

**CARCINOMA DE MAMA TRIPLE NEGATIVO
ACTUALIZACIÓN MORFOLÓGICA,
INMUNOLÓGICA Y GENÉTICA
REVISIÓN DE 5 AÑOS.**



Universidad Zaragoza

Autor: Arellano Álvarez, Álvaro

Tutor: Dr. Moros García, Manuel

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES TN.....	5
Fenotipo basal.....	5
Fenotipo mesenquimal.....	8
Fenotipo inmunomodulador.....	15
Fenotipo luminal con receptor de andrógenos.....	15
INFILTRADO LINFOIDE EN TUMORES TN.....	15
GENÉTICA.....	16
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIÓN.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21

ABSTRACT

Breast carcinoma is the most common invasive tumor in women and also the most frequent cause of cancer death among women in developed countries. 85% of breast cancer can be classified as invasive ductal carcinoma or invasive lobular carcinoma, leaving a 15% carcinomas of other fissions. Within this 15% there's the triple negative (TN) breast carcinomas, where no expression of estrogen, progesterone or HER-2 receptors can be found. These TN tumors can be classified given its immunohistochemistry or the genes it expresses, being a very heterogeneous group of neoplasias with very unpredictable clinical behaviour and poor prognosis with no effective treatments. Along this paper a systematic review of the TN breast carcinomas is made, regarding its molecular classification and genetic traits.

Key words: triple negative breast cancer, lymphocyte infiltration, immune response, low claudin, basal phenotype, metaplastic breast cancer, stem cell breast cancer, stem like breast cancer, BRCA

RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor invasivo más frecuente en mujeres, así como la causa más frecuente de muerte en las mujeres por cáncer en los países desarrollados. El 85% de los cánceres de mama se corresponden con el carcinoma ductal invasivo o el carcinoma lobular invasivo, siendo el 15% restante los otros tipos, entre los que encontramos los cánceres de mama triple negativos (TN), que son aquellos en los que no hay expresión de receptores estrogénicos, receptores de progesterona y HER-2. Los tumores TN se pueden clasificar en cuanto a sus características inmunohistoquímicas o en cuanto a los genes que expresen, siendo un grupo muy heterogéneo con neoplasias de comportamiento muy diverso y cuyo pronóstico es malo ya que no hay tratamientos realmente eficaces. En el siguiente trabajo se hace una revisión del cáncer de mama TN, atendiendo a su clasificación molecular y a sus características genéticas.

Palabras clave: cáncer mama triple negativo, infiltrado linfocitario, respuesta inmune, bajo claudinas, fenotipo basal, cáncer mama metaplásico, cáncer mama células madre, cáncer mama stem like, BRCA

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres independientemente de su lugar de procedencia, siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer de las mujeres en los países desarrollados. Es una entidad clínica muy heterogénea que se caracteriza por dividirse en muchos subtipos histológicos que tienen una gran variedad en cuanto a comportamiento biológico, pronóstico y marcadores biológicos. Un subtipo especial de cáncer de mama son los tumores triple negativos (TN), que son aquellos que tienen negatividad para receptores estrogénicos (ER), receptores de progesterona (PR) y no expresan/amplifican HER2, constituyendo dicho subtipo aproximadamente el 15% de los cánceres de mama. Los tumores TN son tumores que tienen especial predilección por mujeres premenopáusicas (especialmente antes de los 50 años), además de darse con mayor frecuencia en la raza africana/afroamericana y asiática^{1, 2}. Debido a la falta de receptores hormonales, los tumores TN tienen especialmente un mal pronóstico y una falta de tratamientos realmente eficaces; y es frecuente que asocien alteraciones genéticas (frecuentemente involucran alteraciones en los genes BRCA1 y BRCA2)³. Histológicamente, son tumores que presentan unas características especialmente agresivas tales como un elevado grado histopatológico, un gran pleomorfismo nuclear, ausencia de formación tubular y un elevado índice mitótico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica sobre el cáncer de mama triple negativo, abarcando desde su clasificación hasta su relación con la genética y la respuesta del sistema inmune hacia este tipo de cáncer.

Los artículos revisados han sido 28 (véase bibliografía, página 21), los cuales fueron publicados los últimos cinco años (2011-2015). La base de datos usada ha sido PubMed.

Libros consultados: WHO: classification of tumours of the breast, Rosen's Breast Pathology.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES TN

La siguiente clasificación de los cánceres de mama TN se hace en cuanto a sus características patológicas moleculares e inmunohistoquímicas. Estas características tienen una gran importancia puesto que pueden ser una diana terapéutica. En esta clasificación se encuentran los tumores de fenotipo basal, los carcinomas de fenotipo mesenquimal, las neoplasias de fenotipo inmunomodulador y los tumores con una gran expresión de receptores androgénicos.

- **FENOTIPO BASAL:** es el subtipo molecular más frecuente de los tumores TN (figura 1), definiéndose como aquel carcinoma que expresa citoqueratinas (CK) basales de elevado peso que pueden verse en las células del epitelio normal de la mama (CK5/6, CK14, CK17), marcadores mesenquimales (vimentina), y/o marcadores mioepiteliales, (CD117, E-Cadherina y/o EGFR)^{2,3}. La combinación ER⁻, PR⁻, HER2⁻, CK5/6⁺ y EGFR⁺ tiene una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100% en cuanto al diagnóstico de este subtipo de tumores⁴.

