

## **FACTORES REPRODUCTIVOS, RECEPTORES HORMONALES Y HER 2 COMO ELEMENTOS PREDICTIVOS Y PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA**

**Mendoza María Dolores**

*Facultad de Ciencias Médicas - UNL*

**Área:** Ciencias de la Salud

**Sub-Área:** Medicina

**Grupo:** X

**Palabras clave:** Cáncer de mama, factores reproductivos, receptores hormonales.

### **INTRODUCCIÓN**

Han sido bien estudiados los factores de riesgo que contribuyen a tener cáncer de mama. Un primer embarazo a edad avanzada (mayor a 35 años) es un factor de riesgo así como también lo es ser nuligesta. A su vez, es bien conocido el factor protector que ejerce la lactancia. <sup>(1, 2)</sup>

Estos factores tienen implicancias pronósticas y/o terapéuticas aunque no está claro si influyen en el subtipo de tumor y en la supervivencia. <sup>(3, 4, 5)</sup>

Se han descrito subtipos de cáncer de mama que se diferencian por la presencia de varios grupos de genes relacionados con la expresión de receptores hormonales para estrógenos (RE) y progesterona (RP), genes del grupo HER 2, genes de proliferación y el llamado grupo basal. <sup>(6, 7, 8)</sup>

Los tumores luminal A y B coinciden en gran medida con el cáncer de mama positivo para receptores hormonales. Son los más comunes y presentan diferencias entre sí. Los luminales A, constituyentes del 40% de todos los cánceres de mama, son de mejor pronóstico y, en general, tienen mayor expresión de genes relacionados con el RE y baja para los genes del grupo HER 2 y genes de proliferación (Ki67 menor 20%)<sup>(13)</sup>. Los luminales B constituyen un 20% de los tumores mamarios. Habitualmente presentan perfiles de mayor riesgo y tienen expresión baja de genes relacionados con el receptor de estrógenos. El grupo de genes HER 2 puede estar más o menos expresado, pero es frecuente que presenten mayor actividad de genes de proliferación (Ki67 mayor al 20%). <sup>(9)</sup>

Los HER 2 enriquecidos corresponden al 10-15% de los cánceres de mama. Tienen baja expresión RE y RP. Se caracterizan por alta expresión de HER2 y de genes de proliferación y baja expresión de grupos de genes luminales y basales. Por eso, tienen con frecuencia RE y RP negativos. No se corresponden estrictamente con el grupo HER 2 definido por inmunohistoquímica, pero igualmente poseen escasa respuesta a la hormonoterapia. <sup>(10)</sup>

El subtipo basal constituye del 15 al 20% de los cánceres mamarios. Se caracteriza por baja expresión de genes luminales y HER 2. No existe superposición estricta con los triple negativos por inmunohistoquímica, aproximadamente el 30% son discordantes. Varios estudios han demostrado el peor pronóstico de los cánceres triple negativo (subtipo basal). No es claro aún si esto se debe a falta de opciones  
Proyecto: Oncología Genitomamaria, epidemiología, resultados del tratamiento, sobrevida y posible modelos matemáticos.

Director del proyecto: Seiref, Samuel Leonardo Marcelo.

Director de la becaria: Seiref, Samuel Leonardo Marcelo

terapéuticas o a una agresividad inherente. Por ser triple negativo (RE, RP y HER2 negativos) no es susceptible a tratamientos blanco convencionales. Sin embargo, presenta alta sensibilidad a la quimioterapia. <sup>(11, 12)</sup>

El objetivo del presente trabajo es comunicar los resultados de los marcadores tumorales (receptores hormonales y HER 2) y su posible relación con factores reproductivos en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital J. B. Iturraspe de la Ciudad de Santa Fe.

## METODOLOGÍA

Se revisaron las historias clínicas de 500 pacientes que consultaron por cáncer de mama al Servicio de Ginecología del Hospital J. B. Iturraspe de Santa Fe en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2012.

De cada paciente se registró la presencia de antecedentes de riesgo para cáncer de mama: edad al primer embarazo y número de embarazos, meses de lactancia y la positividad o no de receptores hormonales para estrógenos, receptores hormonales para progesterona y HER 2.

Posteriormente se correlacionaron los antecedentes de riesgo con los resultados de los marcadores tumorales.

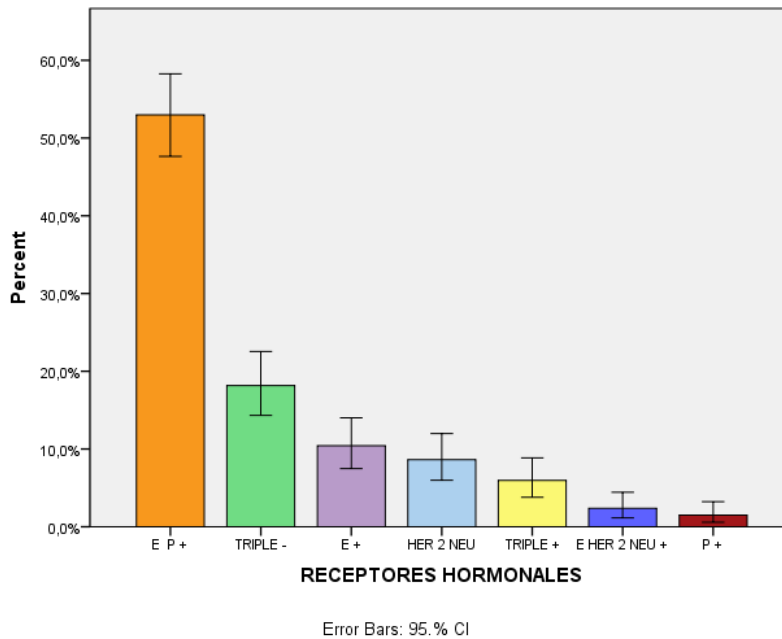
Los datos obtenidos fueron analizados con el software IBM SPSS v23.0. Para variables cuantitativas se utilizó la media o la mediana como medidas de tendencia central y el desvío estándar o rango intercuartil como medida de dispersión. Las variables cualitativas se presentan con frecuencias absolutas y relativas. Se realizaron gráficos estadísticos de barras con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Pruebas t de muestras independientes y pruebas ji-cuadrado fueron utilizadas para evaluar hipótesis y realizar inferencias. Valores p menores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

