

Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

Molecular classification of breast cancer. Treatment and prognosis implications.

Alcaide Lucena M¹, Rodríguez González CJ², de Reyes Lartategui S¹, Gallart Aragón T¹, Sánchez Barrón MT¹, García Rubio J¹, Torné Poyatos P¹

¹Unidad de Patología Mamaria. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

²Unidad de Patología Mamaria. Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario San Cecilio. Granada

RESUMEN

Los avances recientes en el campo de la biología molecular y la secuenciación del genoma se han traducido en una nueva clasificación del cáncer de mama, que busca mayor precisión y se correlaciona mejor con el riesgo de recaída de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Establece cuatro subtipos de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER 2 positivo y triple negativo, siendo el subtipo luminal A el de mejor pronóstico, y el triple negativo, el de peor pronóstico. Si combinamos la clasificación clásica histológica con la nueva molecular, nos permite encuadrar a estas pacientes de una forma más precisa en función del riesgo, definiendo así un manejo terapéutico adaptado.

Palabras clave: cáncer de mama, clasificación molecular, inmunohistoquímica.

CORRESPONDENCIA

Miriam Alcaide Lucena
Hospital Universitario San Cecilio
18016 Granada
miriam.alcaide.lucena@gmail.com

XREF

Fecha de recepción: 22-03-21

Fecha de aceptación: 6-04-21

ABSTRACT

Recent advances in molecular biology and DNA sequencing have left to a more accurate classification of breast cancer which correlates better with risk of relapse and treatment response. This classification establishes four types of breast cancer: Luminal A, luminal B, HER 2 and triple-negative. Luminal A has the better prognosis, while triple-negative has the worse. The combination of histological and molecular classifications allow us to classify our patients based on their risk, which allow us to provide personalized management.

Key words: breast cancer, molecular classification, immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente de la mujer en España¹. La estimación en 2020 en nuestro país fue de 32953 casos nuevos. Se calcula que 1 de cada 8 mujeres tendrá cáncer de mama en algún momento de su vida. Aunque la mortalidad ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, esta enfermedad sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en España en la población femenina.

CITA ESTE TRABAJO

Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, García Rubio J, Torné Poyatos P. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Cir Andal. 2021;32(2):155-59. DOI: 10.37351/2021322.9

Fue en la década de 1940 cuando el cirujano francés Pierre Denoix, propuso un sistema de estadificación de la patología tumoral basada en el tamaño tumoral, la afectación metastásica de los ganglios linfáticos regionales, y si existían metástasis a distancia. Fue adoptado por la Union Internacional Cancer Control (UICC) en 1968, y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 1977 que publicó su primer sistema de estadificación, basado en el concepto de tamaño tumoral, afectación ganglionar y metástasis (TNM).

Por lo tanto, la clasificación del cáncer de mama se ha realizado habitualmente según factores histopatológicos como el subtipo histológico, grado, tamaño tumoral, estado ganglionar, e invasión linfovascular, entre otros. Los progresos en la biología molecular y la secuenciación del genoma de forma reciente, nos han permitido conocer la heterogeneidad de esta enfermedad tan compleja diferenciando subgrupos con características biológicas, clínicas y pronósticas totalmente distintas.

Fue en la revista Nature donde el grupo dirigido por el Dr. Charles M. Perou² publicó en el 2000 el trabajo que ha sido sustancial para definir la novedosa clasificación del cáncer de mama que usamos en la actualidad. Se basan en el estado de los receptores hormonales (+/-), la amplificación o sobreexpresión de HER2 y el marcador de proliferación Ki67, para discriminar qué tumores se beneficiarán de una terapia u otra, y cuales son más agresivos que otros. En cuanto al Ki67, no hemos conseguido establecer un punto de corte óptimo, aunque se aceptó el valor del 20% en el Consenso de St. Gallen de 2015³. Por tanto, definieron los cuatro subtipos intrínsecos de cáncer de mama en función de los perfiles de expresión génica: luminal A, luminal B, HER2 positivo y basal like, ordenados en orden ascendente de agresividad, con una evolución clínica diferente, recogidos en la **tabla 1**.

Mientras que las siete primeras ediciones de la TNM se crearon como un sistema de clasificación estandarizado, la rápida evolución de la biología del cáncer cuestionó la utilidad de la TNM con un enfoque clínico individualizado. Por este motivo la 8ª edición⁴ añade algunas modificaciones con respecto a las ediciones anteriores y, además, se incorpora la evaluación de los RE, RP, HER2 y Ki67. Esto se traduce en la combinación de la clasificación histológica con la molecular que permite clasificar a estas pacientes de una forma más individualizada en función del riesgo definiendo un manejo personalizado que se basa en factores pronósticos del riesgo de recidiva y factores predictivos de la respuesta al tratamiento. En la **tabla 2** incluimos el esquema con los aspectos que ha de incluir todo informe de Anatomía Patológica teniendo en cuenta tanto la histología como la biología molecular del tumor.

