triple-negative cancer individuals were more related with ductal infiltrating: 67,5% (I.C. 95%, 51,73-83,26), followed by unfiltrating lobular: 12,5% (I.C.95%, 4,18 - 26,80), medular, 5 % and with other such as papillary Regarding the degree of differentiation, 23 cases were III degree, 8 were II degree , and 3 were I degree.

Conclusion: Triple-negative breast cancers affect young women, are of higher histological grade, have larger tumor size and have a more aggressive clinical behavior, and preferentially they are of infiltrating ductal histological type. The incidence in our study seems to be higher than the one reported in the world literature. Due to the fact that this was based only on determination of receptors, other tests might be necessary such as CK5/6 and 17 stains to verify the cases. In addition, in this study a high proportion of tumors were of lobular type, other tests might be indicated such as e-cadherin to verify the cases of lobular carcinomas to increase in this way the reliability of results.

Keywords: breast cancer, triple-negative, immunohistochemistry, progesterone and estrogen receptors, HER-2.

Recibido: 1 de junio de 2009

Aceptado: 1 de diciembre de 2009

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública en el país.¹ La tendencia en la detección de casos nuevos de cáncer de mama ha mostrado un incremento, al pasar la tasa de 30.28 casos por 100.000 mujeres en 1996, a 40.07 por 100.000 mujeres en 2003.¹

El cáncer de mama ha sido clasificado desde diversos puntos de vista,^{2,3} y uno de ellos es el tipo histológico, que ha posibilitado determinar dos grupos distintos, el carcinoma *in situ* y el carcinoma invasor. El carcinoma invasor es aquel que invade más allá de la membrana basal y se introduce en el estroma mamario, desde donde puede llegar a invadir los vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y a distancia;² estos tipos invasores se encuentran entre el 70% y el 85% de los carcinomas, y entre estos, la gran mayoría son de subtipo ductal.² Entre los principales tipos histológicos de carcinoma de mama se encuentran el carcinoma ductal (79%), el lobulillar (10%), el tubular (6%), el mucinoso (2%), el medular (2%), el papilar (1%) y el metaplásico (1%).^{4,5}

Otra forma de clasificar el carcinoma de mama es mediante la utilización de la inmunohistoquímica, que permite detectar proteínas en las células,⁴ lo cual ha llevado a categorizar los carcinomas de mama según la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y de los receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2.^{4,5}

Entre el 75% y el 80% de los cánceres de mama son positivos para los receptores hormonales de estrógenos o progesterona, y entre el 15% y el 20% son positivos para el HER2. El porcentaje remanente de entre el 10% y el 15%, representa los carcinomas de mama triple negativo (CMTN), definidos por la ausencia de expresión de receptores hormonales y de HER2 (Figura 1). Desde el punto de vista de la expresión de genes, los carcinomas mamarios se dividen en 5 grupos⁶⁻⁸ (Figura 2).

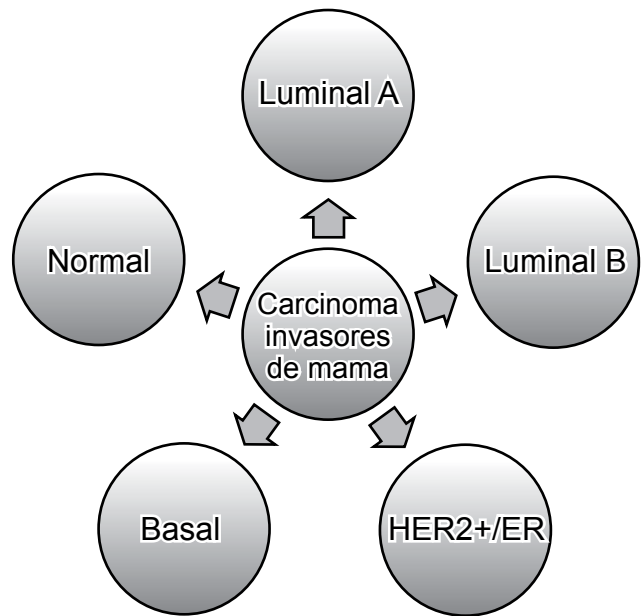


Figura 2: Tipos de carcinoma invasor de la mama.

