

Descripción de una cohorte de pacientes con cáncer de mama triple-negativo subtipo *basal-like*, atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología y en el Hospital de San José durante el periodo 2006-2008

Cohort Description of Patients with Triple-Negative Basal-Like Subtype Breast Cancer Treated at the National Cancer Institute and the San José Hospital from 2006 to 2008

Óscar García¹, Carlos A. Ossa², María I. Beltrán³, Miguel Cano⁴, Licet Villamizar⁵, Ana M. Arias⁶

1. Clínica de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

2. Servicio de Cirugía de Seno, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

3. Departamento de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

4. Servicio de Patología, Fundación Universitaria Hospital San José, Bogotá, D. C., Colombia

5. Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

6. Servicio de Seno, Clínica Colsubsidio, Bogotá, D. C., Colombia

Resumen

Objetivos: Establecer la prevalencia y describir las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo subtipo (*basal-like* y no *basal-like*) mediante técnicas de inmunohistoquímica que fueron atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y el Hospital San José (HSJ) durante el periodo 2006- 2008. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en mujeres mayores de 17 años con diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de mama. Se excluyó a las pacientes cuyos bloques de parafina no se conservaron, o a quienes no se les pudieron realizar todos los marcadores inmunohistoquímicos requeridos por el estudio, y se procedió a realizar los marcadores de inmunohistoquímica considerados en el estudio (EGFR, CK5, CK6, S100, P65, CK 14). Se procesaron las muestras siguiendo las recomendaciones de la casa matriz. Se procedió a analizar la información con el programa estadístico Stata10. **Resultados:** Un total de 1922 casos de cáncer de mama invasor fueron diagnosticados en el periodo comprendido 2006-2008 de los cuales fueron identificados 154 casos de tumores triple negativos (RE negativo, RP negativo, HER-2 Negativo). De estos casos se obtuvo información completa de 84 casos. 50 (59,52%) casos corresponden al tipo *basal-like*, mientras que 34 (40,48%) corresponden a tumores no *basal-like*. **Conclusiones:** El presente estudio es el primero en Colombia que busca determinar mediante inmunohistoquímica la prevalencia del cáncer de mama triple-negativo de tipo *basal-like* en población colombiana; se halló así una prevalencia del 8,01%, porcentaje que se encuentra por debajo de lo reportado en la literatura mundial (11,9%-25%).

Palabras clave: Neoplasias de la mama, citoqueratina, inmunohistoquímica, prevalencia

Correspondencia

Óscar García Angulo, Instituto Nacional de Cancerología, Avenida 1ª No. 9-85, Bogotá, D. C., Colombia.
Teléfono 334 1111 ext. 5424. Correo electrónico: osaga72@gmail.com

Fecha de recepción: 18 de noviembre de 2011. Fecha de aprobación: 29 de mayo de 2012.

Abstract

Objectives: To use immunohistochemistry to provide a description of and to ascertain the prevalence of clinical-pathological characteristics in patients with triple-negative (basal-like and non basal-like) subtype breast cancer treated at the National Cancer Institute (NCI) and the San José Hospital (SJH) from 2006 to 2008. **Methods:** A descriptive cross sectional study was carried out among women over 17 years of age with confirmed diagnosis of breast adenocarcinoma. Patients whose paraffin blocks were not preserved and those on whom it was not possible to carry out the entirety of the immunohistochemical markers requisite for this study were excluded before collection of the immunohistochemical markers considered essential for this study (EFGR, CK5, CK6, S100, P65, CK 14) was performed. Samples were processed according to manufacturer's instructions; information was analyzed with Stata 10 software. **Results:** A total of 1,922 invasive breast cancer cases were diagnosed from 2006 to 2008, 154 of which were triple-negative (ER negative, PR negative, HER-2 negative). Complete information was obtained in 84 of these cases: 50 cases (59.52%) were basal-like and 34 cases (40.48%) were non basal-like tumors. **Conclusions:** This study, the first in Colombia which seeks to determine through immunohistochemistry the prevalence of triple-negative basal-like breast cancer in the Colombian population, found said tumor prevalence to be at 8.01%, which is below that reported in worldwide literature (11.9%-25%).