Tabla 2. Informe patológico del cáncer de mama

- Tipo histológico según la clasificación de la OMS⁵
- Grado histológico según el modelo de Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston y Ellis.
- Invasión vascular o linfática
- Estado de receptores hormonales (estrógenos y progesterona)
- Estado del receptor de crecimiento epidérmico humano (HER2)
- Ki67 score
- Márgenes quirúrgicos
- Tamaño tumoral.
- Presencia de carcinoma in situ, porcentaje y grado.
- Estadío ganglionar
- Clasificación TNM

SUBTIPOS INTRÍNSECOS DE CÁNCER DE MAMA

Como hemos adelantado según los perfiles de expresión génica encontramos 4 subtipos de cáncer de mama, que a continuación desarrollamos:

- **Luminal:** el más frecuente, alrededor del 75-80 % de los tumores de mama. Son tumores que expresan receptores de estrógeno (RE). Tienen una alta expresión de genes asociados a las células epiteliales lumbales del ducto mamario como la citoqueratina 8 y 18. Dentro de este grupo diferenciamos, dos subtipos con pronóstico diferente:
 - **Luminal A:** RE (+), RP \geq 20, HER2(-), Ki67 \leq 20%. Constituye el 50-60% de los lumbales. Es el subtipo de mejor pronóstico, con menos incidencia de recaídas y mayor índice de supervivencia. Presenta una alta tasa de respuesta a la hormonoterapia, y un beneficio más limitado a la quimioterapia. Por lo que en este grupo se recomienda según las Guías de ESMO⁶ y NCCN la utilización de plataformas genéticas para establecer qué pacientes se beneficiarían de tratamiento quimioterápico adyuvante en función del riesgo de progresión. La recaída es más frecuente a nivel óseo, presentando menor tasa de recaídas viscerales y sistema nervioso central (SNC). Asimismo, presentan mayor supervivencia en caso de recaída.
 - **Luminal B:** RE(+), RP(+/-), HER2(+/-), Ki67>20%. Constituye el 10-20% de los tumores lumbales. Presenta una expresión moderada baja de receptores estrogénicos y mayor expresión de genes de proliferación y ciclo celular. Representa el grupo de tumores lumbales de peor pronóstico. Se benefician de la

Tabla 1. Subtipos intrínsecos de cáncer de mama

Luminal A-like	Luminal B-like	Triple negativo	Her2 sobreexpresado
RE positivo	RE positivo	RE positivo	RE negativo
RP \geq 20%	RP < 20%	RP +/-	RP negativo
Her2 negativo	Her2 negativo	Her2 positivo	Her 2 positivo
Ki67< 20%	Ki67> 20%		

[fn] * (RE: receptores de estrógenos, RP: receptores de progesterona, HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano).

hormonoterapia y en mayor porcentaje de la quimioterapia: comparamos con el grupo anterior. Aunque la recidiva ósea es frecuente, presentan mayor tasa de recidivas viscerales, y la supervivencia desde el diagnóstico de la recaída es inferior.

- **HER2 positivo:** RE(-), RP(-), HER(+). Tienen peor pronóstico si comparamos con los luminales, y son tributarios de tratamiento dirigido antiHER2, que incluye el trastuzumab combinado con emtasina (T-DM1), pertuzumab y los inhibidores de la tirosina quinasa como lapatinib y neratinib, entre otros. Tienen alta tasa de respuesta esquemas de quimioterapia. La localización ósea es la más habitual para la enfermedad diseminada, siendo también más frecuente en este subtipo las recaídas viscerales: comparamos con el grupo anterior. Además, es el grupo que más frecuentemente afecta al SNC en las recaídas.
- **Triple negativo (CMTN):** RE(-), RP(-), HER2(-). Constituye el 10-15%. Son tumores que expresan <1% de RE y RP por inmunohistoquímica (IHQ), y el HER2 no amplificado (0 o 1+ por IHQ; o IHQ 2+ y negativo por FISH). Su comportamiento es agresivo con altas tasas de recurrencia a distancia. La población afectada suele ser más joven⁷. En enfermedad localizada la quimioterapia es el único tratamiento disponible. Los esquemas con antraciclinas y taxanos son de primera elección en enfermedad avanzada, con la salvedad de las pacientes con mutación patogénica en BRCA que se prefiere tratamiento con sales de platino. En cuanto a la inmunoterapia, la adición de atezolizumab⁸ al tratamiento quimioterápico ha aumentado el porcentaje de la tasa de RPc en CMTN estadios avanzados (localmente avanzado irreseccable o metastásico) cuya expresión de PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) sea $\geq 1\%$, siempre que sea en primera línea de tratamiento, que ha sido recientemente aprobada en ficha técnica para estas pacientes.

