

Bases moleculares del cáncer de mama

Molecular basis of breast cancer

Marcia Alexandra Silva Mata^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9462-9605>

Lida Estefanía Guillén Miranda¹ <https://orcid.org/0000-0002-3052-5655>

Alex Gabriel Lara Jácome¹ <https://orcid.org/0000-0001-8283-3265>

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes. Ambato, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. ua.marciasilva@uniandes.edu.ec

RESUMEN

El carcinoma ductal invasivo abreviado como IDC por sus siglas en inglés es el subtipo histológico más común de cáncer de mama maligno y representa del 70 al 80% de todas las neoplasias malignas invasivas de mama. IDC demuestra una gran heterogeneidad en las características clínicas e histopatológicas, pronósticos, estrategias de tratamiento, expresiones genéticas y perfiles proteómicos.

La genómica actual se ha incluido en la medicina de diagnóstico como genómica clínica, que ofrece información importante sobre los impulsores genómicos del desarrollo y progresión del cáncer. Es importante destacar que la genómica puede aplicarse incluso al tratamiento del cáncer de mama, empezando por la identificación

de mutaciones en un panel de genes candidatos, pero centrándose en la complejidad molecular individual y la intraheterogeneidad de los tumores de mama.

Palabras clave: carcinoma, mama, TP53, genes, ductal infiltrante, lobulillar

ABSTRACT

Invasive ductal carcinoma (IDC) is the most common histological subtype of malignant breast cancer, accounting for 70–80% of all invasive breast malignancies. IDC demonstrates great heterogeneity in clinical and histopathological features, prognoses, treatment strategies, gene expressions, and proteomic profiles.

Current genomics has been subsumed into diagnostic medicine as clinical genomics, which provides important insights into the genomic drivers of cancer development and progression. Importantly, genomics can even be applied to breast cancer treatment, starting with the identification of mutations in a panel of candidate genes, but focusing on the individual molecular complexity and intraheterogeneity of breast tumors.

Keywords: carcinoma, breast, TP53, genes, infiltrating ductal, lobular

Recibido: 27/03/2025

Aprobado: 05/05/2025

Introducción

A nivel mundial, el carcinoma ductal invasivo (CDI) seguido del carcinoma lobulillar invasivo (CLI) son los principales tipos histológicos de cáncer de mama invasivo (CMI) entre mujeres de diferentes razas.^(1,2)

En Ecuador el riesgo de desarrollar esta neoplasia es de 38,2 casos por 100000 mujeres, el riesgo de morir por esta causa es de 10,9 casos por 100000 mujeres.

El CID, también llamado carcinoma ductal infiltrante, es el subtipo histológico más común de cáncer de mama, con una incidencia de aproximadamente el 80% de todos los carcinomas de mama diagnosticados en mujeres de cualquier edad ^(3,4), y el 85% de todos los cánceres de mama masculinos ⁽⁵⁾. Los CID podrían considerarse como un grupo de tumores que demuestran una gran heterogeneidad en las características clínicas, el manejo del tratamiento, los pronósticos, así como en la expresión genética y morfología intratumoral y espectro biomolecular.

En Israel, los proveedores de salud generalmente recomiendan la mamografía cada dos años a partir de los 50 años para las mujeres, excepto para aquellas m u j e r e s con antecedentes familiares de cáncer relevante o portadoras de variantes patogénicas en genes asociados al cáncer de mama ⁽⁶⁾, a quienes se les recomienda comenzar antes y realizar pruebas de detección con mayor frecuencia. Las directrices para la detección precoz del cáncer de mama en Brasil recomiendan tres estrategias para el diagnóstico precoz: una estrategia de sensibilización, un protocolo de derivación prioritaria de casos con signos y síntomas sospechosos y la confirmación diagnóstica en un solo servicio ⁽⁷⁾.

En nuestro país el enfoque es el mismo priorizando la mamografía desde los 50 a los 69 años, cada dos años.

