

EDICIÓN 2017

LIBRO DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS EN SALUD



LIBRO DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS EN SALUD

EDICIÓN 2017

FACULTAD DE MEDICINA - UNIVERSIDAD NACIONAL DEL NORDESTE

Mariano Moreno 1240

+54 379 442 2290 / 442 3155

info@med.unne.edu.ar

med.unne.edu.ar



ANÁLISIS DE LAS VARIACIONES DE EXPRESIÓN DE MARCADORES MOLECULARES EN CÁNCER DE MAMA Y SU RELACIÓN CON CAMBIOS DE COMPORTAMIENTO TUMORAL

Ayala, Natalia C; Santana, Verónica S; Alsina, Ángel E;
Zimmerman, Jorge R; Zimmermann, María C

RESUMEN

La elección del tratamiento del cáncer de mama depende de varios factores, uno de ellos el status de Receptores Hormonales (RH); HER2neu y Ki67, debido a que pueden cambiar su expresión durante la enfermedad.

Objetivo:

Determinar la presencia de marcadores moleculares previo y posterior a neoadyuvancia y recaída, y su correlación con variaciones de comportamiento tumoral.

Materiales y Metodos:

Estudio cuantitativo, observacional. Se analizaron las historias clínicas de pacientes con cáncer de mama del Departamento de Oncología del Hospital Vidal durante el periodo de Enero 2015 a Diciembre 2016.

Resultados:

Se analizaron 141 pacientes. Los estadios (E) fueron: E1: 9,2%; EII: 27,7 %; EIII: 34,4 % y EIV: 28,5%. En 80 pacientes (57%) se realizó mastectomía. En 42 pacientes se realizó tratamiento neoadyuvante, de las cuales se obtuvo inmunohistoquímica (IHQ) de 21 (50%) posterior a la cirugía, 71% demostró cambios de la expresión molecular. 5 negativizaron los RH y 3 positivizaron; 6 negativizaron HER2neu y 1 positivizó.

Discusión y Conclusión:

El 62,9% de las pacientes se presenta en estadios avanzados de la enfermedad. Hubo 28% de cambio molecular de los tumores, comparable con la bibliografía. Lo más frecuente fue la negativización de los receptores, sin embargo lo primordial fue detectar la positivización de marcadores, ya que determina una nueva opción terapéutica. Dejando en claro la importancia del análisis de los RH, Her2neu y Ki67, previo y posterior a la neoadyuvancia o la recaída, ya que se pueden abrir nuevas bases terapéuticas para las ptes con ésta enfermedad.

Palabras Claves:

Cáncer de mama, inmunohistoquímica, quimioterapia, neoadyuvancia.

ABSTRACT

The choice of treatment of breast cancer depends on several factors, one of them is the status of Hormonal Receptors (RH); HER2neu and Ki67, because they can change their expression during illness.

Objective:

Determine the presence of molecular markers before and after neoadjuvant and relapse, and its correlation with variations in tumor behavior.

Materials and Methods:

Quantitative, observational study. The clinical histories of patients with breast cancer from the Department of Oncology of Hospital Vidal were analyzed during the period from January 2015 to December 2016.

Results:

141 patients were analyzed. The stages (E) were: E1: 9.2%; IBD: 27.7%; EIII: 34.4% and EIV: 28.5%. In 80 patients (57%) mastectomy was performed. In 42 patients neoadjuvant treatment was performed, of which immunohistochemistry (IHC) of 21 (50%) was obtained after surgery, 71% showed changes in molecular expression. 5 negativized the RH and 3 positivized; 6 negativized HER2neu and 1 positivized.

Discussion and Conclusion:

62.9% of patients present at advanced stages of the disease. There was 28% molecular change of the tumors, comparable with the literature. The most frequent was the negativization of the receptors, however the main thing was to detect the positivization of markers, since it determines a new therapeutic option. Making clear the importance of the analysis of the HR, Her2neu and Ki67, previous and before the neoadjuvant or relapse, since new therapeutic bases can be opened for patients with this disease.