El diagnóstico, manejo y seguimiento del CMTN es un desafío para el oncólogo médico. Son tumores con altas tasas de respuesta a quimioterapia, aunque estos resultados iniciales favorables suelen ser cortos debido a los mecanismos de resistencia que se establecen de forma precoz; lo cual es conocido como la paradoja del CMTN. Tradicionalmente se ha usado indistintamente el término triple negativo y *basal like*, sin embargo, estos dos términos no son sinónimos. En recientes estudios se ha concluido que no todos los tumores TN son *basal like*, aunque si en su mayoría, ni todos los *basal like* son TN.

Al analizar diferentes series de tumores triples negativos se ha comprobado que existen lesiones muy heterogéneas entre sí dentro de este grupo, con características y agresividad muy diferentes^{9,10} que comparten un abordaje similar a día de hoy. Esto subraya la necesidad de establecer una subclasificación que nos permita un manejo individualizado, así como el futuro desarrollo de dianas terapéuticas. En 2011 Lehmann et al¹¹, examinan una base de datos de expresión génica y clasifican los CMTN en 6 subtipos: *basal-like1*, *basal-like2*, mesenquimal, MSL (*mesenquimal stem like*), inmunoenriquecido, y receptor de andrógeno luminal, los cuales difieren en su comportamiento clínico, sensibilidad a la quimioterapia y supervivencia. (Figura 1)

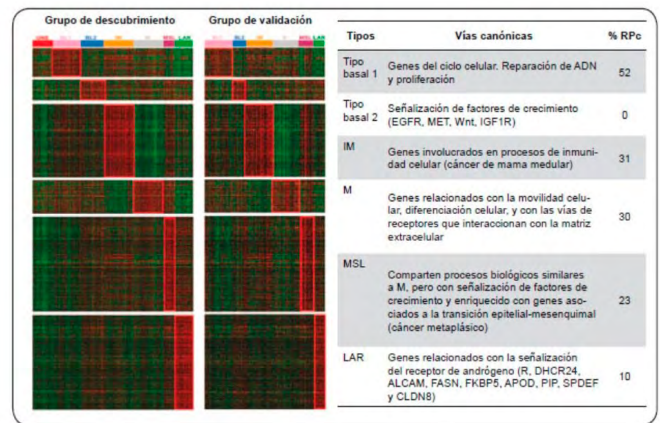


Figura 1

Características moleculares y de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante de los cánceres de mama triple negativo. % RPc: porcentaje de respuesta patológica completa. Modificado por Lehmann et al¹⁰, con permiso de la American Society for clinical Investigation.

- **Subtipo Basal like (BL):** presentan expresión de genes característicos de las células mioepiteliales basales del acino mamario. Por IHQ muestran expresión de citoqueratinas 5 y 6, y se asocian a mutaciones BRCA1 y de EGFR, con una alta tasa de proliferación y mal pronóstico.
- **Subtipo inmunoenriquecido (IM).** Caracterizado por la activación de genes involucrados en la inmunidad celular, como son las vías de señalización de las células T, células B, las *natural killer* y las células dendríticas.
- **Subtipos Mesenquimal (M) y MSL:** tienen una importante expresión de genes relacionados con la diferenciación celular, movilidad celular y con los receptores que interaccionan con la matriz extracelular. El subtipo MSL está enriquecido con genes asociados a la transición epitelial-mesenquimal (cáncer metaplásico).
- **Subtipo receptor de andrógeno luminal (LAR):** Presenta alteración de las vías de regulación hormonal como la de estrógenos/andrógenos, con niveles altos del receptor de andrógenos. Se están ensayando terapias de bloqueo androgénico, con bicalutamida o enzutatamida.

Recientemente, el mismo grupo¹² ha redefinido el CMTN, simplificando la clasificación de estos tumores en sólo 4 subtipos (**BL1, BL2, M y LAR**), pues han comprobado que los subtipos IM y MSL simplemente representan tumores con importante infiltración linfocitaria y células mesenquimales asociadas a tumor, respectivamente. Han analizado también la respuesta al tratamiento neoadyuvante por subtipos y concluyen que la tasa de respuesta patológica completa fue significativamente mayor en el subtipo molecular BL1 en comparación con el resto de subtipos, siendo los subtipos BL2 y LAR los que alcanzaron menor tasa de respuesta. Estos estudios han condicionado resultados mixtos con conclusiones variables entre los investigadores, y ninguno ha alcanzado el nivel de proporcionar consideraciones clínicas en la actualidad, por lo que sigue siendo todavía un reto en estos tumores. Esto nos impulsa a seguir investigando para identificar subtipos moleculares y nuevas

dianas terapéuticas, adecuar los tratamientos en función del riesgo y también poder predecir la respuesta a la quimioterapia preoperatoria.

