



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del  
volumen Volume  
index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## HACIA UNA CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Enrique García Toro MD.

Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial de Burgos. España

[egarciat @ hgyg.sacyl.es](mailto:egarciat@hgyg.sacyl.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2008;1:72-76

---

**Comentario del revisor Prof. Pilar Muñoz Rodríguez PhD.** Profesora Titular de Biología Molecular. Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Burgos. España

**Comentario del revisor Dra. Sandra Liliana Quijano.** Especialista en Clínica Médica - "Centro de Hemoterapia de la Provincia de El Chaco". Argentina

### RESUMEN

Los avances en el campo de la Biología Molecular han permitido agrupar a los carcinomas mamarios en varios tipos en función de distintos perfiles de expresión genética. Esta clasificación molecular parece mostrar mucha mayor relevancia clínica que la clasificación morfológica clásica, con mayor valor pronóstico y predictivo de la respuesta a los distintos tratamientos. Además permite descubrir casos de carcinoma hereditario sin otros criterios de sospecha y facilita la investigación en nuevas dianas terapéuticas.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama. Marcador basales. Expresión genética. Dianas moleculares.

### SUMMARY: TOWARDS A MOLECULAR CLASSIFICATION OF THE BREAST TUMORS

Advances in the field of Molecular Biology have led to regroup the breast carcinomas several types according to different gene expression profiles. This molecular classification seems to show much greater clinical significance than the morphological classification, more prognostic and predictive of response to the different treatments. It also enables discover cases of hereditary carcinoma without other criteria for suspicion and facilitates research on new therapeutic targets.

**KEY WORDS:** Breast cancer. Basal marker. Expression profile. Molecular targeting drug

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la primera causa de muerte tumoral en el sexo femenino. Debido a su frecuencia, a la cantidad de recursos que consume y a la alarma social que genera, es un problema de salud generalmente prioritario para las Administraciones Sanitarias<sup>1</sup>. A pesar de la trascendencia del problema la clasificación histopatológica actual tiene poca relevancia clínica al no reflejar la variabilidad de las neoplasias en su comportamiento biológico, ni tener valor predictivo de la respuesta o resistencia a

los distintos tratamientos.

En los últimos años se ha hecho necesario completar el informe histológico habitual con un segundo informe en el que se determina por inmunohistoquímica la expresión de marcadores relacionados con el pronóstico y con la presencia o ausencia de dianas terapéuticas específicas para tratamientos actualmente disponibles (inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno caso de expresar receptores de estrógenos y trastuzumab si expresan C-erbB-2). Se da la paradoja de que actualmente este informe complementario es mucho más relevante para el manejo oncológico de las pacientes que el principal y por tanto se puede interpretar que la clasificación histológica clásica se está quedando obsoleta y que los nuevos marcadores están anticipando la llegada de una "era molecular" a la clasificación del cáncer de mama.

#### PERFILES DE EXPRESIÓN

Puesto que tumores semejantes y homogéneos en cuanto a sus factores pronósticos se comportan de forma distinta, cabe suponer que la diferencia entre los mismos se establece a nivel molecular, al expresar distintos genes, que les otorgan diferente comportamiento biológico y distinta sensibilidad a los tratamientos<sup>2-3</sup>. Basándose en este razonamiento recientes investigaciones de patrones de expresión de cientos de genes en series de carcinomas mamarios utilizando la técnica de "microarrays" de ADNc han permitido obtener un "retrato molecular" de cada tumor y un agrupamiento de los mismos en unas pocas categorías en base a sus perfiles de expresión genética<sup>2-5</sup>.

Los "microarray" o matriz de ADN utilizan sondas (moléculas de ADNc) complementarias de los genes de interés, se amplifican por PCR, se purifican y se fijan en un portaobjetos con ayuda de un robot. Posteriormente el ARN extraído de las muestras de estudio (indicativo de expresión génica) se convierte en ADNc fluorescente mediante una reacción catalizada por la enzima transcriptasa inversa en presencia de fluoróforos específicos. Las dianas fluorescentes se hibridan posteriormente con las sondas de la matriz y los híbridos creados de esta forma son retenidos en la matriz y producen una emisión característica al ser excitados por un rayo láser. Luego, un programa informático normaliza e integra los resultados en una imagen coloreada en función de los niveles de expresión de los distintos genes<sup>2</sup>.

#### NUEVAS AGRUPACIONES

Diferentes estudios publicados demuestran que la clasificación resultante con esta tecnología define grupos diferentes en cuanto a su pronóstico y con distintas probabilidades de respuesta a los diferentes tratamientos<sup>2-6</sup>.