El 85% de los CMTN por inmunohistoquímica son de tipo basal o basaloide; los carcinomas de tipo basaloide son triple negativo, pero no todos los triples negativos son de tipo basaloide.⁸ Los carcinomas de tipo basaloide presentan receptores de estrógeno, progesterona y HER2 negativos, además de tener tinción positiva para citoqueratinas mioepiteliales o de células basales CK 5/6 y 17. Se asume que estos tumores nacen de la capa externa o basal de los ductos de la mama (células mioepiteliales), de ahí su nombre⁸ (Figura 3).

Este tipo de tumores de mama (basal) se ha visto más comúnmente en mujeres premenopáusicas, de raza negra o hispanas, y de bajo estatus socioeconómico; se han asociado

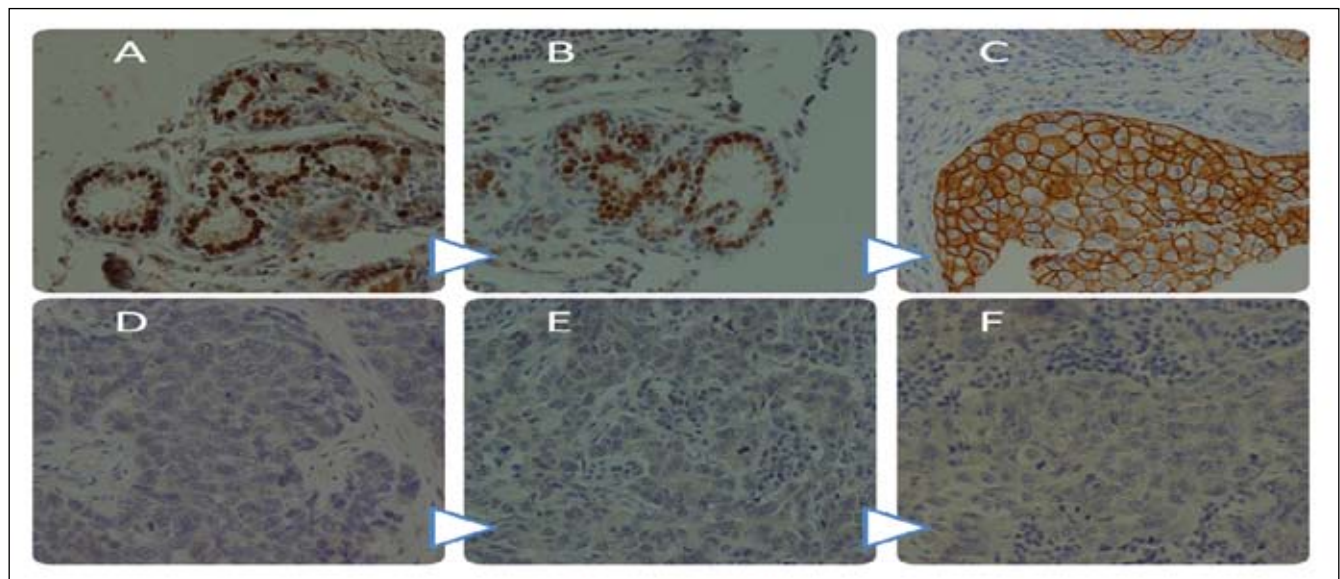


Figura 1: Cáncer de mama con inmunohistoquímica para receptores de a) progesterona, b) estrógenos, c) HER2 y d,e,f) controles negativos.