Una vez diagnosticada esta neoplasia, actualmente se considera que el análisis de los perfiles de expresión genética constituye la mejor forma de clasificarlos, establecer pronóstico y tratamiento.

Etología

Alteraciones moleculares

Desde el descubrimiento de los genes de predisposición al cáncer de mama de alto riesgo BRCA1 y BRCA2. Se han realizado grandes esfuerzos para identificar genes adicionales de predisposición al cáncer de mama. Se han propuesto muchos genes candidatos, pero los estudios de replicación han sido confirmatorios sólo para unos pocos de ellos. Recientemente, se llevaron a cabo dos grandes estudios de casos y controles en los que se probaron varios genes de predisposición al cáncer de mama establecidos y candidatos. El estudio BRIDGES del Consorcio de la Asociación de Cáncer de Mama (BCAC) probó 34 genes en 60.466 mujeres con cáncer de mama y 53.461 controles. En el segundo estudio, se probaron 28 genes entre 32.247 mujeres con cáncer de mama y 32.544 mujeres no afectadas de estudios poblacionales estadounidenses en el consorcio CARRIERS.⁽⁶⁾

En 2020, se realizaron análisis de segregación modificados en 524 familias con cáncer de mama con variantes patogénicas en PALB2 confirmó que este gen confiere un riesgo de cáncer de mama comparable al de BRCA2.⁽⁸⁾

El poder estadístico sin precedentes de conjuntos de datos tan grandes permitió confirmar que las variantes de truncamiento de proteínas (PTV) en BRCA1, BRCA2, PALB2 y el TP53 confieren un alto riesgo de cáncer de mama.

Proteómica

El concepto proteómico del cáncer de mama sostiene que cada fenotipo de células neoplásicas así como sus microambientes, se caracterizan por un perfil proteómico adaptativo que puede evaluarse en tejidos sólidos, lisados celulares, y biopsias líquidas mediante enfoques proteómicos complejos.⁽⁹⁾

En la actualidad la mamografía sospechosa seguida de la biopsia core de mama es el mejor método para establecer el diagnóstico de cáncer de mama. Sin embargo basado en estudios recientes se espera que para evitar biopsias o cirugías de tejido

invasivas, utilizado durante las últimas décadas, las estrategias proteómicas permitiran avances significativos en la búsqueda de biomarcadores no invasivos o mínimamente invasivos para el diagnóstico temprano de cáncer de mama, explorando los proteomas en biopsias líquidas, como sangre y derivados de la sangre, leche, orina, saliva, sudor, líquido lagrimal o aliento.⁽¹⁾

Fisiopatología

Según el dogma central de la biología molecular, la información genética codificada en el ADN (genoma) se transcribe en ARN (transcriptoma), se traduce en proteínas (proteoma) y finalmente también resulta en metabolitos (metaboloma). Tanto el ADN como las histonas se modifican de forma reversible (epigenoma), mientras que se produce un proceso análogo para el ARN (epitranscriptoma), así como para las proteínas (epiproteoma).

La teoría se basa en el concepto de que un cáncer se origina en un solo sitio, crece en ese mismo sitio y con el tiempo migra a los ganglios linfáticos y luego se disemina a órganos distantes ⁽¹⁰⁾. La teoría fue muy importante para comprender la historia natural del cáncer y es uno de los elementos básicos en la clasificación del estadio del cáncer. Sin embargo, no es capaz de explicar toda la heterogeneidad en el comportamiento biológico del cáncer de mama ni fenómenos como las micrometástasis o el sobrediagnóstico, y sus hipótesis no se han confirmado en el seguimiento de ensayos clínicos aleatorizados de cribado mamográfico ni en estudios observacionales. estudios en países con detección generalizada.

La cascada de la carcinogénesis propone que las mutaciones genéticas por sí solas causan cáncer, mientras que la teoría del campo de organización tisular de la carcinogénesis y la neoplasia demostró que el cáncer es un fenómeno supracelular que implica interacciones entre las células del estroma de un órgano que aparece

como el objetivo principal de la carcinogénesis. Por lo tanto, no se puede considerar que las mutaciones sean la única causa del desarrollo de células cancerosas.