Key words: Breast neoplasms, keratins, immunohistochemistry, prevalence

Introducción

En el mundo entero, el cáncer de mama es la segunda causa de mortalidad en las mujeres y la causa principal de mortalidad por cáncer en mujeres entre los 40 y los 55 años de edad. La Sociedad Americana del Cáncer (ACS, pos sus siglas en inglés) calcula que para 2007 se diagnosticaron 178.480 casos nuevos de cáncer invasor de mama en Estados Unidos y 40.910 muertes a lo largo del mismo año (1).

En Colombia, el cáncer de mama ocupa el primer lugar de incidencia y el segundo en mortalidad, después del cáncer de cuello uterino. Según el Registro Poblacional de Cali, se calcula una incidencia de 32 casos nuevos por cada 100.000 mujeres cada año. Según los datos publicados recientemente por Globocan (2008), para 2008 se presentaron 6.655 casos nuevos en el país, con una incidencia de 31,2 por 100.000 habitantes (2). En el INC durante 2008 se registraron 637 casos nuevos de cáncer de mama, lo que representó el 19,2% de todos los casos de cáncer diagnosticados en mujeres (3).

Tradicionalmente, los factores pronósticos más importantes en cáncer de mama han sido el compromiso de los ganglios linfáticos, el tamaño tumoral y el grado histológico. El número de ganglios axilares comprometidos ha sido expuesto ampliamente

como el factor aislado más importante para predecir la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama.

Pese a lo anterior, estudios recientes de análisis de expresión genética utilizando técnicas de microselección en muestras de casos de cáncer de mama han demostrado una gran variabilidad en el pronóstico de dichas pacientes cuando se las ha estratificado por los factores pronósticos clásicamente conocidos; más bien, dichos estudios genéticos han demostrado que podría existir una forma diferente de clasificar los casos de cáncer de mama, y que se acopla aún mejor al desenlace que los factores pronósticos utilizados hasta la fecha (4-6).

De estos nuevos subgrupos de cáncer de mama, el subgrupo denominado *basal-like*, o basaloide, ha demostrado tener el peor pronóstico en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (7). Si bien la definición exacta de tal subgrupo se ha hecho con técnicas moleculares de expresión genética, hay estudios que demuestran la utilidad para la detección de tumores *basal-like* utilizando técnicas de inmunohistoquímica.

Clásicamente, se ha considerado que los tumores *basal-like* muestran un perfil de inmunohistoquímica caracterizado por negatividad en la expresión tanto de receptores de estrógeno y de progesterona

como del receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER-2), perfil conocido como *triple-negativo*. La ventaja de las técnicas de inmunohistoquímica es la facilidad de su realización, así como su menor costo, lo que permite en la práctica clínica la caracterización de pacientes con cáncer de mama del subtipo *basal-like* (8).

Sin embargo, la presencia de un perfil de inmunohistoquímica triple-negativo no parece ser suficiente para lograr una adecuada correlación con la clasificación molecular de tumores *basal-like* (9), por lo cual se ha propuesto la adición de otros marcadores, como las citoqueratinas 5/6, 14, o el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 1 (EGFR), que han mejorado la tasa de concordancia. Tumores triple-negativos que no muestran expresión de estos marcadores parecen mostrar, por el contrario, una expresión de factores vistos en diferenciación mioepitelial, como el p63 o S-100 (10-12).

Dicha información marca un punto muy importante en la identificación con intención diagnóstica del cáncer de mama *basal-like*, con pruebas más accesibles y menos costosas, comparadas con las técnicas genéticas, y que permita aplicarlas en la población colombiana, lo cual motiva la realización de este trabajo, cuyo objetivo principal es determinar la prevalencia de pacientes con cáncer de mama clasificado como triple-negativo en la población de pacientes atendidas en el INC y en el HSJ con diagnóstico de novo de cáncer de mama durante 2006, 2007 y 2008, y determinar la frecuencia de subgrupo *basal-like* mediante la medición por inmunohistoquímica de los casos identificados como triple-negativos.

Métodos

El tipo de estudio corresponde a un estudio descriptivo de corte transversal. Tomando a todas las pacientes identificadas en las bases de datos y en el registro institucional de cáncer del INC y del HSJ durante el periodo 2006-2008, se identificaron por historia clínica los casos triple-negativos, y se procedió a realizar la inmunohistoquímica para corroborar su fenotipo y disminuir la probabilidad de sesgos de selección.