Un primer grupo corresponde a las neoplasias que se han denominado lumbales por expresar receptores de estrógenos y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc) de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios. Este grupo se puede dividir al menos en otros dos y es el subtipo que en curvas de supervivencia y de intervalo libre de enfermedad muestra un mejor pronóstico<sup>2-3</sup>. Al expresar receptores de estrógenos, estos tumores pueden ser tratados con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa. Sin embargo trastuzumab no es efectivo y parecen mostrar una baja tasa de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Los carcinoma lobulillares, tubulares y túbulo-lobulares de la clasificación histológica clásica suelen pertenecer a este tipo molecular.

Un segundo grupo estaría constituido por los tumores que no expresan receptores hormonales ni HER-2 y sin embargo expresan queratinas de alto peso molecular (CK5/6, CK14) y P63 de forma semejante al epitelio basal de los conductos mamarios. Este grupo se ha denominado carcinomas de tipo basal y muestran el peor pronóstico careciendo además de dianas terapéuticas específicas en la actualidad<sup>2-3</sup>.

Un tercer grupo está constituido por los tumores que no expresan receptores hormonales pero si HER2. Este grupo (denominado Her2 +) está constituido también por neoplasias de mal pronóstico pero que pueden ser tratadas con trastuzumab. No obstante, y a pesar de su agresividad, estos dos tipos moleculares suelen mostrar una buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante<sup>2-3,7</sup>.

Por último definen un cuarto grupo de tumores que muestran una fuerte expresión de genes normalmente expresados por tejido adiposo y otros tipos celulares no epiteliales. Este grupo también muestra una fuerte expresión de genes epiteliales basales y baja expresión de genes epiteliales lumbales y se ha denominado "normal - breast like" (semejante a la mama normal)<sup>2</sup>.

Desde la publicación de estos estudios se ha despertado un enorme interés en estos "retratos moleculares" de las neoplasias mamarias con implicaciones pronósticas y terapéuticas, valorando la posibilidad de reproducir la clasificación en la clínica utilizando un limitado número de marcadores discriminativos entre las distintas categorías<sup>8-11</sup>.

#### CARCINOMAS BASALES

En los últimos años ha sido especialmente estudiado el subgrupo de los carcinomas basales por definir la variedad de peor pronóstico y carecer de dianas terapéuticas (Cerb-2 y receptores de estrógenos negativos). Este subgrupo supone

aproximadamente el 15% del total<sup>5,11-12</sup>. Parece existir una fuerte relación de los carcinomas medulares de la clasificación histológica clásica con el inmunofenotipo basal y con mutaciones en el gen BRCA1. Por lo tanto los carcinomas medulares con inmunofenotipo basal parecen tener un valor predictivo de carcinoma hereditario y esta circunstancia supone otra interesante aplicación clínica<sup>13-15</sup>. Además de los carcinomas medulares también los carcinomas metaplásicos parecen corresponder en su mayoría a carcinomas basales<sup>16-17</sup>.

En cuanto a su comportamiento biológico, algunos autores han sugerido un patrón de diseminación diferente para los tumores de tipo basal, con mayor tendencia a desarrollar metástasis a distancia (pulmón y cerebro)<sup>18</sup>. Un elevado porcentaje de los carcinomas basales sobreexpresan EFGR (Epidermal Growth Factor Receptor) y muestran amplificación del gen. Esta circunstancia, sobre todo si se asocia a mutaciones en el gen TP53 parece conferirles especial agresividad. Sin embargo es posible que en el futuro puedan recibir tratamientos específicos contra el dominio extracelular de EFGR (cetuximab) o bien inhibidores de la actividad tirosin-quinasa del receptor (gefitinib, erlotinib o lapatinib, este último con acción no solamente sobre EFGR sino también sobre HER2)<sup>17-19</sup>.

## EL RETO DE LA REPRODUCTIBILIDAD

Algunos estudios sugieren que es posible reproducir la nueva clasificación en la clínica con un limitado número de marcadores discriminativos entre las distintas categorías (queratinas basales o de alto peso molecular, queratinas luminales o de bajo peso molecular, P63, Cerb-2, receptores de estrógenos y progesterona y EFGR como marcadores más relevantes), permitiendo clasificar a un elevado número de tumores con una mejor definición pronóstica de la enfermedad y permitiendo diseñar los tratamientos de forma individualizada<sup>11,20</sup>. No obstante es posible que la clasificación molecular sufra cambios en un futuro próximo al estudiarse la expresión de nuevos genes o bien al estudiar un mayor número de casos con "microarrays de DNAc". Sin embargo los grupos actualmente definidos parecen relevantes clínicamente aunque son necesarios más estudios para confirmar la reproductibilidad en la clínica de la nueva clasificación molecular.