Histopatología

La arquitectura de una neoplasia ductal inasiva de mama varia desde láminas, nidos o grupos celulares, se valora el pleomorfismo nuclear, nucleolos, discohesión celular, mitosis atípicas y necrosis para determinar el grado del tumor.

En el carcinoma lobulillar en cambio se encuentran células tumorales dispuestas en filas individuales o cordones, monomorfas, con escaso citoplasma. Figura 1.

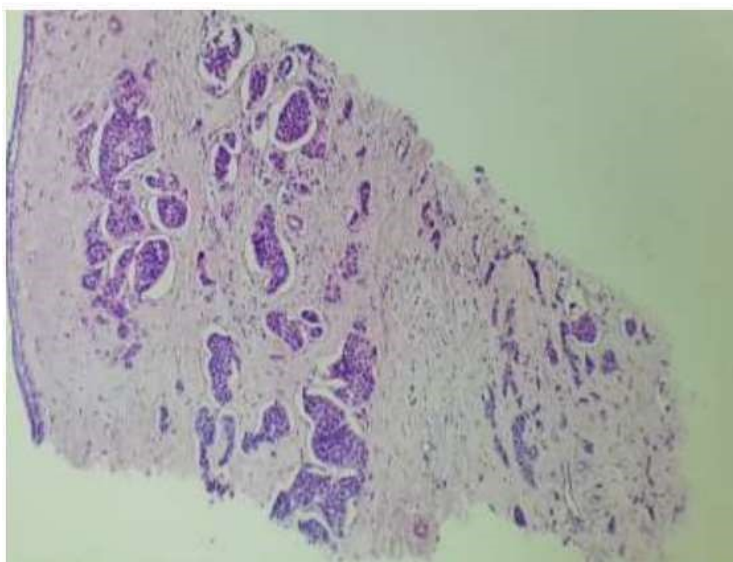


Fig. 1 - Imagen microscópica de carcinoma lobulillar de mama. Cortesía de Banco de imágenes de CLAM-Laboratorio de Patología.

Marcadores de inmunohistoquímica

Ki-67

El antígeno Ki-67, es un marcador de proliferación celular descrito por primera vez en 1983, identificado mediante inmunohistoquímica y codificado por MKI67, es una

proteína nuclear expresada en todas las fases del ciclo celular excepto en G0. En una revisión sistemática realizada por van den Ende et al., se encontró que la alta expresión de Ki-67 es un potente predictor de la respuesta al tratamiento, aunque se han utilizado diferentes puntos de corte ⁽¹¹⁾. Zhu et al. encontró que un punto de corte del 30% para Ki-67 era el más efectivo para definir grupos de pronóstico independientes, especialmente en pacientes en estadio I.

PD-L1

Es una proteína de punto de control inmunitario que regula la respuesta inmunitaria para prevenir la inflamación autoinmune excesiva.

Los puntos de control inmunológico regulan el ciclo inmunológico en condiciones no neoplásicas para prevenir la hiperactividad de las células T citotóxicas. También sirven como mecanismos de evasión en condiciones neoplásicas. Corresponden a pares receptor-ligando que actúan como vías inhibitoras o estimuladoras en el ciclo inmunológico (109). El receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2 constituyen una vía inhibitora importante que media la respuesta inmune tanto en condiciones normales como neoplásicas. La inmunoterapia en TNBC se basa en ICI dirigidos a PD-1 o PD-L1, que facilitan la reactivación de células T citotóxicas para destruir células tumorales.⁽²⁾

HER 2

Es el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, presente en el 15 al 20% de los tumores de mama.

El cáncer de mama HER2-positivo es un tipo de cáncer de mama que se caracteriza por la presencia de altos niveles de una proteína llamada HER2 en las células tumorales. Esta proteína contribuye al crecimiento y propagación del cáncer.