Se ingresó a mujeres mayores de 17 años con diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de mama. Se excluyó a pacientes de quienes no se conservasen los bloques de parafina o a quienes no se les pudiesen realizar todos los marcadores inmunohistoquímicos requeridos por el estudio. Se realizó la diferenciación de tumores triple-negativos con perfil inmunohistoquímico sugestivo de *basal-like* (expresión de CK 5/6 y EGFR) con tumores no *basal-like* (expresión de p63 y S-100).

Se realizaron, además, los siguientes procesos:

Selección y muestreo de los bloques de parafina

Todos los casos fueron revisados por un patólogo-oncólogo. Los bloques de parafina se obtuvieron de los archivos del servicio de patología del INC y del servicio de Patología del HSJ, previa aprobación de los comités de ética de ambas instituciones. Los análisis y los estudios de inmunohistoquímica se realizaron en el Departamento de Patología del INC. Se tomó como punto de partida el registro previo en la historia de cáncer de mama triple-negativo para realizar la lectura de la inmunohistoquímica. A dichos bloques se les aplicaron marcadores de inmunohistoquímica (citoqueratinas 5, 6, 14, factor de crecimiento epidérmico (EGFR), p63, S-100).

Todos los tejidos fueron cortados (4 µm) y adheridos a las láminas; posteriormente se los sumergió en etanol en 4 pasos, iniciando el primero por una concentración del 100%, luego usando el 90% y, por último, el 80%, con una duración de 2 minutos por cada una. Posteriormente se sumergieron las láminas en citrato *buffer* y se las introdujo en la autoclave hasta 15 libras de presión, y se las dejó enfriar, para la recuperación de antígenos.

Se agregó el peróxido de hidrógeno al 3% (PBS 9,7 ml + H₂O₂ 0,3 ml) por 10 minutos; su función es bloquear la peroxidasa endógena. Luego se agregaron los diferentes anticuerpos primarios a las diluciones correspondientes y se los dejó incubar por 30 minutos.

Se utilizaron para el presente estudio pruebas de inmunohistoquímica con EFGR, CK5, CK6, S-100, P65, CK 14, en cortes histológicos sobre láminas cargadas (IHQ SLIDETECH®), a cada uno de los tejidos en bloques de parafina de los pacientes seleccionados (6 cortes por cada caso), manejando los anticuerpos de la casa comercial NOVOCASTRA con las siguientes diluciones: EFGR (Dil 1:100 0,1 ml), CK5 (1:100 0,1 ml), CK6 (1:20, 0,1 ml), S-100 (*Ready to use*), P63, (*Ready to use*), CK 14 (*Ready to use*), con el kit de detección BioGenex Super Sensitive™. La técnica utilizada fue la recomendada por la casa comercial. Se definieron los casos como *basal-like* cuando expresaban CK 5/6, o CK 14, o EFGR, y como casos no *basal-like* cuando expresaron p63 o S-100. Los resultados fueron medidos por análisis cuantitativo. Se consideraron positivos, con intensidad leve, moderada o intensa, según el patrón específico de marcación.

Se realizó análisis de los datos de la historia clínica relevantes para el estudio, tales como la edad, el estado menopáusico, el diagnóstico histológico, la clasificación tumoral según TNM, la presencia o no de invasión linfovascular y el grado histológico según la clasificación de Scarff_Bloom-Richardson.

Se realizó el cálculo de las prevalencias de tumores triple-negativos *basal-like* y no *basal-like*. Se analizaron todas las variables clínicas, patológicas y de inmunohistoquímica. Los análisis estadísticos se hicieron con el programa Stata 10.

Resultados

Un total de 1.922 casos de cáncer de mama invasor fueron diagnosticados durante el periodo 2006-2008 en el Servicio de Seno del INC y del Hospital de San José; de ellos, fueron identificados 154 casos de tumores triple-negativos (RE negativo, RP negativo, HER-2 Negativo) mediante técnicas de inmunohistoquímica. De dichos casos se obtuvo información completa, y se encontraron los bloques de parafina de 84 casos. Por otra parte, 70 casos fueron excluidos, pues no hubo conservación de los bloques de parafina o no se pudieron realizar los nuevos marcadores de inmunohistoquímica sobre ellos.