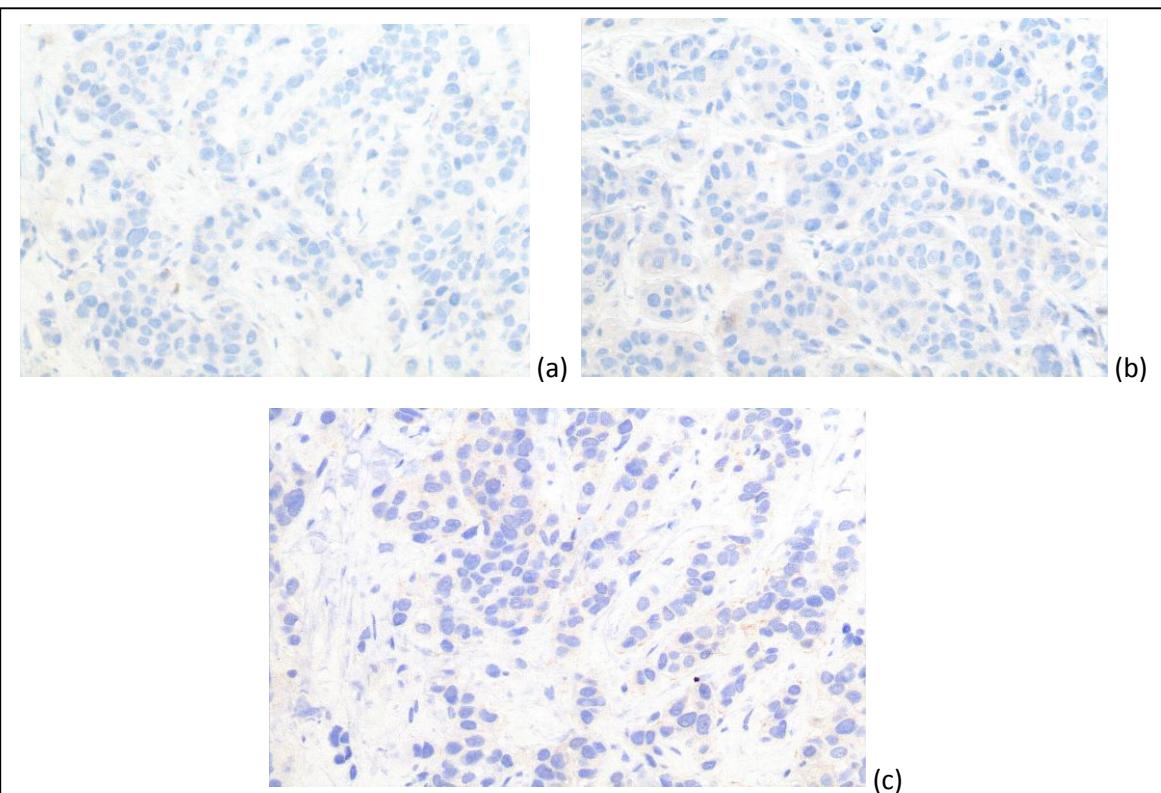


Figura 1: ER⁻ 20x (a), PR⁻ 20x (b), HER2⁻ 20x (c)

El fenotipo basal se puede subdividir atendiendo a la expresión de genes que se encuentre alterada:

- Fenotipo basal tipo 1: hay un aumento de la expresión de genes relacionados con el ciclo celular y con la replicación del DNA.
- Fenotipo basal tipo 2: hay un aumento de la expresión de genes que están involucrados en factores de señalización de crecimiento, tales como EGFR, NGF, MET, WNT o IGF1R.

Ambos subtipos muestran unos niveles elevados de Ki-67 (en torno al 70%)⁵, además de asociarse a mutaciones en los genes BRCA1, TP53, y las proteínas p16/retinoblastoma (dichas proteínas son proteínas supresoras de tumores, de tal manera que su alteración conllevaría una sobreexpresión oncocigenética). Por otra parte, los tumores que presentan este fenotipo raramente asocian mutaciones en BRCA2^{1, 2, 6, 7}.

Los subtipos histológicos más frecuentes dentro del fenotipo basal son:

- Carcinoma ductal infiltrante clásico (CDI): se corresponde con el 80% de los tumores que presentan fenotipo basal^{6, 8}.
 - Macroscopía: son tumores que no tienen características específicas, mostrando una gran variedad en cuanto a tamaño y márgenes. Al corte se muestran como lesiones grisáceas y/o amarillentas que pueden presentar zonas de necrosis y/o fibrosis, especialmente en el centro de la lesión.
 - Microscopía: son neoplasias que presentan una arquitectura sólida que se caracteriza por un gran pleomorfismo de las células tumorales con nucléolo prominente, cromatina vesicular y un variable número de mitosis (dichas mitosis frecuentemente son atípicas y se presentan agrupadas). Es frecuente la presencia de un infiltrado linfoide en el estroma tumoral y extensas áreas de necrosis, las cuales se deben a la rápida capacidad de proliferación del tumor en contraste con la capacidad de aporte sanguíneo. Destaca también la falta de formación de túbulos y la presencia de células apoptóticas (especialmente en la periferia de la zona necrótica)^{7, 8, 9} (figura 2).

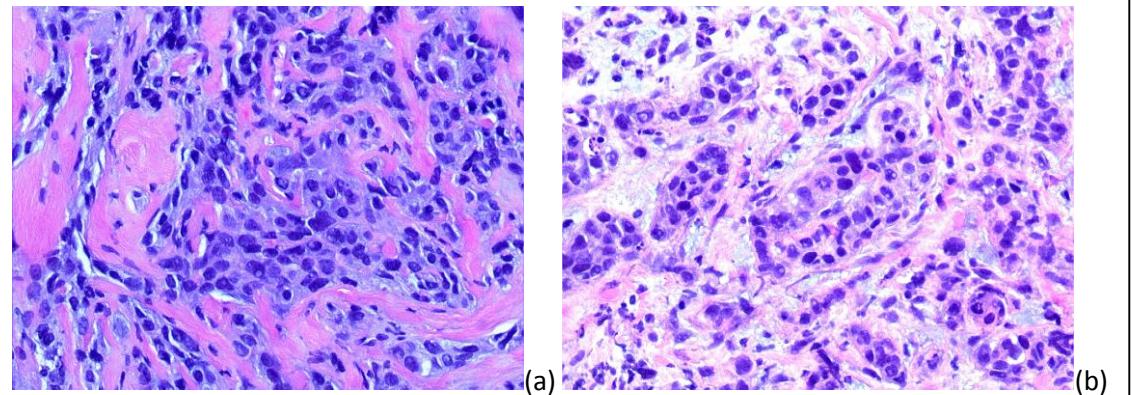


Figura 2: CDI H-E 20x (a), CDI H-E 20x (b)

Como se ha mencionado anteriormente, son tumores que expresan citoqueratinas basales de elevado peso molecular, además de poder expresar otros marcadores mioepiteliales y/o mesenquimales (figura 3).