Keyword:

Breast cancer, immunohistochemistry, chemotherapy, neoadjuvant.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la primera causa de mortalidad en el sexo femenino, en el mundo entero, en Argentina presenta una tasa estimada de mortalidad (TEM) de 18.0 por 100000 mujeres. Mortalidad que ha disminuido en forma sostenida y estadísticamente significativa desde el año 1996, gracias a los avances en el diagnóstico y tratamiento de ésta enfermedad (1).

Dentro de la estrategia de tratamiento del cáncer de mama, el equipo médico tratante cuenta con diferentes modalidades: quirúrgicas, farmacológicas (tratamiento hormonal, quimioterapia).

pia, terapias target) y tratamientos radiantes. Pero la elección de cada una de ellas, su combinación, esquema, duración o secuencia depende de las características patológicas del tumor, status de receptor hormonal de estrógeno (RE) y progesterona (RP), sobre-expresión de la proteína HER2neu y porcentaje de Ki67, características clínicas del tumor, especialmente la extensión de la enfermedad, patrón de enfermedad metastásico, exposición a terapias previas, co-morbilidades, preferencias de la paciente, y edad y estado funcional de la misma. (2)

Desde el punto de vista molecular y de acuerdo a la expresión genética se ha dividido al cáncer de mama en 4 subtipos fundamentales: luminal A, luminal B, HER2neu sobreexpresión y basal-like. Estos subtipos difieren en términos de diferentes etnias, evolución clínica, supervivencia y respuesta terapéutica. Esto confirma que el cáncer de mama no es una única entidad sino un grupo heterogéneo de enfermedades.

Usando cuatro marcadores de inmunohistoquímica: RE, RP, HER2neu y Ki67, podemos clasificar como cáncer de mama Luminal A, a aquellos tumores que expresan RE, RP, tienen Ki67 bajo menos a 14% y no expresan HER2neu, éstos son el tipo más frecuente de cáncer de mama, se asocia a mejor pronóstico y responde al tratamiento antihormonal fundamentalmente. El Ki67 es un antígeno nuclear encontrado durante la fase celular proliferativa, es otro marcador que colabora en distinguir el patrón Luminal A del Luminal B, tomando como punto de corte 14%. El cáncer de mama Luminal B, se caracteriza por presentar expresión de RE, pero puede o no sobreexpresar HER2neu, de esta manera existen dos subtipos a su vez con diferente pronóstico. Los tumores HER2, son aproximadamente entre el 10 y 30% de todos los cánceres de mama, tienen amplificación génica o expresión (o ambos) del receptor de membrana de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2), cuya activación mediante dimerización conlleva cambios celulares de crecimiento, diferenciación, migración, adhesión, apoptosis y angiogénesis. Resultando un tipo tumoral más agresivo con peor pronóstico. A la vez que constituye un factor predictivo de respuesta a la terapia dirigida contra este receptor (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, TDM1). El subtipo de cáncer de mama triple negativo o basal-like, es aquel que tiene ausencia de expresión de RE, RP y HER2, y representa entre un 2 y un 18% de todos los cánceres de mama, y es el subtipo más agresivo, siendo la quimioterapia su principal estrategia de tratamiento. (3)

Existe evidencia en la bibliografía de cambios en la expresión de éstos marcadores moleculares (RE, RP, HER2, y Ki67) durante la evolución de la enfermedad oncológica. Tanto en la enfermedad de presentación inicial, posterior a tratamientos de neoadyuvancia (tratamiento quimioterápico, generalmente, que se realiza previo al tratamiento quirúrgico) o posteriormente en la recaída locoregional y/o a distancia, posterior a haber realizado el tratamiento adecuado de terapia adyuvante (tratamiento oncológico, ya sea quimioterapia, hormonoterapia, terapia target o radioterapia, que se realiza posterior al tratamiento quirúrgico definitivo). (4, 5).

En ésta investigación, hemos analizado tanto las características epidemiológicas como biológicas moleculares, de todas las/os pacientes con diagnóstico de cáncer de mama,

que cursan su tratamiento y evolución de enfermedad en el Departamento de Oncología del Hospital J. R. Vidal de la Ciudad de Corrientes, Capital, durante el período Enero del 2015 a Diciembre 2016.