Tabla 1. Variables sociodemográficas

| Datos | Total | Basal | No basal |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | N. (%) | N. (%) | N. (%) |
| Edad (promedio) | 54,15 (27-85) | 54,88 (35-84) | 53,35 (27-85) |
| Género | | | |
| Femenino | 84 (100,00) | 50 (59,52) | 34 (40,48) |
| Masculino | 0 (0,00) | 0 (0,00) | 0 (0,00) |
| Procedencia | | | |
| Bogotá | 44 (52,38) | 28 (56,00) | 16 (47,06) |
| Fuera de Bogotá | 40 (47,62) | 22 (44,00) | 18 (52,94) |
| Afiliación | | | |
| Contributivo | 30 (35,71) | 19 (38,00) | 11 (32,35) |
| Subsidiado | 33 (39,29) | 20 (40,00) | 13 (38,24) |
| Vinculado | 20 (23,81) | 11 (22,00) | 9 (26,47) |
| Sin afiliación | 1 (1,19) | 0 (0,00) | 1 (2,94) |
| Estado menopausia | | | |
| Premenopáusica | 33 (39,29) | 17 (34,00) | 16 (47,00) |
| Postmenopáusica | 49 (58,33) | 32 (64,00) | 17 (50,00) |
| Sin datos | 2 (2,38) | 1 (2,00) | 1 (2,94) |

Entre los 84 casos triple-negativos revisados, 50 (59,52%) corresponden a casos catalogados como *basal-like*, mientras que 34 (40,48%) corresponden a tumores no *basal-like*. Las características sociodemográficas de estas pacientes se presentan en la tabla 1.

Todos los pacientes fueron mujeres, con una edad promedio de 54,15 años y un rango de entre 27 y 85 años (DS 11,79). En total, 44 casos (52,38%) fueron mujeres procedentes de Bogotá, mientras que 40 casos (47,62%) provenían de territorios fuera de Bogotá. De todos los casos, 30 (35,71%) pertenecían al régimen contributivo; 33 (39,29%), al subsidiado; 20 (23,81%), al vinculado, y tan solo uno no tenía afiliación al Sistema General de Seguridad Social del Estado. Al momento del diagnóstico, 33 mujeres (39,29%) eran premenopáusicas, y otras 49 mujeres (58,33%), posmenopáusicas.

Las variables clínicas medidas se muestran en la tabla 2. No se halló a pacientes en estado clínico I. El estado III reúne el mayor número de pacientes; el estado IIIB fue el más comúnmente encontrado, con 37 casos (44,05%). Hubo 5 casos (5,95%) que correspondían a estados IV. De los tumores, 80 (95,24%) fueron > 2 cm de diámetro, y en su mayoría correspondieron a tumores localmente avanzados (T4a-d: 43 casos; 51,19%). En el examen clínico inicial se clasificó como ganglios positivos a 67 pacientes (79,76%).