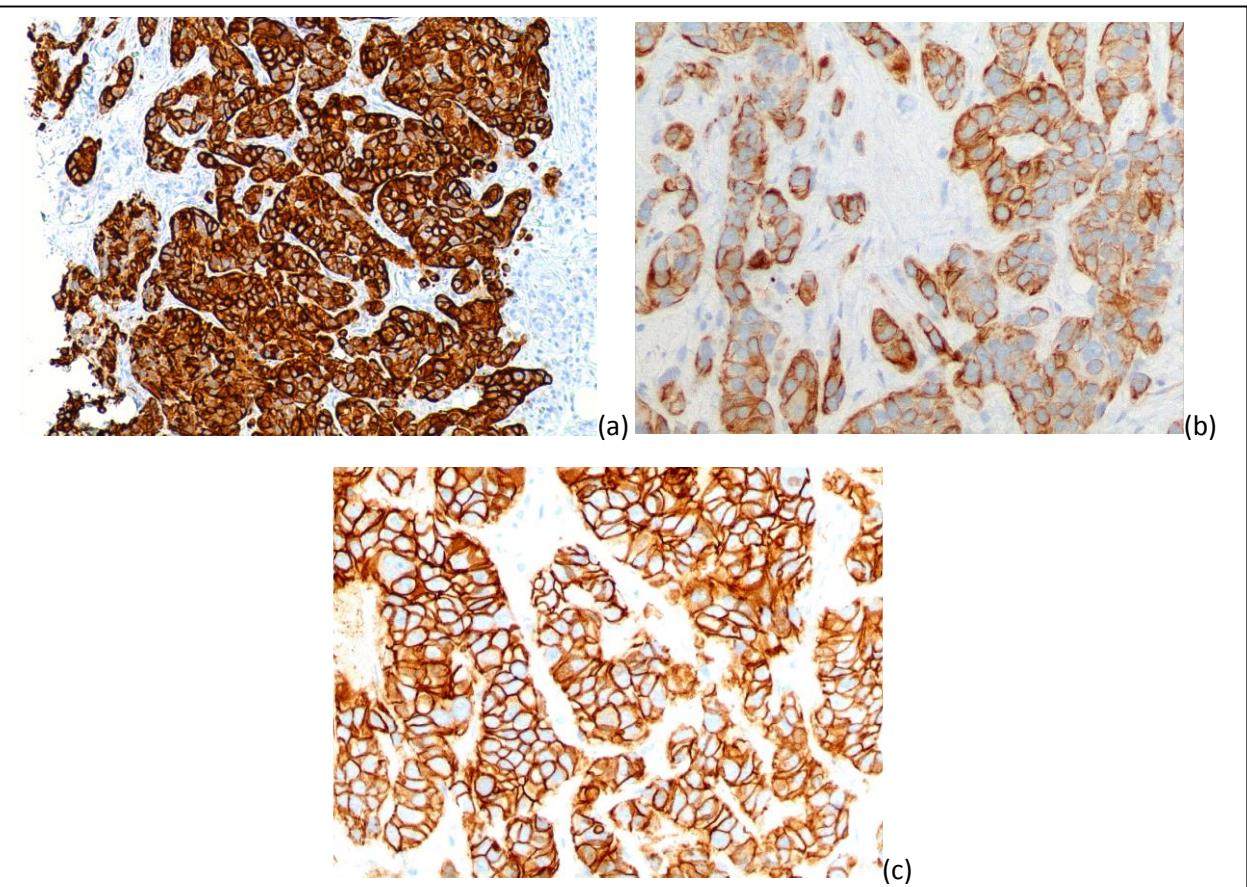


Figura 2: CK 17, 10x (a); CK 5/6, 10x (b); e-cadherina 20x (c)

- Carcinoma medular: segundo subtipo histológico en cuanto a frecuencia dentro de los tumores de fenotipo basal. Son tumores con una incidencia aproximadamente del 3% de los cánceres esporádicos de mama, aumentando dicha frecuencia hasta un 13% dentro de los tumores relacionados con mutaciones BRCA1.
 - Macroscopía: neoplasias de color grisáceo con focos amarillentos y zonas de necrosis y/o hemorragia. Son tumores bien circunscritos, lo que dificulta su diagnóstico ecográfico ya que pueden confundirse con lesiones benignas (fibroadenoma).
 - Microscopía: se caracterizan por la presencia de células anaplásicas y voluminosas con un núcleo prominente, un patrón sincitial, uno o varios macronucléolos, elevado índice mitótico y gran citoplasma eosinofílico. Hay un gran infiltrado linfocitario con escaso estroma fibroso y ausencia de diferenciación tubular y/o componente intraductal^{8, 10} (figura 4).

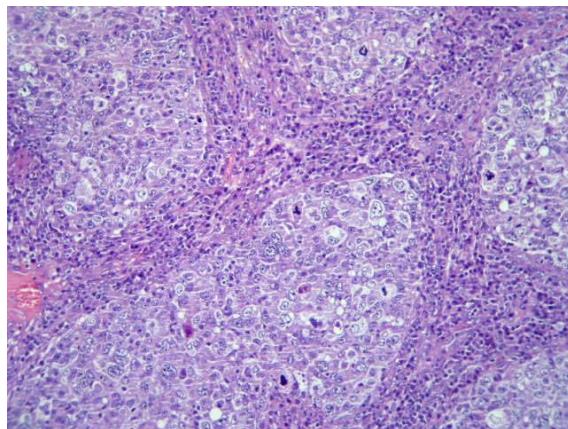


Figura 4: Carcinoma medular, H-E 20x

- **FENOTIPO MESENQUIMAL:** estos tumores presentan una mayor expresión de genes involucrados en la motilidad celular y las vías de diferenciación, así como una función aberrante en los genes involucrados en la transición epitelio-mesenquimal (EMT)⁵. Este subtipo de tumores TN engloba a su vez a los carcinomas metaplásicos, los carcinomas mesenquimales stem-like y los carcinomas con una pobre expresión de claudinas.
 - **Carcinomas metaplásicos:** suponen un 1% de los tumores de la mama, y se caracterizan por ser aquellas neoplasias malignas en las que coexisten un adenocarcinoma con otras estructuras tales como células escamosas, células condroides o células óseas. Este subtipo de tumores

es frecuente que aparezca de novo, aunque pueden desarrollarse a partir de una lesión previa. Es frecuente encontrar adyacente a la zona de metaplasia un carcinoma ductal infiltrante con un grado nuclear intermedio e incluso elevado (la presencia de un carcinoma ductal infiltrante apoya el diagnóstico de carcinoma metaplásico). La forma típica de presentación de este tipo de tumores es la presencia de una masa palpable de crecimiento rápido, la cual se puede movilizar a la exploración, e incluso puede estar ulcerada. Por otra parte, es menos frecuente la metástasis a ganglios linfáticos con respecto a otros subtipos, pero estos tumores suelen presentar un mayor tamaño. Es típico encontrar en este tipo de tumores un aumento en la expresión de Ki-67, EGFR y una mayor frecuencia de mutaciones de p53 (figura 5).

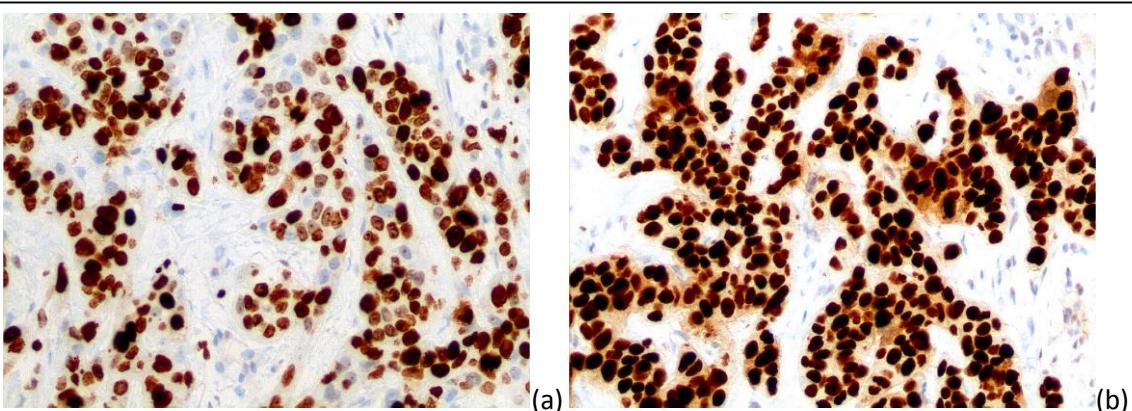


Figura 5: Ki67 20x (a), p53 20x (b)

Los tumores con fenotipo mesenquimal suelen presentar una estrecha relación con los tumores de fenotipo basal, ya que en ambos hay un aumento de expresión de marcadores de células basales y una elevación de los cocientes CD29/CD44 y CD44/CD24. Es frecuente que haya una coexpresión de marcadores epiteliales (CK, antígeno epitelial de membrana (EMA)), mioepiteliales (p63 y calponina) y mesenquimales (vimentina) en las células con fenotipo epitelial y/o mesenquimal en estos tumores. Que este subtipo de tumores presente ciertas características tales como un tamaño tumoral superior a 5cm, que haya metástasis ganglionares o que haya una expresión de Ki-67 superior al 14% es indicativo de mal pronóstico^{11, 12, 13}.

