

❖ CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA POR INMUNOHISTOQUÍMICA

Introducción

En los últimos años, empleando técnicas de microarray, se estudió el perfil genético de los carcinomas de mama, hallándose un grupo de tumores que morfológicamente podían ser similares pero con diferente perfil genético, es de este modo que surge el concepto de subtipos moleculares.(1)

Posteriormente estos subtipos serían evidenciados con técnicas de inmunohistoquímica, las que permiten detectar el status de receptores hormonales (estrógeno y progesterona), Her2 y Ki67 (véase capítulo de Diagnóstico inmunohistoquímico).

La determinación de estos cuatro marcadores de valor pronóstico y predictivo se realizan en el servicio de patología, siempre considerando el contexto clínicopatológico y teniendo en cuenta que es una aproximación válida (2-3), pero que cada paciente es único, y como tal puede requerir técnicas complementarias de mayor complejidad que no son de uso masivo, pero que permiten evaluar y elegir el abordaje más pertinente para ese paciente en particular. Además, hay que tener en cuenta que cada tumor está representado por diferentes clones neoplásicos, por lo que un mismo tumor sería un mosaico de células con características diferentes, y este es el sustento del concepto de heterogeneidad tumoral que en más de una ocasión nos sorprende a los patólogos y oncólogos al constatar fenotipos diferentes en un mismo tumor. En este aspecto los subtipos especiales suelen ser más homogéneos a nivel molecular que los ductales (NOS), siendo estos últimos los que predominan.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, y según el status de receptores hormonales, la oncoproteína Her2 y el índice de proliferación Ki 67, definiremos las categorías moleculares en los siguientes subtipos por inmunohistoquímica: Luminal A, luminal B, Luminal-Her2, Her2 y Basal like (este último el más frecuente de los triples negativos).(4)

❖ Subtipo luminal

Representan el 67% de los carcinomas mamarios, y suelen incluir la mayor parte de los carcinomas lobulillares y ductales. Hay variantes histológicas especiales asociadas a este fenotipo: tubular, lobulillar clásico, neuroendócrinos y mucinosos.

Se los denomina de este modo porque las células expresan citoqueratinas luminales (5/8/18).

Todos expresan receptores hormonales (son tumores hormonodependientes).

Los tumores Luminales clásicamente se dividen en:

- Luminal A: Receptores hormonales positivos, Her2 negativo y Ki-67<14%
- Luminal B: Receptores hormonales positivos, Her2 negativo y Ki67 > ó = 14%

El valor de corte luego se modificó estableciendo un 20% (St. Gallen), aunque se sugiere estimarlo de acuerdo a valores locales.

En comparación con el Luminal A, el Luminal B se presenta en mujeres más jóvenes, con mayor grado y tamaño tumoral, compromiso nodal e invasión linfovascular al diagnóstico.

Un subgrupo de los luminales B coexpresa Her2 (**Luminal Her2**), y en éste el valor de Ki 67 es variable (pero con más frecuencia elevado).

La nueva concepción del subtipo Luminal A exige además la positividad para receptores de progesterona en más del 20% de las células neoplásicas (siendo negativo o menor al 20% en el subtipo Luminal B).**(5-6)**

El subtipo Luminal B se ha correlacionado con un mayor riesgo de recurrencia de enfermedad, y en determinadas condiciones se beneficiaría con un tratamiento adicional. Debido a que Ki 67 es el más representativo de los genes de proliferación, cuando su valor es borderline (cercano al valor de corte), se pueden emplear plataformas genéticas a fin de evitar subtratar o sobretratar a la paciente **(7)** (véase capítulo de Tratamiento sistémico).

❖ **Subtipo Her2**

Es un grupo muy heterogéneo, más frecuente en premenopáusicas, que expresan Her2 pero son negativos para receptores hormonales.

HER-2 neu es un oncogen que codifica para un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa homólogo al EGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico). La proteína HER2 está sobreexpresada en 15% de los tumores de mama, incrementando la agresividad biológica, asociándose a menor sobrevida libre de tumor y menor sobrevida global con recaídas tempranas (cuando no se asocia un tratamiento específico).

La positividad para Her2 (véase capítulo de Diagnóstico inmunohistoquímico) brinda la posibilidad de un tratamiento dirigido a este blanco molecular permitiendo una mayor sobrevida libre de enfermedad, aún en pacientes metastásicas (véase capítulo de Tratamiento sistémico).

❖ **Subtipo basal (Basal like)**

Llamados “basal-like” por su expresión génica similar a la célula basal de los conductos mamarios, son tumores negativos para receptores hormonales y Her2 (triple negativos). Si bien la concordancia entre ambos grupos es de alrededor del 80% un porcentaje será receptores hormonales y/o Her2 positivos.

