

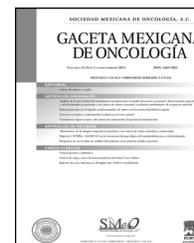


ELSEVIER



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Evolución de los pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/Neu) en el Hospital del Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP)



Eduardo Téllez Bernal*, Alma Mendoza López, Jacinto Christian Alonso Martínez, Fernando Silva Bravo, Luis Sánchez Brito e Yareni Pérez Lozano

Unidad Médica Oncológica de Puebla, Puebla, México

Recibido el 12 de agosto de 2015; aceptado el 3 de noviembre de 2015
Disponible en Internet el 11 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Trastuzumab;
HER 2 Neu;
Metástasis

Resumen

Propósito: El objetivo de esta revisión es saber la evolución de las pacientes que fueron tratadas en el hospital ISSSTEP, con cáncer de mama, la mayoría de ellas recibieron trastuzumab, ya sea en adyuvancia o para el tratamiento de la enfermedad metastásica.

Material y métodos: Tomamos en cuenta a las pacientes que sobreexpresaron el gen HER2/Neu, ya sea por inmunohistoquímica o por FISH, teniendo como criterios la edad, etapa clínica, y la evolución de su enfermedad. Esta revisión abarca del año 2009 a finales del año 2014.

Resultados: Las pacientes con cáncer de mama reportadas fueron 238, de las cuales recabamos 187 con HER2/Neu negativo, y 51 pacientes con HER2/Neu positivo. Las pacientes que presentaron metástasis, ya sea al inicio de su enfermedad, o como parte de su recurrencia fueron 37 en total, siendo 26 para el grupo HER2/Neu negativo y 11 para el grupo HER2/Neu positivo.

El sitio de metástasis de las pacientes HER2/Neu positivas, fueron: 5 en sistema nervioso central, 5 a piel, 4 a pulmón, 3 a hueso y 2 a hígado.

Conclusión: Nuestro grupo nos indica que el sitio más frecuente de metástasis es el sistema nervioso central y piel. Basado en esta experiencia consideramos que los pacientes que sobreexpresan HER2/Neu deben tener una tomografía basal cerebral y debe vigilarse estrechamente

* Autor para correspondencia. Boulevard Gustavo Díaz Ordaz N.º, 3906 Colonia. Anzures C.P. 72530 Puebla, Puebla, México.
Tel.: +01(222) 237-98-80.

Correo electrónico: eduardo.tellezb@gmail.com (E. Téllez Bernal).

KEYWORDS

Breast cancer;
Trastuzumab;
HER2/Neu;
Metastasis

su evolución, así como de la sintomatología neurológica, o realizando tomografías periódicas para detectar metástasis tempranas.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Evolution of patients with breast cancer overexpressing epidermal growth factor receptor (HER2 /Neu) in the Hospital del Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP)

Abstract

Purpose: The purpose of this review is to know the evolution of the patients who were treated in hospital ISSSTEP with breast cancer. Most of them received trastuzumab, either adjuvant or for the treatment of metastatic disease.

Methods: We take into account the patients expressed about HER2/Neu gene, either by immunohistochemistry or FISH, with the criteria of age, clinical stage, and the evolution of his illness. This review covers the year 2009 by the end of 2014.

Results: The patients with breast cancer were reported 238, of which 187 collect HER2/Neu negative, and 51 patients with HER2/Neu positive. Patients who developed metastases, either at the beginning of his illness, or as part of their recurrence were 37 in total, with 26 for the HER2/Neu negative group and 11 for the HER2/Neu positive group. The metastatic sites of HER2/Neu positive patients were: 5 in central nervous system, 5 to skin, 4 to lung, 3 to bone, and 2 to liver.

Conclusion: Our group, indicates that the most common site of metastasis is the central nervous system and skin. Based on this experience we believe that patients who over-express HER2/Neu should have baseline brain scans, and their developments as well as neurological symptoms should be closely monitored, or perform periodic scans to detect early metastasis.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres en el Hospital Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP), tanto en el año 2013 como en el año 2014^{1,2}. Actualmente existe la inmunohistoquímica, que ha sido útil para realizar una mejor propuesta terapéutica, dividiéndolas en pacientes luminales A y B, triples negativas, y aquellas que sobreexpresan este receptor de crecimiento epidérmico humano (HER2/Neu). En el ISSSTEP la frecuencia que hemos publicado es del 20%³. A diferencia de la literatura mundial la cual reporta una frecuencia de 15-20%⁴.

Las pacientes de la familia HER2/Neu han cambiado su pronóstico en una forma impactante con el trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado, con blanco en el dominio extracelular de la proteína codificada por el gen HER2/Neu el cual pertenece a la familia de factor de crecimiento epidérmico la cual consta de cuatro miembros: EGFR (HER1, erbB1), HER2 (erbB2), HER3 (erbB3) y HER4 (erbB4). El gen HER2 está localizado en el cromosoma 17q12 y codifica la proteína 185-kDa, la cual es el receptor de la proteína transmembrana, con actividad de tirosinasa. El receptor está estructuralmente compuesto de un dominio extracelular, un dominio transmembrana, y un dominio catalizador intracelular de tirosinasa⁵.