Estos carcinomas pueden dividirse en dos grandes grupos, que son los carcinomas con metaplasia homóloga y los carcinomas con metaplasia heteróloga.

- *Carcinomas con metaplasia homóloga*: dentro de este grupo se engloban cuatro subtipos, que son el carcinoma metaplásico escamoso de grado intermedio o elevado, el carcinoma metaplásico escamoso de bajo grado, el carcinoma metaplásico con componente pseudoangiomatoso/acantolítico y el carcinoma metaplásico adenoescamoso de alto grado (figura 6).

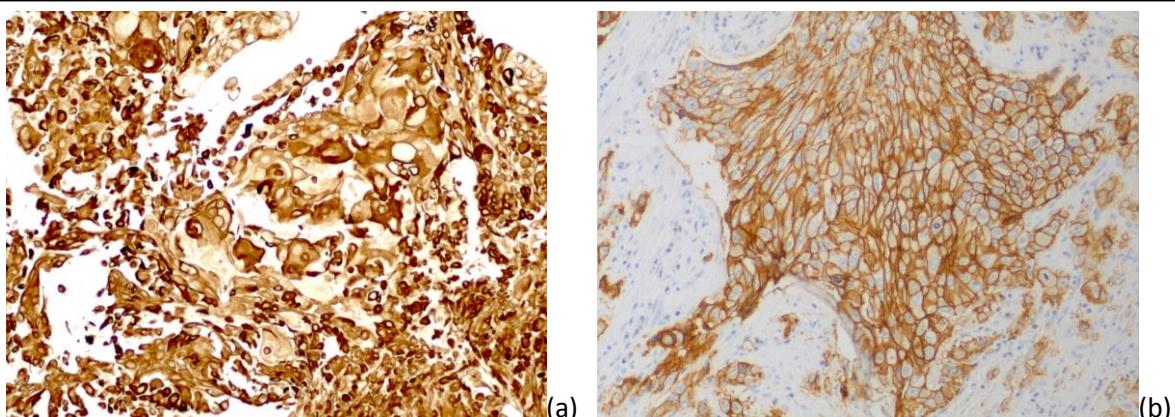


Figura 6: Carcinoma con metaplasia homóloga, CK 5/6⁺, 20x (a); Carcinoma con metaplasia homóloga, EGFR⁺, 20x (b)

- Carcinaoma metaplásico escamoso de grado intermedio o elevado: la formación tumoral es, en su mayoría o totalmente, un pseudosarcoma de células escamosas que recuerda a un fibrosarcoma. Debido al escaso componente epitelial su diagnóstico diferencial con otros tumores tales como el fibrosarcoma o el fibrohistiocitoma maligno es difícil. Es típico que este tumor crezca entre ductos y lobulillos.
 - Microscopía: grado histológico moderado/elevado con moderada/elevada atipia celular, numerosas mitosis, citoplasma eosinofílico, posible formación de perlas de queratina y extensas áreas de necrosis. En la periferia de la lesión tumoral se pueden encontrar áreas de adenocarcinoma ductal invasivo^{12, 14}.

- Carcinoma metaplásico escamoso de bajo grado: son tumores con una celularidad heterogénea, encontrando áreas de hipercelularidad e hipocelularidad yuxtapuestas con zonas de fibrosis que pueden incluso ser acelulares, especialmente en el centro de la lesión.
 - Microscopía: células atípicas con núcleo elongado e hiperchromasia. No obstante la atipia nuclear suele ser aislada y ser lesiones tumorales de bajo grado histológico. Bajo índice mitótico. Con frecuencia las células se presentan en cordones que pueden recordar a vasos sanguíneos¹⁴.
- Carcinoma metaplásico con componente pseudoangiomatoso/acantolítico: es una variante poco frecuente. El componente acantolítico se debe a una degeneración del componente epitelial del tumor, dando lugar a un complejo anastomótico de espacios pseudovasculares. Las células en este subtipo de tumor son positivas para CK, pero negativas para factor VIII y CD34¹⁴.
- Carcinoma metaplásico adenoescamoso de alto grado: forma de carcinoma metaplásico en la que encontramos zonas focales de metaplasia escamosa en algún carcinoma ductal invasivo¹⁴.
- *Carcinomas con metaplasia heteróloga:* son tumores en los que hay una diferenciación hacia elementos mesenquimales con fenotipo mesenquimal tales como cartílago o hueso. Pueden encontrarse también elementos rhabdomiosarcomatosos, liposarcomatosos y angiosarcomatosos. En estas neoplasias las zonas de metaplasia escamosa se entremezclan con elementos adenocarcinomatosos y heterólogos. Se subdividen a su vez en el carcinoma metaplásico con producción de matriz y el carcinoma metaplásico con células gigantes multinucleadas que recuerdan a osteoclastos.
 - Carcinoma metaplásico con producción de matriz: variante productora de matriz que está formada por un carcinoma con transición directa a estroma cartilaginoso

y/u óseo, sin zona escamosa u osteoclástica. La mayoría de tumores de este tipo están bien delimitados.

- Microscopia: tumor poco diferenciado, frecuentemente con células pequeñas y escasos focos de metaplasia escamosa o apocrina. Son tumores con un estroma positivo para la mucina, pero la formación condroide no contiene mucina intracelular. La matriz condroide contiene condroitin sulfato. Las células tumorales son positivas para CK, EMA y S-100 en las áreas de adenocarcinoma^{12, 14}.
- Carcinoma metaplásico con células gigantes multinucleadas que recuerdan a osteoclastos: tumores que frecuentemente presentan una metaplasia ósea o cartilaginosa. Suelen presentar un carcinoma ductal infiltrante adyacente. Aunque estos tumores presenten células gigantes multinucleadas, este hecho no es exclusivo de ellos ya que pueden estar presentes en la metaplasia maligna de células escamosas sin metaplasia condroide^{12, 14}.
- **Carcinomas Mesenchimal Stem-Like (MSL):** son tumores que involucran células que son capaces de renovarse indefinidamente. Escaso nivel de proliferación celular, poca producción de claudinas y un incremento de células madre. Se ha demostrado la presencia de marcadores típicos de células madre tales como la aldheído-deshidrogenasa 1 (ALDH-1), además de haber relacionado la presencia de estas células con un aumento en la expresión CD44+/CD24-¹⁴.
- **Carcinomas con baja expresión de claudinas:** Las claudinas son unas proteínas que forman parte de la unión intercelular, de tal manera que una alteración en la expresión de éstas podría degenerar en un proceso maligno. Se conocen 24 claudinas en el ser humano, y su falta de expresión es típica de algunos procesos neoplásicos⁴. Los tumores pobres en claudinas se caracteriza por una falta de expresión de proteínas de unión intercelulares tales como Claudina 3 o E-Cadherina, además de mostrar una baja expresión de marcadores luminales y una elevada expresión de marcadores mesenquimales como vimentina (figura 7).