OBJETIVOS

General:

Determinar la presencia de marcadores moleculares previo y posterior a neoadyuvancia y recaída en pacientes con cáncer de mama y su correlación con variaciones de comportamiento tumoral.

Particulares:

- Determinar la presencia de marcadores RE, RP, HER2 y Ki67 en pacientes diagnosticados inicialmente con cáncer de mama.
- Enmarcar a los pacientes en base a criterios estándares de clasificación tumoral y analizar tratamiento inicial.
- Determinar la presencia de los marcadores tumorales posteriores a tratamiento y analizar posibles cambios de comportamiento tumoral en base a la expresión de dichos marcadores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron todas las Historias Clínicas, fichas de consultorio de Oncología Clínica y Protocolos de quimioterapia del Hospital de día del Departamento de Oncología del Hospital "Dr. José R. Vidal", de las/os pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que fueran presentados como caso nuevo o evolutivo en el libro de Comité de tumores de esa Institución.

Se confeccionó una planilla de análisis de datos en sistema informático EPI info7, se crearon archivos paralelos en sistema Acces y Excel 2008.

Durante todo el período de la investigación, se realizaron búsquedas bibliográficas con respecto al tema en cuestión.

RESULTADOS

Se analizaron y recolectaron datos de las Historias Clínicas, fichas de consultorio de Oncología Clínica y protocolos de quimioterapia de Hospital de día, de 141 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que fueron presentadas en Comité de tumores, durante el período Enero 2015 y diciembre 2017.

El rango de edad fue de 18 a 84 años, con una media de 50,6 años. Con respecto al sexo de los participantes, un paciente era de sexo masculino y todo el resto fueron mujeres.

Los porcentajes del estadio de presentación de la enfermedad fueron: Estadio I: 9,2%; Estadio II: 27,7 %; Estadio III: 34,4 % y Estadio IV: 28,5%. Es decir que el 63% de las pacientes presentaron estadios avanzados y /o metastásicos de la enfermedad, lo que lleva a situaciones clínicas con menos probabilidad de tratamientos curativos.

Dentro de los tratamientos quirúrgicos se observó que la modalidad de mastectomía mas vaciamiento ganglionar axilar fue la más elegida, llevándose acabo en 80 pacientes, lo que corresponde al 57% de las mismas. Y tan sólo 11,4% (16 pacientes) realizaron tratamiento conservador de mama, ya sea tumorectomía o cuadrantectomía. En 32 pacientes no se tenía dato todavía, ya sea, porque estaba pendiente el tratamiento quirúrgico o porque no correspondía, por ser enfermedad metastásica.

Tratamiento Radiante con Acelerador lineal, en sitio locoregional, es decir lecho quirúrgico y áreas ganglionares se realizó en 45 pacientes, y tratamiento radioterapéutico paliativo, en sitios metastásis, óseos y/o cerebral se necesitó en 16 pacientes.

La hormonoterapia más utilizada fue el Tamoxifeno, siendo indicada en 50 pacientes (36%), seguida de Inhibidores de aromatasa en 21 pacientes (15%).

Los esquemas de quimioterapias más utilizados, en un 72%, fueron los basados en antraciclinas, fundamentalmente doxorubicina, en combinación secuencial con taxanos, ya sea paclitaxel o docetaxel. Las pacientes que presentaron positividad 3+++ del marcador HER2neu, realizaron terapias dirigidas contra el mismo, sobre todo con Trastuzumab, pero también se utilizó Pertuzumab, Trastuzumab-TDM1 y lapatinib, en combinaciones con otras drogas de quimioterapia.