En 256 pacientes se pudo obtener la edad al primer embarazo. La media fue de 22 años, coincidente con la mediana; el desvío estándar fue de 5,65 años y el rango de 14 a 39 años. En 462 pacientes la mediana del número de embarazos fue de 3 y su rango intercuartil tomo un valor de 2. En 307 pacientes pudo recabarse datos respecto a la duración de la lactancia. Se observó una mediana de 12 meses y un rango intercuartil igual a 6.

En 336 pacientes se constataron los datos de los marcadores tumorales. En el **Gráfico 1** se muestra el porcentaje de presentación de cada marcador tumoral, y en la **Tabla 1** se muestran además sus respectivos recuentos.

Al comparar los valores medios de las tres variables numéricas en estudio en cada uno de los grupos formados por los marcadores tumorales, se observó que la edad del primer embarazo y la duración de la lactancia no presentaron diferencias significativas entre ningún par de marcadores. Sin embargo, la variable número de embarazos si mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos triple positivo, conformado por 19 pacientes, y triple negativo, conformado por 55 pacientes, (2,2 embarazos vs 3,9 embarazos, prueba t de muestras independientes,  $p=0,008$ ) y también entre los grupos triple positivo, conformado por 19 pacientes, y RE+ conformado por 34 pacientes (2,2 embarazos vs 4 embarazos, prueba t de muestras independientes,  $p=0,01$ ).



**Imagen 1:** Resultado para cada marcador tumoral.

	Marcadores Tumorales	Frecuencia	Porcentaje
<b>Válidos</b>	RE + RP +	178	53,0
	Triple Negativo	61	18,2
	RE +	35	10,4
	Her 2 Neu +	29	8,6
	Triple +	20	6,0
	RE + Her 2 Neu +	8	2,4
	RP +	5	1,5
	TOTAL	336	100,0
<b>Perdidos</b>		164	
<b>Total</b>		500	

**Tabla 1:** Marcadores tumorales con su respectiva frecuencia y porcentaje.

## Conclusiones

La edad del primer embarazo y la duración de la lactancia no presentaron diferencias significativas entre ningún par de marcadores.

Un mayor número de embarazos se relacionó estadísticamente con la presencia de cáncer triple negativo, en contraste con el menor número de embarazos, que se asoció a mayor incidencia del subtipo triple positivo. Esta asociación es controvertida respecto a los datos bibliográficos, ya que, una paridad mayor es considerada un factor protector frente al desarrollo de cáncer de mama.

Un mayor número de embarazos se relacionó de manera positiva con el cáncer de mama RE+ en relación con el triple positivo que se asoció a un menor número de embarazos.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) **Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas**, 2016. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. Disponible en: <http://samas.org.ar/archivos/consfacpron.pdf>. (Último acceso: 14/09/16)
- (2) **Torres Mejía G., Ángeles Llerena A.**, 2009. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. *Salud Pública de México*, 51, 165-171.
- (3) **Zheng T., Holford T., Mayne S., et al**, 2001. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. *Br. J. Cancer*, 84, 1472-1476.
- (4) **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer**, 2012. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 13, 1141-1151.
- (5) **Lambertini M., Santoro L., Del Mastro L., et al**, 2016. Reproductive factors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer treatment review*, 49, 65-76.
- (6) **Anderson W., Rosenberg P., Prat A., et al**, 2014. How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more? *J Natl Cancer Inst*, 106, 165.
- (7) **Fernández Parra J., Bernet Vegué E.**, 2002. Receptores hormonales en cáncer de mama. *Senología y patología mamaria*, 15, 115-122.
- (8) **Hammond M., Hayes D., Dowsett M., et al**, 2010. Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Breast Care*, 134, 907-922.
- (9) **Setiawan V., Monroe K., Wilkens L., et al**, 2009. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol*, 169, 1251-1259.
- (10) **Vasconcelos I., Hussainzada A., Berger S., et al**, 2016. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features nodal involvement recurrence patterns and disease free survival. *The Breast*, 29, 181-185.
- (11) **Daly B., Olopade O.**, 2015. A perfect storm: How tumor biology, genomics, and health care delivery patterns collide to create a racial survival disparity in breast cancer and proposed interventions for change. *CA Cancer J Clin*, 65, 221-238.
- (12) **Zepeda Castilla E., Recinos Money E., et al**, 2008. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cirugía y cirujanos*, 76, 87-93.
- (13) **Bedard P., Cardoso F.**, 2011. Can some patients avoid adjuvant chemotherapy for early-stage Breast Cancer? *Nat Rev Clin Onc*, 8, 272-279.