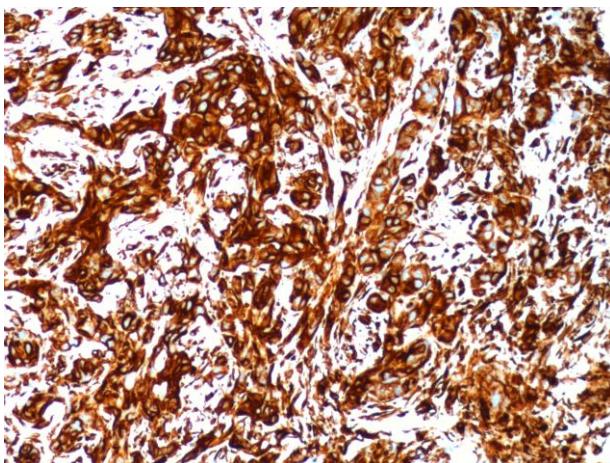


Figura 7: Vimentina, 10x

Los tumores pobres en Claudina se corresponden con aproximadamente el 12% del total de los cánceres de mama. Presentan frecuentemente un fenotipo basal, pero a pesar de ser similares a los tumores de fenotipo basal no muestran un aumento en la expresión de genes relacionados con la proliferación celular y suelen presentar un índice Ki-67 más bajo que los tumores basales^{15, 16}. Muestran características clinicopatológicas similares a tumores con fenotipo basal, tales como metaplasia, necrosis, bordes infiltrantes y componente sincitial y medular¹⁷. Son tumores que se caracterizan por una edad temprana de aparición, un elevado grado histológico, y que presentan con frecuencia afectación de los ganglios axilares (hasta un 31% de los tumores pobres en Claudina presenta afectación de los ganglios axilares) y un tamaño tumoral superior a los 2 centímetros (en hasta el 45% de las ocasiones los tumores son T2 o mayores)^{16, 17}. En la mayoría de los casos los tumores pobres en claudinas se presentan como un carcinoma ductal invasivo. La expresión de genes relacionados con la proliferación celular en estos tumores es menor que en los tumores de fenotipo basal, pero mayor que en otros subtipos como el luminal A. Los cánceres pobres en claudinas sobreexpresan, además, genes relacionados con los linfocitos T, los linfocitos B y los granulocitos¹⁶. Los tumores de este tipo son los que tienen menor expresión de genes que codifican moléculas de adhesión epitelial entre células (CDH1, Claudina 3, Claudina 4, Claudina 7 y ocludina); teniendo por el contrario el mayor nivel de expresión de vimentina (son tumores en los que hay un aumento en la expresión de

genes relacionados con la matriz extracelular). También hay una disminución en la expresión de marcadores luminales de superficie celular como CD24, mientras que otros marcadores como CD44 están elevados (esto hace que los tumores pobres en claudinas presenten un fenotipo CD44⁺/CD24^{-/bajo}, lo que es característico de tumores con un componente de células madre, presentando dicho componente en hasta un 96% de los casos). Los tumores pobres en claudinas son tumores en los que hay una gran expresión de genes relacionados con la EMT (hay un enriquecimiento de marcadores relacionados con ésta). Se ha descrito también una falta de expresión del P53 asociada a este tipo de tumores^{15, 16}. Las células de los tumores pobres en claudinas tienen características endoteliales, existiendo similitudes entre las células de estos tumores y las endoteliales tanto a nivel morfológico como genómico. Dichos tumores sobreexpresan genes relacionados con la angiogénesis, especialmente genes relacionados con la proliferación vascular y VEGF/hipoxia, siendo el subtipo de tumores que más expresión de genes relacionados con la vascularización tienen. Los tumores que no expresan receptores estrogénicos son los que más comúnmente metastatizan al cerebro y al pulmón, lo que se debe a que en este tipo de tumores (especialmente los basales y los pobres en claudinas) hay un aumento en la expresión de VEGF-C, el cual es un factor embrionario que está implicado en una gran linfangiogénesis, lo que se traduce en una gran densidad vascular y linfática que implica un peor pronóstico y una mayor velocidad de diseminación tumoral. Además de dicha diseminación linfática y hemática, en estos tumores hay una extravasación de células tumorales y una difusión de la sangre al espacio celular debido a que la debilidad de los vasos hace que haya una mayor permeabilidad (esta debilidad favorecería la extensión local de la lesión)^{15, 18, 19}. El pronóstico de los tumores pobres en claudinas es un pronóstico pobre, ya que tienen un mayor índice de recurrencia que otros subtipos de tumores ricos en claudinas. De hecho, los tumores pobres en claudinas muestran una disminución de la respuesta a la quimioterapia con antraciclinas/taxanos comparados con otros subtipos como el basal. No obstante, la expresión de claudinas no puede considerarse de manera independiente como un predictor de supervivencia^{15, 17}.

- **FENOTIPO INMUNOMODULADOR:** este subtipo de tumores TN presenta un aumento en la expresión de genes involucrados en la inmunidad celular⁵.
- **FENOTIPO LUMINAL CON RECEPTORES ANDROGÉNICOS:** estos tumores se corresponden con un subtipo apocrino con una gran cantidad de receptores para andrógenos y expresión de citoqueratinas luminales. Hay una afectación de genes relacionados con los receptores androgénicos⁵.

INFILTRADO LINFOIDE EN LOS TUMORES TN

Los tumores TN suelen presentar un infiltrado linfoide intratumoral, el cual tiene importancia de cara al pronóstico. Dicho infiltrado puede ser tanto de linfocitos T CD4⁺ como CD8⁺. Si el infiltrado tiene un gran componente de linfocitos T CD8⁺ (respuesta Th-1 citotóxica, son los que llevan a cabo una acción antitumoral) se relaciona con una mejoría en cuanto a la supervivencia de la paciente. Si, por el contrario, el infiltrado tiene predominio de linfocitos T CD4⁺ (respuesta Th-2), esto puede favorecer la aparición de metástasis ya que activarían la vía de señalización EGFR. Los receptores para linfocitos T (TCR) están localizados en distintos lugares dependiendo del subtipo histológico en el que se produzca, de tal manera que en el carcinoma ductal invasivo los TCR se localizan especialmente en el estroma, mientras que en el carcinoma medular los TCR se encuentran sobre todo en el parénquima tumoral y en los márgenes de la lesión (figura 8).