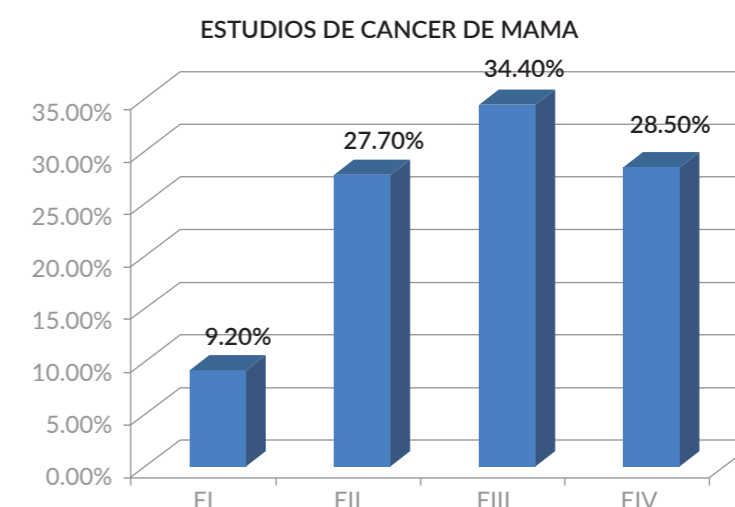
De las 141 pacientes analizadas, 42 de las mismas realizaron tratamiento quimioterápico neoadyuvante, basado en antraciclinas y taxanos. De éstas sólo en 21 pacientes (50%) de las mismas se obtuvo, hasta ahora, el dato de la inmunohistoquímica posterior a la realización del tratamiento quirúrgico definitivo, es decir RE, RP, HEr2neu y Ki67 después de la neoadyuvancia. Todas p resentaron los valores iniciales, pero ya sea porque todavía no completan el tratamiento quirúrgico o porque no fue solicitado por su médico tratante, sólo en 21 de las 42 pacientes se cuenta en las historias clínicas los dos datos de inmunohistoquímica.

De las 21 pacientes con las que ya se cuenta con la información de los marcadores moleculares antes y después de la quimioterapia neoadyuvante, se pudo comprobar que en 12 de las mismas, sí tuvieron cambios de la expresión molecular.

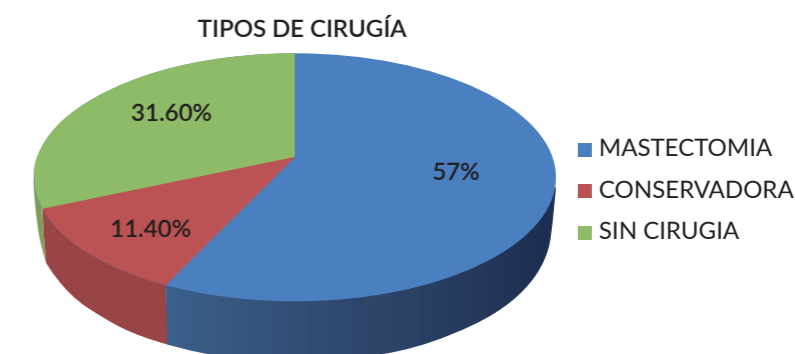
Dentro de los cambios de la inmunohistoquímica la negativización de un marcador molecular, que previamente a la quimioterapia neoadyuvante era positivo, fue lo más frecuente. Seis (50%) pacientes presentaron negativización del HER2neu, y 5 pacientes (41%) negativizaron los receptores hormonales.

El caso contrario, es decir positivar los receptores moleculares ocurrió en 3 pacientes (25%) positizaron los receptores hormonales y una paciente (8,3%) cambió de Her2neu negativo a positivo, posterior a la quimioterapia neoadyuvante.

Al final del análisis de datos se comprobó que el 34,7% de las pacientes (49 pacientes) se encontraba en tratamiento activo; el 35,4% (50 pacientes) estaba en control de su enfermedad; el 13% (19 pacientes) habían obitado durante el período de la investigación y un 7% (10 pacientes) se encontraban perdidas en seguimiento.