Son más frecuentes en premenopáusicas, afroamericanas y descendientes hispanas, representando aproximadamente un 15% de los cánceres de mama.

Suelen presentarse como cáncer de intervalo y con frecuencia al diagnóstico ya se han diseminado por vía hemática.

Presentan mayor respuesta a la quimioterapia que los otros subtipos, pero a pesar de ello el pronóstico es pobre, ya que se presentan con mayor compromiso visceral y del

sistema nervioso central. Los casos no esporádicos están asociados a mutaciones de BRCA 1 y 2,

Son habitualmente de alto grado histológico (Grado 3), expresan citoqueratinas basales (CK 5-6-17) y EGFR (Her1) y pueden presentar mutación de P53.

Dentro del grupo de Triples negativos existe un grupo de tumores "Triple negativo No Basal Like" denominado "Bajo en Claudinas" (que son proteínas de adhesión intercelular).

Es un subgrupo relativamente nuevo, menos estudiado, que habitualmente es triple negativo como el basal, pero a diferencia de este no expresa CK5 ni EGFR. El genotipo es similar al de la stem cell mamaria, con pocos marcadores epiteliales.

Hasta hace poco tiempo se los incluía dentro del grupo de los basales, pero tienen un comportamiento diferente en la respuesta a la quimioterapia (lo hacen en menor medida que los basales) y son de mejor pronóstico.

Si bien histológicamente la gran mayoría de los casos está representada por el carcinoma ductal infiltrante (NOS), casi siempre los carcinomas metaplásicos y los que presentan rasgos medulares se incluyen en este grupo.

Un subgrupo que expresa intensa respuesta inmune linfocitaria ha demostrado tener mejor pronóstico (es por ello la actual tendencia de informar el infiltrado linfoide intratumoral o TIL en los triples negativos, como en el subtipo Her2+).

Cabe aclarar que no todos los cánceres Basal like son triples negativos, ni todos los triples negativos son basal like (carcinoma adenoide quístico, lobulillar pleomórfico, apocrino, etc), por eso siempre hay que correlacionar con los hallazgos morfológicos histopatológicos y no solamente apoyarse en el fenotipo.

En la actualidad se han definido seis subtipos de carcinomas de mama triple negativo: dos de tipo Basal like -BL tipo 1 y tipo 2- (con compromiso de genes que intervienen en el ciclo celular y en la reparación del ADN) , dos de tipo Mesenquimático – Mesenquimático y Mesenquimático stem like- (en los que predominan genes que intervienen en el crecimiento y la diferenciación celular), un subtipo "Inmunomodulador" (con predominio de genes relacionados a la respuesta inmune) y un subtipo LAR (Luminal con expresión de receptor de andrógeno).**(8-9-10)**

Estos subtipos están en estudio y aún no se ha definido la implicancia pronóstica y terapéutica con respecto a cada uno de ellos, aunque en la actualidad se puede realizar la determinación de los receptores de andrógeno (o la medición del TIL) como una herramienta más de valor pronóstico y predictivo.

Bibliografía:

(1) Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol.* 2011; 5:5–23.

(2) Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29:4273–4278.

- (3) Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. 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. *Ann Oncol.* 2013; 24(9):2206–2223.
- (4) Guiu S, Michiels S, André F, Cortes J., Denkert C., Di Leo A, Hennessy B. T, Sorlie T, Sotiriou C, Turner N, Van de Vijver M, Viale G, Loi S & Reis-Filho J. S. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Annals of Oncology* 23: 2997–3006, 2012.
- (5) Geyer F, Weigelt B, Reis-Filho J et al. Molecular Classification of Estrogen Receptor-positive/Luminal Breast Cancers *Anat Pathol* 2012; 19:39–53.
- (6) Prat A, Cheang MC, Martin M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, Tyldesley S, Gelmon K, Bernard PS, Nielsen TO, Perou CM. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (2):203–209.
- (7) [Klein M](#), [Dabbs D](#), [Shuai Y](#), [Brufsky A](#), [Jankowitz R](#), [Puhalla S](#) & [Bhargava R](#). Prediction of the Oncotype DX recurrence score: use of pathology-generated equations derived by linear regression analysis. *Mod Pathol.* May 2013; 26(5): 658–664.
- (8) Lehmann B, Bauer J, Chen X, Sanders M, Chakravarthy A, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* (2011) 121(7):2750–67.
- (9) Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, Saini K, Viale G, Loi S et al. Dissecting the heterogeneity of triple negative breast cancer *Journal of clinical oncology* 30: 1879-1887.
- (10) Gazinska P, Grigoriadis A, Brown JP, Millis RR, Mera A, Gillett C et al. Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles. *Mod Pathol.* 2013 Jul;26(7):955-66.