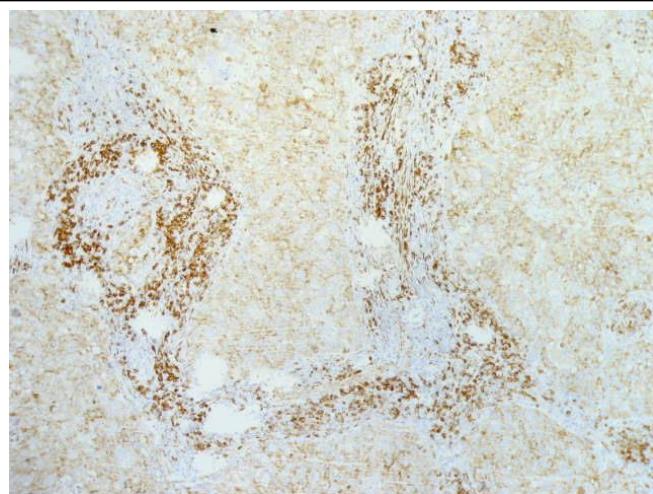


Figura 8: infiltrado linfoide en carcinoma medular, 20x

El infiltrado de linfocitos en la lesión tumoral es un mecanismo de defensa para intentar controlarlo, es por ello por lo que dicha respuesta se considera como un factor independiente en cuanto a la supervivencia y el pronóstico de la paciente. No obstante,

y a pesar de haber una evidencia sólida en otros tipos de tumores (por ejemplo, el cáncer de colon o el cáncer de ovario), en el caso del cáncer de mama hay discrepancias en cuanto a si el infiltrado inmune del tumor conlleva una mayor supervivencia. A pesar de que en el cáncer de mama existen diferencias en cuanto a si conlleva una mayor supervivencia o no el hecho de que haya un infiltrado inmune, sí que se ha demostrado que en los tumores TN dicha reacción implica un mejor pronóstico (es el único subtipo de cáncer de mama en el que se ha demostrado una estrecha relación entre el infiltrado de linfocitos en la lesión tumoral y el pronóstico). Si los tumores, además, tienen un fenotipo intrínsecamente basal (son tumores más inmunogénicos en cuanto a la cantidad de linfocitos T CD8⁺ presentes en la lesión), esto se relaciona con un mejor pronóstico. No obstante aquellos tumores basales que sobreexpresan EGFR y tienen poca respuesta inmune Th-1 conllevan un peor pronóstico que aquellos tumores basales en los que predomine una respuesta inmune mediada por linfocitos T CD8⁺ (estos producirían INF-gamma, el cual interaccionaría con los antígenos tumorales y produciría una lisis tumoral, una quimiotaxis de macrófagos o sendas respuestas).

Esta respuesta inmune está influenciada por varios factores, tales como la edad de la mujer (cuanto más joven sea, mayor será el infiltrado), el grado histológico (a mayor grado histológico mayor infiltrado) y con el subtipo histológico (el subtipo medular tiene una mayor respuesta de este tipo). Dichas características son típicas de los tumores TN, habiéndose visto un aumento significativo de la supervivencia en aquellos tumores ER- que presentan un infiltrado de linfocitos^{20, 21, 22, 23, 24, 25}.

CANCER DE MAMA TN: GENÉTICA

El cáncer de mama es un tipo de cáncer influenciado por numerosos factores, entre los cuales tiene un lugar destacado la genética. Se han relacionado diversos genes con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida, tanto en mujeres como en hombres, siendo los genes BRCA1, BRCA2 y TP53 los más importantes desde el punto de vista clínico²⁶.

Dichos genes son genes relacionados con la producción de proteínas supresoras de tumores (dichas proteínas se encargan de reparar y estabilizar el DNA dañado, y el hecho de que se produzcan mutaciones conlleva una inestabilidad que favorece la aparición del cáncer). El hecho de que se produzcan mutaciones en dichos genes condiciona una función aberrante de las proteínas supresoras, con lo cual hay un aumento en el riesgo de padecer tanto cáncer de mama como otros tumores relacionados con estos genes. Las mutaciones producidas en los genes BRCA tienen

diferencias geográficas y raciales, siendo más común que se produzcan en la población afroamericana que en la población occidental.

Los tumores producidos por la mutación de estos genes tienden a aparecer a una edad más temprana que los tumores esporádicos, especialmente en mujeres premenopáusicas, característica que comparten con los tumores TN (destacar que una gran parte de los tumores debidos a mutaciones germinales de BRCA son tumores TN). En las mujeres que presentan este tipo de tumores suele haber historia familiar de cáncer. Otra característica de los tumores debidos a estas mutaciones es que muestran un grado histológico mayor que los tumores esporádicos²⁷.

- Gen BRCA1: está localizado en el cromosoma 17 (17q21). Este gen contiene 23 exones codificantes (81Kb). La región del genoma que comprende BRCA1 tiene una infrecuente alta densidad de Alu DNA repetitivo (41.5%), pero una relativa baja densidad de otras secuencias repetitivas (4.8%). Dichas características se ha propuesto que estén relacionadas con el aumento de riesgo de padecer cáncer de mama familiar.
 - Proteína BRCA1: no comparte secuencias homólogas con ninguna proteína, pero se conocen varios dominios estructurales. Uno de ellos, situado en la zona N-terminal, media la interacción con BARD1, que confiere una actividad E3-ubiquitin-ligasa al complejo. Aunque la localización de la señalización nuclear esté codificada por el exón 11, el gen BRCA1 contiene dos copias de una secuencia de aproximadamente 95 aminoácidos residuales que están organizados como un tandem repetitivo en el extremo C-Terminal. Dicho dominio se puede encontrar en una gran familia de proteínas no ortólogas que están involucradas sobre todo en el mantenimiento del ciclo celular en relación con el daño del DNA.

Las mutaciones producidas en BRCA1 se han relacionado con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama y cáncer de ovario (en menor grado se ha descrito un aumento en el riesgo de cáncer de colon, cérvix, útero, próstata y páncreas). De acuerdo con estos hallazgos, se ha visto que la expresión de BRCA1 se da en diversos tejidos a nivel mRNA, y dicha expresión depende en gran medida del ciclo celular (sobre todo en la frontera de las fases G1/S). No obstante no solo mutaciones, sino también una metilación que lleve a la inactivación del gen promotor (hallazgo encontrado en el 20-60% de los tumores TN esporádicos) se relaciona con la aparición de este tipo de tumores (fenotipo BRCA1-like)^{28, 29}.

Los tumores con poca expresión BRCA1 proliferan con mayor rapidez in situ (esta característica podría deberse a una adquisición de células madre, asociada a una migración y una invasión del epitelio de características de EMT).

Los tumores asociados a mutaciones de BRCA1 muestran con frecuencia un fenotipo basal en el que expresan especialmente EGFR, y aproximadamente uno de cada cinco tumores relacionados con este gen es ER⁻ (son ER⁻ con mayor frecuencia que los tumores BRCA2), PR⁻ y expresa receptores androgénicos (AR). Una sobreexpresión de AR está relacionada con una mayor supervivencia^{30, 31}. Son tumores que se suelen asociar a mutaciones en TP53 (aproximadamente en el 90% de los casos. Dicha característica no es típica de los tumores asociados a mutaciones BRCA2).

Un producto del locus de BRCA1, BRCA1-IRIS, comparte 1365 residuos con el gen supresor, y es un oncogen genuino de cáncer de mama y ovario. La sobreexpresión de BRCA1-IRIS produce un aumento tanto en la replicación como en la proliferación celular por medio de un aumento en la expresión de Ciclina D1. Dicho oncogen produciría, además, un aumento en la resistencia a la apoptosis de las células epiteliales inactivando p53 y/o activando AKT/survivina. La sobreexpresión de BRCA1-IRIS podría desencadenar la aparición de EMT y condicionar una mayor agresividad de las células. Es por esto que niveles elevados de expresión de BRCA1-IRIS conllevan un mal pronóstico³².

La presencia de un tumor asociado a mutaciones de BRCA1 conlleva un mayor riesgo de desarrollar un carcinoma contralateral.