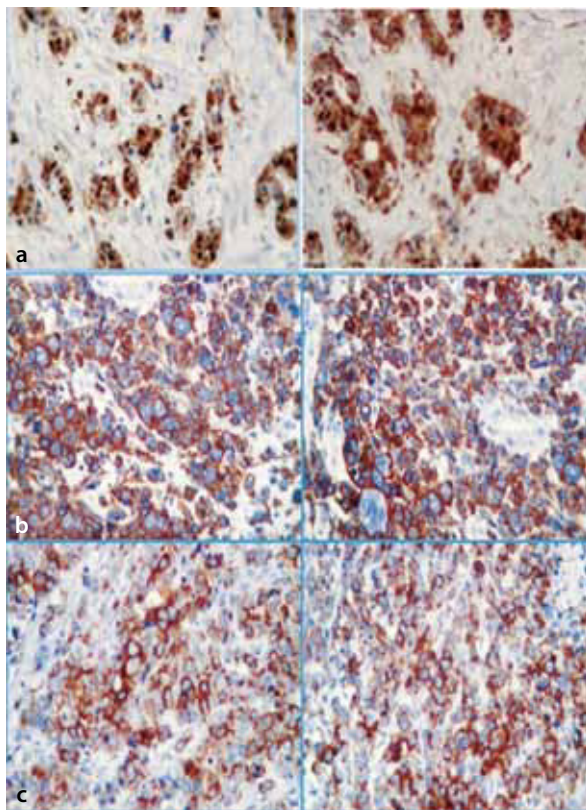


Figura 1. (a) Citoqueratina 5-100. Se observa el patrón de marcación nuclear y citoplasmático en las células tumorales. **(b)** EfGR. Grupos de células tumorales con marcación de membrana citoplasmática. **(c)** Citoqueratina 5. Tejido mamario comprometido por carcinoma ductal infiltrante con marcación citoplasmática. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia, 2011.

Las variables patológicas son mostradas en la tabla 3. La mayoría de las pacientes fueron clasificadas como de alto grado histológico (50 casos; 59,52%). De las pacientes estudiadas, 32 (40,47%) fueron clasificadas como grado I y II. En total, 76 casos (90,48%) fueron carcinomas ductales, y un caso (1,19%) corresponde a un carcinoma lobulillar. El reporte patológico definitivo demostró compromiso ganglionar en 46 pacientes (54,76%), invasión linfovascular presente en 52 pacientes (61,90%) y un tamaño tumoral > 5 cm en 40 casos (47,62%) (figura 1).

Discusión

Hace más de tres décadas, varios investigadores describieron una proporción de tumores malignos mamarios cuyas células compartían hallazgos fenotípicos similares a los observados en células

Tabla 2. Variables clínicas

| Datos | Total | Basal | No basal |
|----------------------------------|------------|------------|------------|
| | N. (%) | N. (%) | N. (%) |
| Estado clínico inicial | | | |
| I | 0 (0,00) | 0 (0,00) | 0 (0,00) |
| IIA | 13 (15,48) | 9 (18,00) | 4 (11,76) |
| IIB | 15 (17,86) | 8 (16,00) | 7 (20,59) |
| IIIA | 11 (13,10) | 6 (12,00) | 5 (14,71) |
| IIIB | 37 (44,05) | 21 (42,00) | 16 (47,06) |
| IIIC | 3 (3,57) | 2 (4,00) | 1 (2,94) |
| IV | 5 (5,95) | 4 (8,00) | 1 (2,94) |
| Tamaño tumoral clínico | | | |
| Tx | 1 (1,19) | 1 (34,00) | 0 (0,00) |
| T1 | 3 (3,57) | 2 (64,00) | 1 (2,94) |
| T2 | 24 (28,57) | 16 (2,00) | 8 (23,53) |
| T3 | 13 (15,48) | 6 (12,00) | 7 (20,59) |
| T4 | 43 (51,19) | 25 (50,00) | 18 (52,94) |
| Metástasis | | | |
| Mx | 10 (11,90) | 5 (10,00) | 5 (14,71) |
| M0 | 70 (83,33) | 42 (84,00) | 28 (82,35) |
| M1 | 4 (4,76) | 3 (6,00) | 1 (2,94) |
| Estado clínico ganglionar | | | |
| Nx | 2 (2,38) | 2 (4,00) | 0 (0,00) |
| N0 | 15 (17,86) | 8 (16,00) | 7 (20,59) |
| N1 | 39 (46,43) | 22 (44,00) | 17 (50,00) |
| N2 | 22 (26,19) | 14 (28,00) | 8 (23,53) |
| N3 | 6 (7,14) | 4 (8,00) | 2 (5,88) |

basales-mioepiteliales del epitelio mamario normal. Este subgrupo de tumores comparte un perfil caracterizado por la falta de expresión de receptores de estrógenos, progesterona y HER-2, y de expresión de algunas citoqueratinas, como citoqueratina 5 y 6 (13-15). Se demostró, además, una menor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, comparada con otros tumores de características fenotípicas diferentes (16,17).