Existen medicamentos que se han utilizado para el tratamiento de esta enfermedad, entre ellos el trastuzumab, el cual fue asociado en pacientes metastásicas con una mejoría en la sobrevida libre de progresión de 7.4, contra 4.6 meses; $p < 0.001$, con un mayor porcentaje de respuestas objetivas de 50% frente al 32%, una mayor duración de respuesta (mediana 9.1 meses frente a 6.1 meses; $p < 0.001$), una menor tasa de muerte a un año (22% frente al 33%, $p = 0.008$), mayor supervivencia (mediana de sobrevida, 25.1 frente al 20.3 meses $p = 0.046$) y una reducción en el riesgo de muerte a un 20%⁶. Basado en esta experiencia se empezaron a realizar múltiples estudios con diferentes esquemas en el tratamiento adyuvante, mencionando entre los más importantes el NSABP B-31 y el NCCTG N9831, en los que con una mediana de seguimiento de 8.4 años, se concluyó que adicionar trastuzumab a la quimioterapia mejoraba un 37% la supervivencia global, y a 10 años la tasa de supervivencia global fue de 84% frente a 75.2% y la sobrevida libre de enfermedad a 10 años fue del 73.7% frente al 62.2%. Todos los subgrupos se beneficiaron con este tratamiento⁷.

Al presentar recidivas esta enfermedad, se han mejorado las expectativas de tratamiento con otros medicamentos que actúan sobre estos receptores, como lo son el lapatinib (dominio de tirosinasa), pertuzumab (HER2/Neu y HER3) y TDM1 (trastuzumab/emtansina).

El objetivo de esta revisión es saber la evolución de los pacientes que fueron tratados en el hospital ISSSTEP, la

mayoría de ellos recibieron trastuzumab, ya sea en adyuvancia o para el tratamiento de la enfermedad metastásica.

Material y método

En el hospital ISSSTEP se iniciaron los estudios de inmunohistoquímica a partir del año 2009, por lo que aquellas pacientes que sobreexpresaron el HER2/Neu ya sea por inmunohistoquímica o por FISH, entraron a la revisión de su expediente teniendo como criterios la edad, etapa clínica, y la evolución de su enfermedad. La revisión finalizó en diciembre del 2014, por lo que presentamos los siguientes resultados.

Resultados

Las pacientes con cáncer de mama reportadas a partir del año 2009 hasta finales del 2014 fueron 238, de las cuales recabamos 187 con HER/Neu negativo, que equivale al 72.8% y 51 pacientes con HER2/Neu positivo que equivale al 27.2%. El rango de edad de todas las pacientes fue de 25 a 91 años con una mediana de edad de 56 años. Las pacientes que presentaron metástasis, ya sea al inicio de su enfermedad, o como parte de su recurrencia fueron 37 en total, siendo 26 para el grupo HER2/Neu negativo y 11 para el grupo HER2/Neu positivo.

Grupo HER2/Neu

De las 51 pacientes con HER2/Neu positivo su rango de edad fue 30 a 91 años, con una media de 56 años. Las etapas clínicas de este grupo de pacientes fueron: EC IA: 6 pacientes, EC IIA: 10 pacientes, EC IIB: 12 pacientes, EC IIIA: 13 pacientes, EC IIIB: 4 pacientes, ECIV: 4 pacientes, no clasificables: 2 pacientes (figura 1).

El tratamiento para este grupo de pacientes incluyó antraciclinas, taxanos y en 2 de ellas carboplatino. Para las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, 7 de ellas no recibieron trastuzumab y para las metastásicas, una de ellas no recibió trastuzumab.

Las pacientes con metástasis de novo fueron 4 y que presentaron recurrencia locorregional y/o a distancia después de su tratamiento adyuvante fueron 7, de las cuales tienen un rango de edad de 34 a 91 años con un promedio de 60 años, triple positivo cuatro pacientes, solo receptor estrógeno positivo una, receptor progesterona una, y receptor hormonal negativo 5 pacientes. Diez recibieron trastuzumab

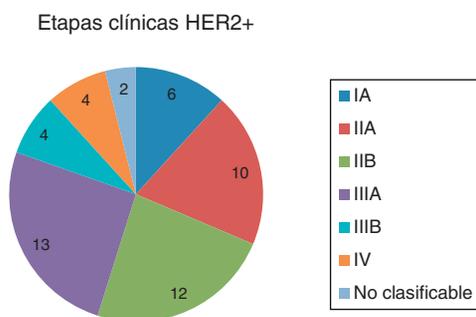


Figura 1 Etapas clínicas HER2+.

y solo una no lo recibió debido al fallecimiento temprano de la paciente. En este grupo de pacientes las etapas clínicas fueron: EC IA: 1, EC IIB: 2, EC IIIA: 3, EC IIIB: 1, EC IV: 4 (figura 2).