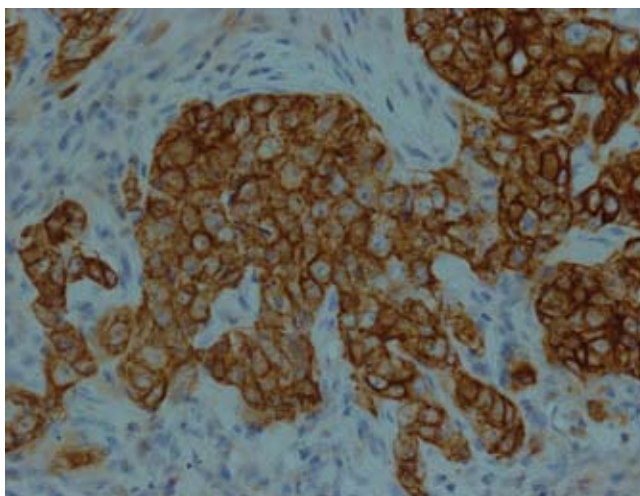


Figura 3: Cáncer de mama con inmunohistoquímica de CK 5.

a características histológicas agresivas, mal pronóstico, y sobrevida más corta que en otros tipos de tumores de mama del mismo estadio, y además se han relacionado con mutaciones del BRCA-1.^{8,9}

Como resultado de las características descritas, esta entidad es resistente a los tratamientos hormonales y otros tratamientos dirigidos, debido a que no expresa las proteínas claves para el funcionamiento de estos tratamientos.⁸ Que una neoplasia sea positiva para receptores de estrógenos predice que esta responderá a la terapia endocrinológica con antiestrogénicos como tamoxifeno o a la supresión ovárica.¹⁰ De la misma manera, si es positivo para HER2, resulta elegible para tratamiento con medicamentos específicos y dirigidos como anticuerpos monoclonales (trastuzumab) contra el HER2.¹⁰

Materiales y métodos

Se estudió a todas las mujeres con diagnóstico de cáncer invasor de mama, confirmado en biopsias a las que se realizaron estudios inmunohistoquímicos (receptores de estrógeno, progesterona y HER2) en el Hospital San Juan de Dios (HSJD), en el Servicio de Patología, en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2006.

El estudio es de tipo observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal. Las variables analizadas fueron: número de biopsia; edad; género; receptores; procedimiento; tipo histológico; grado histológico; tamaño; márgenes quirúrgicos; calcificaciones; invasión nerviosa, vascular o linfática; invasión ganglionar y estadiaje. Cuando fue necesario, para completar la información se revisó el expediente clínico de la paciente.

Se realizó un análisis y descripción de las variables por medio de la estimación de las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y la determinación de frecuencias y proporciones para las variables cualitativas. Se describieron los diversos grupos según la presencia de receptores hormonales o sin estos. Se compararon las características de los grupos según el grupo control (sin receptores presentes), por medio de la prueba de t student para las variables cuantitativas y de Chi cuadrado de homogeneidad para las variables cualitativas. Se define 0.05 como punto crítico estadísticamente significativo ($\alpha \leq 0.05$) para todas las pruebas estadísticas. Los análisis se realizaron por medio de Epi Info 3.3.4 (CDC-2007) y con una hoja de cálculo en Excel exportable a Epi Info.¹¹

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Local de Bioética en Investigación, del Hospital San Juan de Dios (CLOBI-HSJD-023-2008).

Resultados

En el estudio se encontraron 221 pacientes con carcinomas invasores de la mama, durante el año señalado, en el Servicio de Patología del HSJD. Con este total se calculó la tasa de incidencia acumulada de CMTN diagnosticado en 2006 en el HSJD, de 18 por 100 mujeres (I.C. 95%, 12,79 - 23,40) (Cuadro 1).

La edad promedio de las pacientes con CMTN fue de 54 años (I.C. 95%, 50 - 58), con una mediana de 52, moda de 48, y una desviación estándar de 13,46.