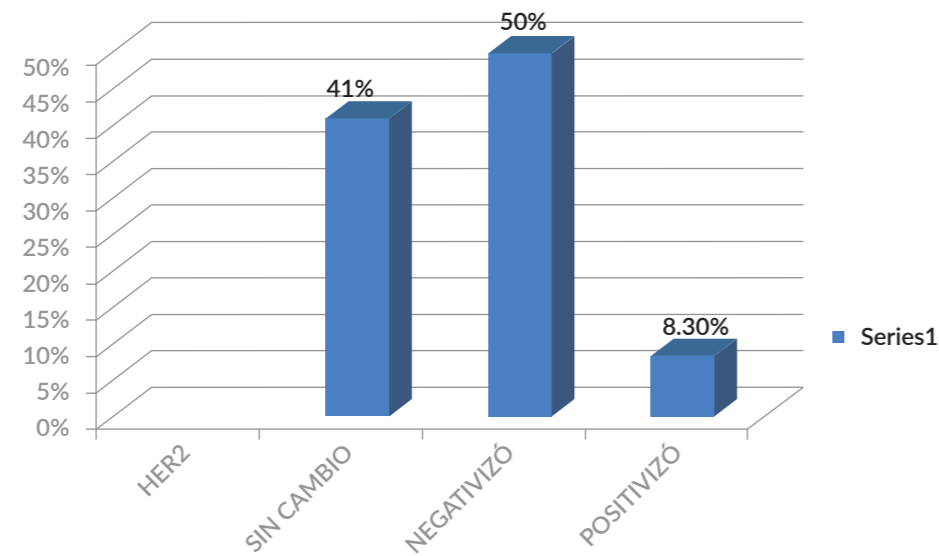


• Porcentajes de estadios de cáncer de mama al diagnóstico inicial, en el Hospital J. V. desde 01/2015 a 12/2016.



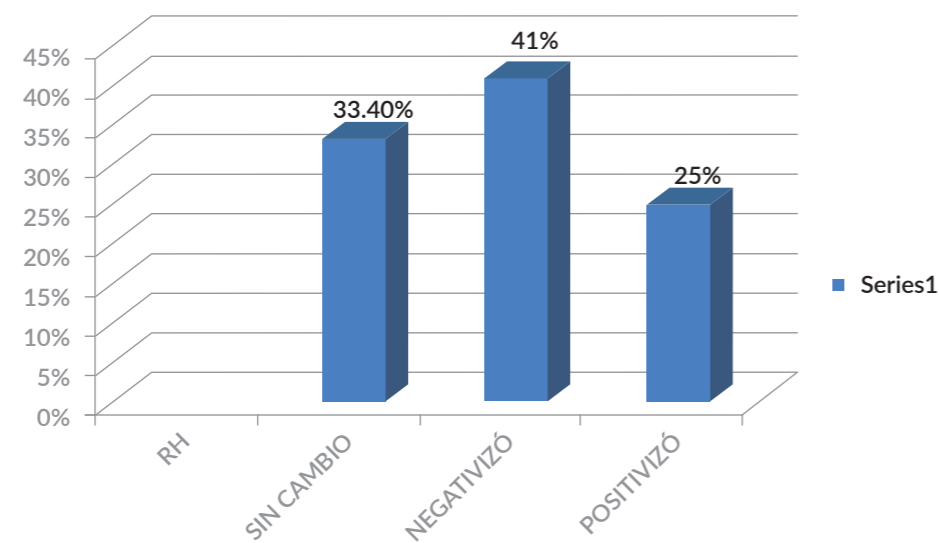
• Porcentajes de cada tipo de cirugía oncológica realizada en pacientes con cáncer de mama, en el Hospital Vidal desde 01/2015 a 12/2016.

EVOLUCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE HER2 POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE



• Hospital Vidal 01/2015 a 12/2016.

EVOLUCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE



• Hospital Vidal 01/2015 a 12/2016.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia de mayor mortalidad en la mujer en el mundo entero y Corrientes presenta la misma problemática. En nuestro Departamento el 62,9% de las pacientes se presenta en estadios avanzados de la enfermedad, con limitaciones para el equipo de Salud en brindar terapéuticas con intención curativa. La edad promedio de presentación de ésta enfermedad, 50, 3 años, coincide con los parámetros nacionales e internacionales. (1, 2)