- Características histológicas: los tumores asociados a mutaciones en BRCA1 presentan con mayor frecuencia que otros cánceres de mama hereditarios componente medular (13% de los casos de BRCA1). Son tumores que suelen presentar márgenes bien definidos, infiltrado linfoide, elevado índice mitótico, aumento de formación tubular, elevado grado histológico. Suelen presentar, además, un mayor N en el estadiaje pTNM al diagnóstico²⁸.
Estos tumores suelen mostrar un fenotipo basal, con expresión de marcadores basales/mioepiteliales tales como CK 5/6, CK 14, actina del músculo liso (SMA), EGFR, P-cadherina; además de ser frecuentemente tumores TN^{33, 34}.
- Gen BRCA2: está localizado en el cromosoma 13 (13q13.1). Está compuesto por 27 exones codificantes (84Kb). El mRNA de BRCA2 comprende 10930 pb en cuanto a longitud, y codifica una proteína de 3418 aminoácidos. Las proteínas

codificadas por este gen no tienen una secuencia homóloga con ninguna otra proteína. Mutaciones en este gen se asocian a tumores de mama y ovario, aunque con menos frecuencia que las mutaciones de BRCA1. En menor grado las mutaciones en BRCA2 también llevan un aumento de riesgo para cáncer de próstata, páncreas y estómago.

Una gran variedad de tejidos expresa BRCA2 a nivel mRNA, siendo los tejidos con mayor expresión la mama y el timo, seguidos de pulmón, ovario y bazo.

Al igual que BRCA1, muestra una sobreexpresión en células rápidamente proliferativas, teniendo como pico de expresión la fase G1/S del ciclo celular.

- Características histológicas: no presentan características morfológicas típicas. Suelen presentar márgenes infiltrados, falta/ausencia de formación tubular, elevado índice mitótico y un elevado grado histológico. Son tumores que presentan características similares a los casos esporádicos^{31, 34}.

DISCUSIÓN

La categoría de cáncer de mama TN se puede ver como una entidad heterogénea que engloba a su vez varios subtipos de tumores en los que hay una falta de expresión de receptores hormonales (ER⁻, PR⁻) y HER2 (HER2⁻). Además de la falta de receptores hormonales, estos tumores se clasifican atendiendo a sus características histológicas y moleculares, de tal manera que se pueden ver tumores que expresen marcadores típicamente basales (tumores de fenotipo basal, los más comunes dentro del cáncer de mama TN), marcadores epiteliales (típico del subtipo mesenquimal, sobreexpresando marcadores como la vimentina), o puede haber un aumento de la expresión de genes relacionados con la inmunidad o de receptores androgénicos.

Estas características moleculares son potenciales dianas terapéuticas que además condicionan qué tipo de quimioterapia podría llevar la paciente. Es decir, que a pesar de estar todos estos tumores englobados en los cánceres TN, la vía de afectación de un subtipo condiciona un tratamiento diferente a otro tumor TN que tenga afectada otra vía, de tal manera que los tumores con fenotipo basal se beneficiarían de una terapia con taxanos mientras que otros como el fenotipo mesenquimal se beneficiarían más de una terapia con inhibidores del mTOR.

El comportamiento biológico de estos tumores también varía dependiendo tanto de sus características histológicas como moleculares, poniendo en evidencia lo heterogéneo que es este tipo de cáncer (hay subtipos que se caracterizan por presentar un tamaño tumoral mayor pero tener con menor frecuencia ganglios afectos en el momento del

diagnóstico, como es el caso de los tumores metaplásicos, y otros subtipos como los tumores con poca expresión de claudinas se caracterizan por producir metástasis más rápidamente).

Por otra parte, son tumores en los que la genética tiene especial peso ya que están estrechamente relacionados con una alteración en la regulación de diversos genes, especialmente BRCA1, BRCA2 y TP53. Estos genes codifican proteínas supresoras de tumores, de tal manera que una alteración de éstos produciría una pérdida de la función supresora y una mayor probabilidad de que se produzcan tumores (no solo de mama, ya que estos genes están relacionados con otro tipo de tumores como el de ovario). De los ya mencionados, el gen que mayor relación tiene con los tumores TN es el BRCA1, encontrándose alterado en un 20-60% de los casos (no solo mutaciones, sino que también una hipermetilación de la región promotora supone una alteración que conlleva mayor riesgo de padecer cáncer de mama TN).

Los tumores TN son neoplasias especialmente agresivas, apareciendo a una edad más temprana y presentando características tales como un mayor grado histológico, un elevado índice de proliferación o la presencia de mitosis atípicas. No obstante, los tumores TN presentan con frecuencia una respuesta inmune ante la lesión a modo de mecanismo de defensa, normalmente formada por linfocitos T CD8⁺ (función antitumoral), que implica mejor pronóstico (la presencia de CD4⁺ conlleva un peor pronóstico).

CONCLUSIÓN

El cáncer de mama TN es una entidad heterogénea y con una gran variedad de comportamientos biológicos que tiene un gran componente genético, especialmente relacionado con los genes BRCA, encargados de codificar proteínas supresoras. Son tumores que tienen características histológicas que les confiere un mal pronóstico, además de ser un tipo de cáncer que aparece sobre todo en mujeres jóvenes y tiene especial predilección por la población africana/afroamericana. A pesar de tener tantos factores de mal pronóstico, son tumores que asocian generalmente un gran infiltrado linfoide en la lesión, algo que mejora el pronóstico de éstos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hashmi AA, Edhi MM, Naqvi H, Faridi N, Khurshid A, Khan M: Clinicopathologic features of triple negative breast cancers: an experience from Pakistan. Diagn Pathol. 2014 Feb 28;9:43. doi: 10.1186/1746-1596-9-43
2. Elsayaf Z, Sinn HP: Triple-Negative Breast Cancer: Clinical and Histological Correlations. Breast Care (Basel). 2011;6(4):273-278.
3. Hoda, SA. Precarcinomatous Breast Disease: Epidemiologic, Pathologic, and Clinical Considerations. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP editores. Rosen's Breast Pathology. 4^a edición. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2014. p 309-330
4. Hoda, SA. Invasive Ductal Carcinoma: Assessment of Prognosis with Morphologic and biologic Markers. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP editores. Rosen's Breast Pathology. 4^a edición. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2014. p 413-467
5. Wu Y, Sahin AA. Molecular Classification and Testing of Breast Carcinoma. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. 4^a edición. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2014. p 1337-1348
6. Cakir A, Gonul II, Uluoglu O: A comprehensive morphological study for basal-like breast carcinomas with comparison to nonbasal-like carcinomas. Diagn Pathol. 2012 Oct 20;7:145. doi: 10.1186/1746-1596-7-145
7. Gazinska P, Grigoriadis A, Brown JP, Millis RR, Mera A, Gillett CE, Holmberg LH, Tutt AN, Pinder SE: Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles. Mod Pathol. 2013 Jul;26(7):955-66. doi: 10.1038/modpathol.2012.244.
8. Comănescu M, Potecă A, Cocosila C, Potecă T: The many faces of triple negative breast cancer. Chirurgia (Bucur). 2014 Jul-Aug;109(4):471-9. Erratum in: Chirurgia (Bucur). 2014 Sep-Oct;109(5):711
9. Ellis IO, Collins L, Ichihara S, MacGrogan G. Invasive carcinoma of no special type. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ editores. WHO classification of tumours of the breast. 4^a edición. Lyon: WHO; 2012. p 34-38.
10. Gordillo B, Arrieche G, Pérez Y, Barrientos V, Acosta R, Medina M: Carcinoma medular de la mama, comportamiento clínico terapéutico. Rev Venez Oncol 2010; 22(4): 232-236