El CMTN muestra una relación mayor con el tipo histológico ductal infiltrante en un 67,5% (I.C. 95%, 51,73-83,26), seguido por el lobulillar infiltrante en un 12,5% (I.C. 95%, 4,18 - 26,80), medular en un 5% (I.C. 95%, 0,61 - 16,92), y con menos relación el papilar, en un 2,5%, y el metaplásico fusocelular y escamoso, también en un 2,5% (I.C. 95%, 0,06 - 13,16). Se debe aclarar que en un caso no se pudo obtener reporte del tipo histológico del CMTN (Cuadro 2).

Cuadro 1: Clasificación de cáncer de mama de acuerdo a receptores.

Receptores	N	%
HERII (-) / RP (+) / RE (+)	122	55.2
HERII (-) / RP (-) / RE (-)	40	18.1
HERII (-) / RP (-) / RE(+)	19	8.6
HERII (+) / RP (-) / RE (-)	17	7.7
HERII (+) / RP (+) / RE (+)	12	5.4
HERII (+) / RP (-) / RE (+)	8	3.6
HERII (-) / RP (+) / RE (-)	3	1.4

Cuadro 2: Tipos histológicos de carcinomas de mama triple negativos del HSJD.		
Tipo histológico	N	%
Ductal Infiltrante	27	67,5%
Lobulillar Infiltrante	5	12,5%
Intraductal Infiltrante	3	7,5%
Medular	2	5%
Papilar	1	2,5%
Metaplasia Fusocelular y escamoso	1	2,5%
No reportado	1	2,5%

Cuadro 3: Distribución de los carcinomas de mama triples negativos de acuerdo a tamaño tumoral		
Tamaño tumoral	N	%
≤ 2,0 cm	16	40%
2cm – 5cm	18	45%
> 5cm	4	10%
No reportado	2	5%

Con respecto al grado histológico en los CMTN, en el HSJD hubo 23 casos con grado 3, 8 casos con grado 2 y 3 casos con grado 1, tomando en cuenta que en 6 casos no se reportó el grado histológico, lo cual refleja que el cáncer de mama triple negativo presenta grados histológicos altos. De acuerdo con lo anterior, de los casos reportados como tipo histológico ductal infiltrante (27 casos), se indicó que 17 (62,9%) eran grado histológico 3 (Cuadro 3).

De los CMTN estudiados se presentaron 12 casos con metástasis en el nivel ganglionar, y 6 con márgenes comprometidos, de los cuales los 6 casos eran tipo histológico carcinoma ductal infiltrante.

Discusión

En cuanto a la edad de presentación del CMTN en la población estudiada, concuerda con lo expuesto en la bibliografía, así como con investigaciones en diferentes poblaciones. Por ejemplo, un estudio de CMTN en California, EEUU, determinó que la media para la edad de presentación de este cáncer es de 54 años.⁹ Esto es de gran importancia, ya que el CMTN afecta a mujeres sustancialmente más jóvenes que los otros tipos de cáncer de mama.

Los CMTN representaron en este estudio un 18% de los cánceres de mama detectados ese año. Esta frecuencia es más alta comparada con la que se expone en la bibliografía, de un 15%,⁸ y con la del estudio efectuado en California, en donde fue del 12.5%.⁹ Tal diferencia puede tener principalmente dos explicaciones: la genética distinta de las poblaciones estudiadas, o que el manejo de las muestras genere falsos negativos.

Cuando se manipulan las muestras se pueden presentar problemas en el proceso de fijación de los tejidos,¹² lo cual conlleva la obtención de un porcentaje más alto de falsos negativos para las pruebas de receptores hormonales y, por lo tanto, la demostración de una incidencia mayor en cuanto a CMTN.

En un estudio efectuado en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios, sobre la extracción de fragmentos de ADN amplificables, se logró la extracción en menos del 50% de las muestras, lo que se considera bajo, y es un dato que permite inferir una alteración en la conservación de los epitopes, aspecto que igualmente podría afectar las pruebas inmunohistoquímicas.¹² Se deben considerar tales datos al analizar la frecuencia de estos tipos de tumores triple negativos.