Dentro de las opciones de quimioterapias utilizadas, esquemas con antraciclinas y taxanos, los cuales son los que presentan mayores tasas de respuesta, fueron los elegidos en el 72% de los casos. El alto porcentaje de mastectomías que se realizaron en nuestra población, se considera a razón de justamente los estadios de enfermedad avanzados al inicio de presentación de nuestras pacientes. Sólo el 9,2% de las participantes se presentó con Estadio I de la enfermedad, el 27,7% ya era Estadio II, es decir tumores mayores a 2cm o con ganglios positivos y el 62,9% tenía tumores localmente avanzados, con compromiso de piel, conglomerados adenopáticos y/o metástasis a distancia. (8-9)

La Hormonoterapia mas elegida fue Tamoxifeno, como es de indicación estándar, seguida por Inhibidores de Aromatasa.

Como dato importante de nuestra investigación se podría decir que hubo un 28% de cambio en la biología molecular de los tumores de nuestras pacientes, valor que pareciera comparable con la bibliografía. (10)

Dentro de éstas variaciones en la expresión molecular lo más frecuente fue la negativización del receptor HER2neu (50% de las pacientes que modificaron receptores) y la negativización de los Receptores hormonales en un 41%, 5 pacientes. Pero éstos cambios no conllevan a una estrategia de tratamiento oncológica distinta. Ya que si las pacientes presentaban al inicio, RE,RP o Her2neu positivos, durante la evolución de su enfermedad, podrán estar habilitadas a realizar éstas terapias en el momento que sea necesario. (11)

Pero lo más importante aun fué, detectar los cambios en la positivización de marcadores. Tres pacientes de las 12 pacientes que modificaron los receptores moleculares (25%) positivizaron RE y/o RP, esto conllevó a una nueva opción terapéutica para Ellas, y que fueron utilizadas por los médicos tratantes, agregándose tratamiento hormonal a su adyuvancia o líneas paliativas. Además una paciente (8,3%), positivizó HER2neu en su primera recaída de la enfermedad. Lo que hizo que su estrategia de quimioterapia de primera línea sea complementada a esquema de terapia dirigida contra HER2, como lo recomiendan las guías Internacionales. (12)

El cáncer de mama es una epidemia a nivel mundial, ésta investigación colabora al conocimiento biológico y molecular de nuestras pacientes, y deja en claro lo importante del análisis de los RE, RP, Her2neu y Ki67, tanto previo a la quimioterapia neoadyuvante como posterior a la misma o a la recaída. Ya que se pueden abrir nuevas bases terapéuticas para las pacientes con ésta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer de mama avanzado: terapia antiHER2, Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud Pública de la Nación, Octubre 2014.
2. Fuente Graciela Abriata, Acceso Agosto 2014.
3. A. Goldhirsch. E. P. Winer, A. S. Coates, R. D. Gelber, M. Piccart-Gebhart, B. Thürlimann & H.-J. Senn. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 00: 1-18, 2013.
4. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, Venturini M, Lunardi G, Coati F, Massocco A, Manfrin E, Pegoraro C, Zamboni G. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumors and relapsing tumors: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch.* 2011 Jul; 459(1):1-10.
5. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, Perracchio L, Nisticó C, Di Filippo F, Ercolani C, Ferreti G, Melucci E, Buglioni S, Sterduti I, Papaldo P, Cognetti F, Mottolese M. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. *Clin Cancer Res.* 2011 Apr 1;17(7):2055-64.
6. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, Hatschek T, Skoog L, Bergh J. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2601-8.
7. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Dominici M, Conte PF, Guarneri V. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol.* 2013 Jan; 24(1):101-8.
8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.
9. Fisher B, Anderson S, Bryant J. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002, 347 (16): 1233-41.
10. Masaka K, Takayoshi U, Masatake H, Tsugumi Y, Junichi S, Yoshihiro U, Haruhiko S. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy. *Breast* 2008 Apr 4.
11. Van de Ven S, Smit VT, Dekker TJ, Nortier JW, Kroep JR. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2011 Oct;37(6):422-30.
12. Miles d, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, Clark E, Ross G, Swain SM. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: CLEOPATRA. *Breast cancer Res treat.* 2013 Nov, 142(1):89-99.