Los esquemas utilizados fueron antraciclinas, taxanos, carboplatino y en una de ellas solo recibió trastuzumab con exemestano.

El sitio de metástasis de las pacientes HER2/Neu positivas fueron: 5 en sistema nervioso central, 5 a piel, 4 a pulmón, 3 a hueso y 2 a hígado (figura 3).

Las que tuvieron metástasis a un solo sitio fueron 6, a dos sitios 2, a tres sitios 3 (tabla 1).

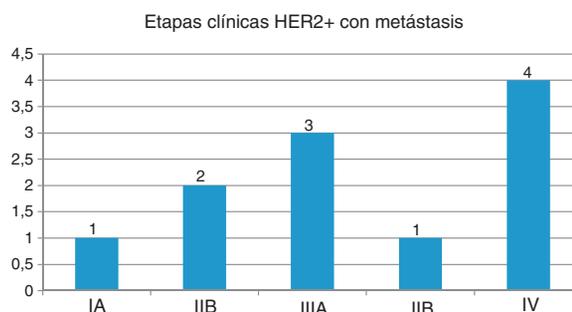


Figura 2 Etapas clínicas HER2+ con metástasis.

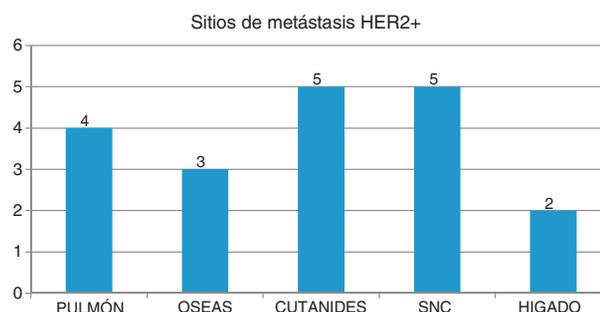


Figura 3 Sitios de metástasis HER2+.

Tabla 1 Sitios de metástasis en pacientes con HER2+

Paciente	Sitios de metástasis
1	Óseas
2	Pulmón/cutanides
3	Hígado
4	SNC
5	Pulmón/SNC/óseas
6	Cutanides/óseas/SNC
7	Cutanides
8	SNC
9	SNC/pulmón
10	Cutanides/hígado/pulmón
11	Cutanides

Discusión

Este análisis retrospectivo no pretende evaluar el tratamiento con trastuzumab ya sea en forma adyuvante o para la forma metastásica, lo que pretende es evaluar el sitio de metástasis más frecuente en este grupo de pacientes.

En la revisión de la literatura, encontramos que el sistema nervioso es un sitio frecuente de metástasis, sin embargo no es cuantificada su frecuencia, existe un artículo (Aledayo et al. 2009), el cual, a pesar de presentar pocos pacientes, muestra un 9% de metástasis a nivel del sistema nervioso central, que es muy similar al que se presenta en las pacientes HER2/Neu negativas⁸.

Conclusión

Nuestro grupo aunque pequeño nos indica que el sitio más frecuente es el sistema nervioso central donde la mitad de los pacientes presentaron metástasis. Basado en esta experiencia consideramos que los pacientes que sobreexpresan HER2/Neu deben tener una tomografía basal cerebral, y debe vigilarse estrechamente su evolución basado en una vigilancia de la sintomatología neurológica, o realizando tomografías periódicas para detectar metástasis tempranas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Téllez Bernal E, Fernández Tamayo N, Mendoza López A. Incidencia de tumores malignos en pacientes adultos diagnosticados por primera vez en el hospital ISSSTEP en el año 2013. GAMO. 2015. En prensa.
2. Téllez Bernal E, Mendoza López A, Alonso Martínez J. Incidencia de tumores malignos en pacientes adultos diagnosticados por primera vez en el hospital Instituto de Seguridad Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP) en el año 2014. GAMO. 2015. En prensa.
3. Téllez Bernal E, Téllez herrera E, González Blanco MJ. Frecuencia del receptor HER 2 NEU en cáncer de mama en el ISSSTEP. GAMO. 2007;6(4):91-7.
4. Christopher M. El retraso del inicio de Herceptin provoca una reducción de la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano positivo para HER2. 37th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2014;2014(37).
5. Shah S, Chen B. Testing for HER2 in breast cancer; a continuing evolution. *Patholog Res Int.* 2011;2011(10).
6. Dennis J, Leyland-jones B, Shak S. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New Engl J Med.* 2001;344(11):783-91.
7. Edith A, Edward H, Vera J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744-52.
8. Aledayo A, Jessica M, Robert T. Breast cancer subtypes based on ER/PR and HER2 expression: Comparison of clinicopathologic features and survival. *CM&R.* 2009;7(1):4-13.