De los CMTN infiltrantes se reporta, en orden de frecuencia, a los ductales (68,4%-86%), medulares (5,3%-5,8%), lobulillares (2,9%-1%), cribiformes (0-0,9%), mucinosos (0-2%), y papilares (0,6%-0,9%), proporciones similares a las descritas en otros estudios,¹³⁻¹⁵ con excepción de los carcinomas lobulillares, con mayor prevalencia en este.

Con respecto al grado histológico, se reporta que más de la mitad de los carcinomas ductales son mal diferenciados,¹³⁻¹⁵ lo que concuerda con el presente estudio, en el cual un 62,9% de los carcinomas ductales triple negativo son mal diferenciados.

Es alarmante que con respecto al tamaño tumoral, más de la mitad de los CMTN miden más de 2 cm, lo que se relaciona con un diagnóstico tardío.⁹

Los CMTN son un grupo de tumores agresivos que se manifiestan a edad más temprana, con mayor tamaño, con grado histológico alto, principalmente son carcinomas ductales infiltrantes, y se presentan en Costa Rica con mayor incidencia que en otros lugares.

Debido a que el estudio se basó solo en pruebas de receptores hormonales y HER-2, se podría realizar otras pruebas como tinción de CK5/6 y 17 para comprobar los casos de carcinomas basales. Además, se observa que los carcinomas lobulillares infiltrantes muestran una mayor prevalencia que en otros estudios, por lo que se les podría efectuar pruebas como la e-cadherina para comprobar los casos de carcinomas lobulillares y aumentar la fidelidad del estudio.

El cáncer de mama de tipo basal es un ente importante que debe ser sometido a estudio, dadas sus características particulares en comparación con los otros tipos de cáncer de mama. Un paso fundamental pendiente de darse en el país es la determinación de los tumores mamarios triple negativos que son carcinomas del tipo basal.

Referencias

1. Ministerio de Salud Pública. Incidencia de tumores malignos más frecuentes en mujeres en Costa Rica 1995-2006. Unidad de Estadística, Registro Nacional de Tumores. 2008
2. Rosen P. Patología mamaria de Rosen. Seg. ed. Venezuela: Editorial AMOLCA. 2005.
3. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci.* 2001; 98:10869–10874.
4. Hayes DF, Thor AD. c-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful marker. *Semin Oncol.* 2002; 29: 231-245.
5. Alejandro C. Gene expression profiles for therapeutic decisions in breast cancer. *Rev. méd Chile.* 2007; 135: 257-263.
6. Mocellin S, Provenzano M, Rossi CR, Pilati P, Nitti D, Lise M. DNA array-based gene profiling: from surgical specimen to the molecular portrait of cancer. *Ann Surg.* 2005; 241: 16-26.
7. van't Veer L, Dai H, van de Vijver M, He Y, Hart A, Mao M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002; 415: 530-536.
8. Cleator S, Heller W, Coombes C. Triple negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 235–244.
9. Bauer K, Brown M, Cress R, Parise C, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer.* 2007; 109: 1721-1729.
10. Nelson HD, Fuman LH, Fu R, Harris EL. Genetic risk assessment and BRCA Mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2005; 143:362-379.
11. Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados (EPIDAT): Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. En: <http://www.paho.org/Spanish/SHA/epidat.htm>
12. Jiménez G, Villalobos M, Jiménez E, Palma W. Determinación de la efectividad de cinco protocolos de extracción de ADN a partir de material parafinado para estudios moleculares. *Rev med UCR.* 2007; 1: 10-19.
13. Rakha E.A. Morphology and immunophenotypic analysis of breast carcinoma with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathology.* 2006; 208: 495-506.
14. Mi -Jung Kim, Jae Y. Ro, Sei-Hyun Ahn, Hak Hee Kim, Sung Bae Kim, Gyungyub Gong. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Human Pathology.* 2006; 37: 1217–1226.
15. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzuccheli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol.* 2008: 1-8.