El cáncer de mama HER2-positivo tiende a ser más agresivo que otros tipos de cáncer de mama, pero afortunadamente, existen tratamientos específicos dirigidos a atacar las células cancerosas que sobreexpresan HER2.⁽⁴⁾ Estos tratamientos incluyen terapias dirigidas como el trastuzumab (Herceptin), pertuzumab (Perjeta), y otros medicamentos que ayudan a bloquear la acción de la proteína HER2 y a combatir el cáncer.

Es importante que las personas con cáncer de mama HER2-positivo reciban un tratamiento adecuado y sigan un plan de atención médica supervisado por profesionales de la salud especializados en este tipo de cáncer.⁽¹²⁾ El pronóstico y las opciones de tratamiento pueden variar según el estadio del cáncer, la respuesta al tratamiento y otros factores individuales.

BRCA1 y BRCA2

Son los principales factores de riesgo del cáncer de mama y ovario hereditario. Durante varios años, tras su identificación en la década de 1990, las pruebas genéticas en pacientes con cáncer de mama y ovario se limitaron al cribado de estos dos genes, utilizando diferentes técnicas de análisis de mutaciones, incluida la secuenciación directa de Sanger.⁽¹³⁾

Está bien establecido que las variantes patógenas y probables de la línea germinal, presente en BRCA1 y BRCA2 están asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (CM) en ambos sexos, aunque surgieron diferencias específicas de género. El riesgo acumulativo de cáncer de mama a los 80 años es aproximadamente del 70% para las mujeres mientras que para los hombres es de alrededor del 4% y del 0,4%.

TP53

TP53 es el gen mutado con mayor frecuencia en el cáncer humano, el gen está ubicado en el cromosoma humano 17 en p13 y codifica el factor de transcripción. TP53/p53, también conocida como proteína tumoral 53, antígeno tumoral celular p53 o proteína 53 relacionada con la transformación. TP53 es un supresor de tumores clave que se inactiva en casi todos los cánceres debido a las mutaciones sin sentido en el gen TP53 o una sobreexpresión de sus reguladores negativos (7). TP53 es esencial para proteger el genoma de alteraciones e inestabilidad, lo que favorece la tumorigénesis.

Carcinoma triple negativo

Los cánceres de mama triple negativos (TNBC) tienen más probabilidades de ocurrir en pacientes más jóvenes y tienen un mal pronóstico.⁽¹²⁾ Son tumores muy heterogéneos que constan de diferentes subtipos moleculares. La única característica común entre ellos es la ausencia de objetivos para la terapia endocrina y el bloqueo del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Una característica histológica peculiar de algunos TNBC es el patrón medular, anteriormente denominado carcinoma medular, carcinoma medular atípico o carcinoma con características medulares. Este patrón presenta un contorno bien circunscrito, borde empujador, alto grado histológico, necrosis de tipo geográfico y TIL estromales prominentes.

Conclusiones

La detección temprana del cáncer de mama es crucial para mejorar las tasas de supervivencia y el pronóstico de las pacientes. Realizar pruebas de detección, como

mamografías regulares, ayuda a identificar la enfermedad en sus etapas iniciales, cuando es más tratable y las opciones de tratamiento son más efectivas.

Si bien existe consenso en que los genes que se examinarán para predecir el riesgo individual de cáncer de mama en el contexto del diagnóstico deben ser BRCA1,

BRCA2, PALB2, TP53, BARD1, RAD51C, RAD51D, ATM y, otros genes predisponentes, como FANCM, aún no se han validado.

La detección oportuna también puede reducir la necesidad de tratamientos agresivos y cirugías invasivas, lo que puede mejorar la calidad de vida de las pacientes. Además, al detectar el cáncer de mama en etapas tempranas, se pueden implementar medidas preventivas y estrategias de manejo que pueden ayudar a reducir el riesgo de recurrencia y a mejorar el pronóstico a largo plazo.

Es importante fomentar la conciencia sobre la importancia de la detección temprana del cáncer de mama, así como promover la educación sobre los factores de riesgo y los métodos de detección disponibles. Esto puede ayudar a salvar vidas al facilitar el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de esta enfermedad.