Posteriormente, los estudios de perfiles de expresión genéticas usando técnicas de microarreglos genéticos llevados a cabo a lo largo de la última década transformaron la clasificación morfológica clásica hacia una clasificación molecular. Se encontraron cuatro subgrupos: Tumores con receptores de estrógenos positivos, llamados *grupo luminal* (a su vez, divididos en luminal A, luminal B,); tumores *breast-like* normal; tumores HER-2

positivo; y tumores *basal-like* (4). Estos nuevos subgrupos tumorales han mostrado diferencias consistentes en la historia natural de cada grupo molecular (5).

Específicamente, el grupo denominado *basal-like* mostró un peor pronóstico, más metástasis pulmonares y cerebrales, así como una supervivencia más corta (6,18), y demostraba características previamente conocidas de negatividad de receptores hormonales y HER-2 (triple-negativo). La detección de este subgrupo de tumores *basal-like* se puede obtener mediante la identificación de citoqueratinas, con una predicción del 91% (8). Si bien dicho perfil inmunohistoquímico no es exacto, permite establecer una población con patrón de expresión fenotípica de comportamiento biológico similar al de la genotipificación denominada *basal-like*.

La prevalencia reportada en la literatura de tumores de mama triple-negativos ha variado desde un 11,9% hasta un 25% (19,20), y también parece variar de manera importante según el grupo racial y el estado de menopausia, pues llega a ser tan alta como del 39% en pacientes afroamericanas y premenopáusicas.

La prevalencia hallada en el presente estudio fue del 8,01%, el cual se encuentra por debajo de lo reportado. No se conoce la causa de esta menor prevalencia, pero las diferencias raciales pueden influir en el resultado, pues la población colombiana descende, fundamentalmente, de una mezcla entre las poblaciones caucásica, indoamericana y africana. Sin embargo, un reciente artículo de Lara-Medina *et al.* (20) halló una prevalencia del 23,1% en pacientes mexicanas, cuya población es étnicamente similar a la de Colombia.

En Latinoamérica, por otra parte, existen series publicadas, como la de Vallejos *et al.* (21), la cual, en una serie de 1.198 pacientes con cáncer de mama, halló una incidencia del 21,3% de tumores *basal-like*, y donde el grupo de tumores *basal-like* mostraba la mayor prevalencia de tumores pobremente diferenciados (70,3%). Y el estudio de De Brot *et al.* (22) en Belo Horizonte (Brasil), quienes, en una serie de 140 tumores

Tabla 3. Variables patológicas

| Datos | Total | Basal | No basal |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| | N. (%) | N. (%) | N. (%) |
| Grado histológico | | | |
| 1 | 3 (3,57) | 2 (4,00) | 1 (2,94) |
| 2 | 31 (36,90) | 21 (42,00) | 10 (29,41) |
| 3 | 50 (59,52) | 27 (54,00) | 18 (67,65) |
| Tipo histológico | | | |
| Ductal | 76 (90,48) | 44 (88,00) | 32 (94,12) |
| Lobulillar | 1 (1,19) | 0 (0,00) | 1 (2,94) |
| Otros | 7 (8,33) | 6 (12,00) | 1 (2,94) |
| Estado patológico de ganglios | | | |
| Positivo | 46 (54,76) | 33 (66,00) | 13 (38,24) |
| Negativo | 38 (45,24) | 17 (34,00) | 21 (61,76) |
| Invasión linfovascular | | | |
| Presente | 52 (61,90) | 35 (70,00) | 17 (50,00) |
| Ausente | 32 (38,10) | 15 (30,00) | 17 (50,00) |
| Tamaño tumoral patológico | | | |
| < 2 cm | 9 (10,71) | 3 (6,00) | 6 (17,65) |
| De 2 cm a 5 cm | 35 (41,67) | 22 (44,00) | 13 (38,24) |
| > 5 cm | 40 (47,62) | 25 (50,00) | 15 (44,12) |

triple-negativos, hallaron una frecuencia de 105 tumores *basal-like* (75%); estos últimos presentaban un comportamiento clínico más agresivo y más pobre pronóstico.

Algunos factores como la ancestría genética y factores sociodemográficos disímiles podrían influir en los resultados anteriormente descritos (23). Sin embargo, también se los debe interpretar con cautela, ante los posibles sesgos de información (por ejemplo, faltó la realización de inmunohistoquímica en 70/154 de dichos casos) y ante el hecho de que la literatura mundial no ha encontrado un consenso para identificar los tumores *basal-like* por inmunohistoquímica.