IMPLICACIÓN DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN EN EL TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado drásticamente a lo largo de los siglos. Los datos conocidos más antiguos sobre esta patología provienen del Antiguo Egipto, unos 1600 años a.C, recogido en el Papiro de Edwing Smith. Hemos pasado de procedimientos mutilantes y agresivos como la mastectomía radical clásica que existía como única opción de tratamiento, a una cirugía cada vez más conservadora sin efectos deletéreos en cuanto a supervivencia y recurrencia. Este cambio terapéutico acontecido en el siglo XX fue impulsado por la implementación de la radioterapia y la apuesta por la terapia neoadyuvante como puente a la cirugía. Hasta hace unas décadas casi todos los tumores eran tratados mediante cirugía de inicio seguido por el tratamiento adyuvante correspondiente, reservando el tratamiento neoadyuvante para aquellos tumores que eran inabarcables quirúrgicamente de entrada. La nueva clasificación del cáncer de mama ha influido de forma indispensable en el esquema terapéutico; basándonos en el subtipo molecular sabemos qué pacientes tienen más riesgo y establecemos así unos criterios más estrictos en los tumores de peor pronóstico¹³ (Tabla 3). También esta clasificación nos va a regir si el tumor va a tratarse con terapia endocrina, quimioterapia o tratamiento antiHER2 como explicamos anteriormente. (Tabla 4)

Tabla 3. Pacientes candidatas a tratamiento neoadyuvante

- Afectación axilar cN1+
- Estadio III. Lesiones T3 y T4 independientemente del subtipo¹⁴
- Estadio I y II si:
 - * CMTN y HER+ con T \geq 2 según guía ESMO y NCCN**
 - * No resultado óptimo de la cirugía conservadora por la relación entre el tamaño de la mama y el tumor, la localización del tumor
- Contraindicación temporal a la cirugía: tromboembolismo, anticoagulación, stents recubiertos...

[fn] **Otras publicaciones defienden criterios más estrictos en estos subtipos, incluyendo tumores a partir de T1c¹⁵. Debe recogerse en el protocolo propio de cada hospital; en el nuestro se realiza neoadyuvancia en TN > 1cm, y Her2+> 1.5 cm.

Tabla 4. Tratamiento dirigido según el subtipo molecular.

Subtipo molecular	Tratamiento
Luminal A	Terapia endocrina (QT sólo en casos seleccionados)
Luminal B (Her2 negativo)	Terapia endocrina \pm QT
Luminal B (Her2 positivo)	Terapia endocrina +QT+ antiHER2
HER2+ (REneg)	QT + antiHER2
TN	QT

CONCLUSIONES

Esta distinción entre los patrones de expresión génica de los cánceres de mama, permite distinguir subclases tumorales con evoluciones clínicas diferentes. La biología molecular ha permitido establecer una clasificación más precisa del cáncer de mama que se correlaciona mejor con el riesgo de recaída de la enfermedad. Los mejores pronósticos están reservados para los grupos luminal A u B y los menos favorables para los grupos HER2 positivo y triple. Además, van a definir el tratamiento a seguir en cada uno de estos tumores.

BIBLIOGRAFÍA

- Red Española de Registros de Cáncer. [último acceso el 06/03/21]. Accesible en: <http://redecn.es/redecn.org/es/page3f38.html?id=21&title=estadisticas>.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752. doi: 10.1038/35021093
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221.
- Giuliano A, Edge S, Hortobagyi G. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2018; 25(7):1783-1785.
- Tan P, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox S, Lakhani S et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. 2020;77(2):181-185. doi: 10.1111/his.14091.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30(10):1674.
- Andrés R, Pajares I, Balmaña J, Llorc G, Ramón Y Cajal T, Chirivella I, et al. Association of BRCA1 germline mutations in young onset triple-negative breast cancer (TNBC) *Clin Transl Oncol*. 2014;16(3):280-284. doi: 10.1007/s12094-013-1070-9.
- Gianni L, Huang CS, Egle D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. *NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study*. *Cancer Res* 2019; 80S: SABCS #GS3-04.
- Garpis N, Damaskos C, Garpis A, Nikolettos K, Dimitroulis D, Diamantis E, et al. Molecular Classification and Future Therapeutic Challenges of Triple-negative Breast Cancer. *In Vivo*. 2020 Jul-Aug;34(4):1715-1727. doi: 10.21873/invivo.11965.
- Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21:1688.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2750-67. doi: 10.1172/JCI45014.

12. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368.
13. Woeste MR, Bhutiani N, Donaldson M, McMasters KM, Ajkay N. Evaluating the effect of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes after breast conserving surgery. *J Surg Oncol* 2021; 123:439.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19:27.
15. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30:1796.