11. Altaf FJ, Mokhtar GA, Emam E, Bokhary RY, Mahfouz NB, Al Amoudi S, Al-Gaithy ZK: Metaplastic carcinoma of the breast: an immunohistochemical study. Diagn Pathol. 2014 Jul 16;9:139. doi: 10.1186/1746-1596-9-139
12. Schwartz TL, Mogal H, Papageorgiou C, Veerapong J, Hsueh EC: Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. Exp Hematol Oncol. 2013 Nov 14;2(1):31. doi: 10.1186/2162-3619-2-31
13. Song Y, Liu X, Zhang G, Song H, Ren Y, He X, Wang Y, Zhang J, Zhang Y, Sun S, Liang X, Sun Q, Pang D: Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. World J Surg Oncol. 2013 Jun 6;11:129. doi: 10.1186/1477-7819-11-129
14. Brogi E. Carcinoma with metaplasia and low-grade adenosquamous carcinoma. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP editores. Rosen's Breast Pathology. 4^a edición. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2014. p 547-598.
15. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, He X, Perou CM: Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. Breast Cancer Res. 2010;12(5):R68. doi: 10.1186/bcr2635.
16. Sabatier R, Finetti P, Guille A, Adelaide J, Chaffanet M, Viens P, Birnbaum D, Bertucci F: Claudin-Low breast cancers: clinical, pathological, molecular and prognostic characterization. Mol Cancer. 2014 Oct 2;13:228. doi: 10.1186/1476-4598-13-228
17. Lu S, Singh K, Mangray S, Tavares R, Noble L, Resnick MB, Yakirevich E: Claudin expression in high grade invasive ductal carcinoma of the breast: correlation with the molecular subtype. Mod Pathol. 2013 Apr;26(4):485-95. doi: 10.1038/modpathol.2012.187.
18. Harrell JC, Pfefferle AD, Zalles N, Prat A, Fan C, Khramtsov A, Olopade OI, Troester MA, Dudley AC, Perou CM: Endothelial-like properties of claudin-low breast cancer cells promote tumor vascular permeability and metastasis. Clin Exp Metastasis. 2014 Jan;31(1):33-45. doi: 10.1007/s10585-013-9607-4.
19. Wang CA, Harrell JC, Iwanaga R, Jedlicka P, Ford HL: Vascular endothelial growth factor C promotes breast cancer progression via a novel antioxidant mechanism that involves regulation of superoxide dismutase 3. Breast Cancer Res. 2014 Oct 30;16(5):462. doi: 10.1186/s13058-014-0462-2
20. Hidalgo JV, Bronsert P, Orlowska-Volk M, Díaz LB, Stickeler E, Werner M, Schmitt-Graeff A, Kayser G, Malkovsky M, Fisch P: Histological Analysis of γδ

- T_Lymphocytes_Infiltrating_Human_Triple-Negative_Breast_Carcinomas. Front Immunol. 2014 Dec 10;5:632. doi: 10.3389/fimmu.2014.00632.
21. Liu S, Lachapelle J, Leung S, Gao D, Foulkes WD, Nielsen TO: CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. Breast Cancer Res. 2012 Mar 15;14(2):R48.
 22. Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K: The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Dec 12;9(12):e115103. doi: 10.1371/journal.pone.0115103.
 23. Chen Z, Chen X, Zhou E, Chen G, Qian K, Wu X, Miao X, Tang Z: Intratumoral CD8⁺ cytotoxic lymphocyte is a favorable prognostic marker in node-negative breast cancer. PLoS One. 2014 Apr 17;9(4):e95475. doi: 10.1371/journal.pone.0095475.
 24. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V, Ficarra G, Mathieu MC, Delaloge S, Curigliano G, Andre F: Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. Ann Oncol. 2014 Mar;25(3):611-8. doi: 10.1093/annonc/mdt556.
 25. West NR, Milne K, Truong PT, Macpherson N, Nelson BH, Watson PH: Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. Breast Cancer Res. 2011;13(6):R126. doi: 10.1186/bcr3072.
 26. Easton D, Devilee P, Ghenevix-Trench G: Inherited syndromes associated with an increased risk of breast cancer: Introduction. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ editores. WHO classification of tumours of the breast. 4^a edición. Lyon: WHO; 2012. p 174-175.
 27. Li YT, Ni D, Yang L, Zhao Q, Ou JH: The prevalence of BRCA1/2 mutations of triple-negative breast cancer patients in Xinjiang multiple ethnic region of China. Eur J Med Res. 2014 Jun 25;19:35. doi: 10.1186/2047-783X-19-35
 28. Schouten PC, Marmé F, Aulmann S, Sinn HP, van Essen HF, Ylstra B, Hauptmann M, Schneeweiss A, Linn SC: Breast Cancers with a BRCA1-like DNA copy number profile recur less often than expected after high-dose alkylating chemotherapy. Clin Cancer Res. 2015 Feb 15;21(4):763-70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1894.
 29. Sharma P, Stecklein SR, Kimler BF, Sethi G, Petroff BK, Phillips TA, Tawfik OW, Godwin AK, Jensen RA: The prognostic value of BRCA1 promoter

- methylation in early stage triple negative breast cancer. *J Cancer Ther Res.* 2014 Mar 19;3(2):1-11
30. **Zhang L, Fang C, Xu X, Li A, Cai Q, Long X:** Androgen receptor, EGFR, and BRCA1 as biomarkers in Triple-Negative breast cancer: a Meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:357485. doi: 10.1155/2015/357485.
31. **Vollebergh MA, Lips EH, Nederlof PM, Wessels LF, Wesseling J, Vd Vijver MJ, de Vries EG, van Tinteren H, Jonkers J, Hauptmann M, Rodenhuis S, Linn SC:** genomic patterns resembling BRCA1- and BRCA2-mutated breast cancers predict benefit of intensified carboplatin-based chemotherapy. *Breast Cancer Res.* 2014 May 15;16(3):R47. doi: 10.1186/bcr3655.
32. **Blanchard Z, Paul BT, Craft B, ElShamy WM:** BRCA1-IRIS inactivation overcomes paclitaxel resistance in triple negative breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2015 Jan 13;17(1):5. doi: 10.1186/s13058-014-0512-9.
33. **Nhukeaw T, Temboot P, Hansognern K, Ratanaphan A:** cellular responses of BRCA1-defective and triple-negative breast cancer cells and in vitro BRCA1 interactions induced by metallo-intercalator ruthenium(II) complexes containing chloro-substituted phenylazopyridine. *BMC Cancer.* 2014 Feb 7;14:73. doi: 10.1186/1471-2407-14-73.
34. **Goldgar D, Devilee P:** BRCA1 and BRCA2 syndromes. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ editores. WHO classification of tumours of the breast. 4^a edición. Lyon: WHO; 2012. p 176-182