Los tumores triple-negativos evaluados en el presente estudio comparten, en su mayoría, factores de mal pronóstico, como alto grado histológico, invasión linfovascular, tumores > 2 cm y compromiso metastásico ganglionar. Dicho hallazgo es similar al publicado en la literatura acerca de las características morfológicas de

los tumores triple-negativos (22). Al respecto, Livasy *et al.* encontraron una alta correlación de tumores *basal-like* por técnica de microarreglos con ciertas características histológicas, como alto grado nuclear, presencia de mitosis e infiltrado linfocítico estromal (11).

Por otro lado, es importante mencionar que si bien una característica fundamental de los tumores *basal-like* es la combinación de negatividad de los receptores de estrógeno, progesterona y HER-2, conocida como triple-negativo, no por ello se debe asumir que *todos* los tumores triple-negativos son sinónimo de tumores *basal-like*. Se ha demostrado que no todos los tumores triple-negativos por inmunohistoquímica comparten el mismo perfil de expresión genética y molecular que los tumores *basal-like* (24,27). El estudio de Kreike *et al.* demostró que solo el 91% de los tumores clasificados como triple-negativos mostraron una correlación con las características de tumores *basal-like* al estudio molecular. Por el contrario, el restante 9% mostró características fenotípicas de tumores normal-like, o, simplemente, no se los pudo clasificar (25).

Torsten y Nielsen evaluaron el desarrollo de los ensayos de inmunohistoquímica para definir tumores *basal-like* y estudiaron 21 casos, previamente identificados por expresión genética. Dicho estudio halló una asociación entre citoqueratinas 5/6 con positividad en el factor de crecimiento epidérmico y la negatividad de la sobreexpresión del receptor HER 2 y negatividad del receptor estrogénico (26). Tal asociación demostró ser el mejor predictor para el patrón genético establecido como *basal-like*, con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100%, y se correlacionó, de igual manera, con un decremento en la supervivencia. Rakha *et al.* recomiendan siempre complementar el perfil de inmunohistoquímica de los tumores triple-negativos con marcadores *basales*, como citoqueratinas 5/6, citoqueratina 14, o EGFR (9).

Recientes estudios publicados con un mayor número de casos y un extenso seguimiento clínico han utilizado la expresión de citoqueratinas 5/6 o citoqueratina 14, y vimentina, para definir los

casos de tumores *basal-like*, y han demostrado también una gran correlación con un pobre pronóstico (11,22).

En la serie objeto del presente estudio, cuando se hizo la diferenciación de tumores triple-negativos con perfil inmunohistoquímico sugestivo de *basal-like* (expresión de CK 5/6 y EGFR) con tumores no *basal-like* (expresión de p63 y S-100) se encontró un porcentaje del 59,52% de tumores *basal-like*, y del 40,48% de tumores no *basal-like*.

El porcentaje de tumores *basal-like* entre tumores triple-negativo es variado y parece depender del tipo de marcadores de inmunohistoquímica utilizado. Los resultados del presente estudio son similares a los de Choi *et al.*, quienes reportaron una proporción del 60,7% para tumores *basal-like* dentro del grupo de tumores triple-negativos, con base en un panel de RE, RP, HER-2, CK 5/6 y EGFR (22). También cabe mencionar de dicho estudio que halló diferencias en la supervivencia global y libre de enfermedad en los dos subgrupos de triple-negativos, la cual fue peor respecto al grupo con negatividad para las CK 5/6 y EGFR, lo cual justificaría implementar el uso de los marcadores de inmunohistoquímica específicos para definirlos.

Identificar los tumores *basal-like* no solo tiene implicaciones pronósticas, sino que la investigación clínica ha generado información importante relacionada con la respuesta que se espera en diferentes regímenes de quimioterapia en estos pacientes, como, por ejemplo, una mayor sensibilidad a esquemas a base de antraciclinas (23) o compuestos con platinos. Adicionalmente, los nuevos conocimientos sobre la biología molecular que gobierna a estos tipos de tumores ha abierto la posibilidad de nuevas terapias dirigidas, como los inhibidores de la PARP (poli ADP-ribosa polimerasa tipo 1) (26).