## REFERENCIAS

- 1.- [Cáncer de mama. Guía para la gestión integrada de procesos relacionados con el cáncer: "proyecto oncoguías"](#). Consejería de Sanidad. Dirección General de Planificación y Ordenación. Depósito Legal: VA-100/05.
- 2.- Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Eystein Lønning P, Børresen-Dale AL. [Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications](#). Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:10869-10874.
- 3.- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. [Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets](#). Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100: 8418-8423.
- 4.- Nuyten DSA, Chang HY, Brown PO, Van de Vijver MJ. [Reproducibility of molecular portraits in early stage breast cancer](#). Breast Cancer Res 2005;7(Suppl 2): P4.26 (doi: 10.1186/bcr1156).
- 5.- Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. 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. [Pubmed](#)
- 6.- Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al. [Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study](#). JAMA. 2006;295: 2492-2502.
- 7.- Hatake K, Tokudome N, Ito Y. [Next generation molecular targeted agents for breast cancer: focus on EGFR and VEGFR pathways](#). Breast Cancer. 2007;14:132-149.
- 8.- Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, Zeferino LC, Schmitt F. [P63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas](#). Virchows Arch 2005. 447: 688-694.
- 9.- Diaz LK, Cryns VL, Symmans WF, Sneige N. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. Adv Anat Pathol. 2007;14:419-430. [Pubmed](#)
- 10.- Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, Perou CM. [Phenotypic evaluation of the](#)

[basal-like subtype of invasive breast carcinoma](#). Mod Pathol. 2006;19:264-271.

11.- Cheang MC, Voduc D, Bajdik C et al [Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype](#). Clin Cancer Res. 2008. 14: 1368-1376.

12.- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM. [Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma](#). Clin Cancer Res. 2004;10:5367-5374.

13.- Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L et al. [Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype](#). Clin Cancer Res 2005. 11: 5175-5180.

14.- Foulkes WD. [BRCA1 functions as a breast stem cell regulator](#). J Med Genet. 2004;41:1-5.

15.- Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, Springall RJ, Ryder K, Steele D, Savage K, Gillett CE, Schmitt FC, Ashworth A, Tutt AN. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. Oncogene. 2007;26:2126-2132. [Pubmed](#)

16.- Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM, Pereira EM, Lakhani SR, Schmitt FC. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. Histopathology. 2006;49:10-21. [Pubmed](#)

17.- Reis-Filho JS, Milanezi F, Carvalho S, Simpson PT, Steele D, Savage K, Lambros MB, Pereira EM, Nesland JM, Lakhani SR, Schmitt FC. [Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis](#). Breast Cancer Res. 2005;7:R1028-1035.

18.- Tsuda H, Takarabe T, Kanai Y, Fukutomi T, Hirohashi S. [Correlation of DNA hypomethylation at pericentromeric heterochromatin regions of chromosomes 16 and 1 with histological features and chromosomal abnormalities of human breast carcinomas](#). Am J Pathol. 2002;161:859-866.

19.- Bhargava R, Gerald WL, Li AR, Pan Q, Lal P, Ladanyi M, Chen B. [EGFR gene amplification in breast cancer: correlation with epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and HER-2 status and absence of EGFR-activating mutations](#). Mod Pathol. 2005;18:1027-1033.

20.- Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application?. J Clin Oncol. 2005;23:7350-7360. [Pubmed](#)

Dirección para la correspondencia:

Dr. Enrique García de Toro

Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial de Burgos.

Avda. del Cid 96. 09005 Burgos

[egarciat@hgyg.sacyl.es](mailto:egarciat@hgyg.sacyl.es)

---

Comentario del revisor Prof. Pilar Muñoz Rodríguez PhD. Profesora Titular de Biología Molecular. Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Burgos. España

El artículo del Dr. García Toro, muestra la necesidad de ampliar los estudios dirigidos al desarrollo y aplicación de nuevos marcadores moleculares que permitan establecer una nueva clasificación de los carcinomas mamarios.

En esta revisión el autor presenta una clasificación de los mismos resultado del estudio de perfiles de expresión génica de tumores de mama, aplicando la técnica del microarray, que permite establecer grupos diferentes en cuanto a pronóstico y probabilidad de respuesta a tratamientos. No siendo esta una clasificación cerrada ya que el estudio de la expresión de nuevos genes puede introducir cambios en la misma.

Este estudio además introduce la posibilidad de seleccionar alguno de estos marcadores con el objetivo de una mejor clasificación de los tumores en relación al pronóstico de la enfermedad y a un tratamiento más individualizado.

**Comentario del revisor Comentario del revisor Dra. Sandra Liliana Quijano. Especialista en Clinica Medica - Especialista en Clinica Medica - "Centro de Hemoterapia de la Provincia de El Chaco". Argentina**

**El articulo del Dr. Garcia Toro evidencia la necesidad actual de establecer una clasificación de los carcinomas mamarios desde el estudio molecular, que en la clínica oncológica nos brindaría una mejor elección terapéutica y un más acertado pronostico que desde la clásica clasificación anatomopatologica.**

**Si bien aun esta clasificacion se encuentra en estudio y podria presentar cambios al observarse la expresion de nuevos genes, seria ella de gran ayuda para la practica de la especialidad**

---

**Recibido: 30 de marzo de 2008.**

**Publicado: 14 de abril de 2008.**