Este enfoque de "talla única" para la detección de cáncer de mama a nivel nacional podría ser subóptimo ya que supone el mismo riesgo de desarrollar cáncer de mama que la mayoría de las mujeres. Una estrategia de detección personalizada basada en el riesgo individual podría mejorar la detección temprana del CM, disminuir el daño del sobrediagnóstico y las pruebas innecesarias y mejorar el uso de los recursos médicos.

Referencias bibliográficas

1. Levi H, Carmi S, Rosset S, Yerushalmi R, Zick A, Yablonski-Peretz T, et al. Evaluation of European-based polygenic risk score for breast cancer in Ashkenazi Jewish women in Israel. J Med Genet. diciembre de 2023;60(12):1186-97.
2. Neagu AN, Whitham D, Bruno P, Morrissiey H, Darie CA, Darie CC. Omics-Based Investigations of Breast Cancer. Molecules. 14 de junio de 2023;28(12):4768.
3. López-Plaza B, Bermejo LM, Loria-Kohen V, Fernández-Cruz E. Nutrition in breast cancer genesis. Nutr Hosp [Internet]. 2023 [citado 11 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/04953/show>
4. Stolarova L, Kleiblova P, Zemankova P, Stastna B, Janatova M, Soukupova J, et al. ENIGMA CHEK2gether Project: A Comprehensive Study Identifies Functionally Impaired CHEK2 Germline Missense Variants Associated with Increased Breast Cancer Risk. Clin CANCER Res.
5. Bucalo A, Conti G, Valentini V, Capalbo C, Bruselles A, Tartaglia M, et al. Male breast cancer risk associated with pathogenic variants in genes other than BRCA1/2: an Italian case-control study. Eur J Cancer. julio de 2023;188:183-91.
6. Colombo M, Mondini P, Minenza E, Foglia C, Mosconi A, Molica C, et al. A novel BRCA1 splicing variant detected in an early onset triple-negative breast cancer patient additionally carrying a pathogenic variant in ATM: A case report. Front Oncol. 21 de marzo de 2023;13:1102184.
7. Migowski A. Sucesso do Outubro Rosa no Brasil: uma boa notícia para o controle do câncer de mama no país? Cad Saúde Pública. 2021;37(11):e00247121.
8. Figlioli G, Billaud A, Wang Q, Bolla MK, Dennis J, Lush M, et al. Spectrum and Frequency of Germline FANCM Protein-Truncating Variants in 44,803 European Female Breast Cancer Cases. Cancers. 23 de junio de 2023;15(13):3313.

9. Aguilera Eguía RA, Rodríguez Pindave VA, Fuentes Barría H, Roco-Videla Á, Gómez Cerro P. Breastfeeding and its preventive role in breast cancer. Nutr Hosp [Internet]. 2022 [citado 11 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/04212/show>
10. Neagu AN, Whitham D, Seymour L, Haaker N, Pelkey I, Darie CC. Proteomics-Based Identification of Dysregulated Proteins and Biomarker Discovery in Invasive Ductal Carcinoma, the Most Common Breast Cancer Subtype. Proteomes. 3 de abril de 2023;11(2):13.
11. Figlioli G, Billaud A, Ahearn TU, Antonenkova NN, Becher H, Beckmann MW, et al. FANCM missense variants and breast cancer risk: a case-control association study of 75,156 European women. Eur J Hum Genet. mayo de 2023;31(5):578-87.
12. Carvalho FM. Triple-negative breast cancer: from none to multiple therapeutic targets in two decades. Front Oncol. 9 de noviembre de 2023;13:1244781.
13. Walbaum G. B, Acevedo C. F, Carrillo B. D, Camus A. M, Manzor V. M, Martínez R. R, et al. Cáncer de mama HER2-positivo: Terapias Sistémicas Actuales y Experiencia Local. Rev Cir [Internet]. 25 de enero de 2023 [citado 11 de marzo de 2024];75(1).Disponible en: <https://www.revistacirugia.cl/index.php/revistacirugia/article/view/1653>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.