Dicho tipo de estudios descriptivos ofrece información de base para generar nuevos interrogantes acerca del espectro de los tumores triple-negativos *basal-like* y no *basal-like* en poblaciones como la colombiana. Se requiere mayor investigación científica para resolver inquietudes sobre su relación con

factores raciales, diferencias en su historia natural y pronósticos, así como sus posibles implicaciones clínicas terapéuticas.

El grupo a cargo del presente estudio sugiere como perfil de inmunohistoquímica evaluar las CK 5/6 y el EFGR, con el fin de definir positividad para *basal-like*, pues dicho perfil es el que mayor correlación ha demostrado con las variables clínicas de mal pronóstico y de desdiferenciación tumoral cuando se encuentran positivas.

En conclusión, el presente estudio de cáncer de mama triple-negativo en población colombiana evalúa la frecuencia de tumores de características *basal-like* mediante inmunohistoquímica, y encontró una prevalencia inferior a la reportada en otras series de la literatura mundial, e, incluso, de otras series en la región latinoamericana, como el estudio mexicano publicado por Lara-Medina (20). Sin embargo, dicha afirmación se debe tomar con cautela, ante posibles sesgos de selección en el presente estudio, y requiere que se la valide en un estudio de tipo prospectivo y en diferentes poblaciones latinoamericanas.

Pese a desconocer las causas que expliquen tal hallazgo, los autores consideran como hipótesis varios factores; entre ellos, factores étnicos, genéticos, ambientales y reproductivos.

Entre las características clínico patológicas estudiadas, los autores hallaron que los tumores de expresión *basal-like* presentaban tamaño tumoral mayor, alto grado de diferenciación tumoral y presencia de invasión linfovascular; todas ellas, características semejantes a las reportadas en la literatura mundial y que se asocian a un mal pronóstico.

Referencias

1. American Cancer Society. Overview: Breast Cancer [internet]. 2006 [citado: 15/01/2012. Disponible en: www.cancer.org.
2. Ferlay J, Bray F, Pisan P, et al. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008. IARC. Cancer Database, No. 5, versión 2.
3. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario Estadístico 2008. Bogotá: INC; 2009.
4. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
5. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415:530-6.
6. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-502.
7. Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol*. 2002;161:1991-6.
8. Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, et al. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res*. 2007;9:404.
9. Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation*. 1983;23:256-69.
10. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19:264-71.
11. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, et al. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:206-15.
12. Wellings SR, Roberts P. Electron microscopy of sclerosing adenosis and infiltrating duct carcinoma of the human mammary gland. *J Natl Cancer Inst*. 1963;30:269-87.
13. Sarkar K, Kallenbach E. Myoepithelial cells in carcinoma of human breast. *Am J Pathol*. 1966;49:301-7.
14. Murad TM, Scharpelli DG. The ultrastructure of medullary and scirrhous mammary duct carcinoma. *Am J Pathol*. 1967;50:335-60.
15. Dairkee SH, Mayall BH, Smith HS, et al. Monoclonal marker that predicts early recurrence of breast cancer. *Lancet*. 1987;1:514.
16. Malzahn K, Mitze M, Thoenes M, et al. Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virchows Arch*. 1998;433:119-29.
17. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology*. 2006;49:22-34.
18. Rodríguez S, Sarrio D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006;12:1533-9.

19. Liedtke C, Mazouni CH, Kenneth RH, et al. Response to Neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative. *Breast Cancer JCO*. 2008;26:1275-81.
20. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. Triple-negative breast cancer in hispanic patients: High prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*. 2011;117:3658-69.
21. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clinical Breast Cancer*. 2010;10:294-300.
22. De Brot M, Soares FA, Stiepcich M, et al. Basal-like breast cancers: clinicopathological features and outcome. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55:529-34.
23. Choi YL, Oh E, Park S, et al. Triple-negative, basal-like, and quintuple-negative breast cancers: better prediction model for survival. *BMC Cancer*. 2010;10:507.
24. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer*. 2008;123:236-40.
25. Kreike B, van kouwenhove M, Horlings H, et al. Gene expression profiling and histopathological of triple-negative/basal-like breast carcinoma. *Breast Cancer Res*. 2007;9:R65.
26. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-74.
27. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1938-48.