

**Características patológicas de los tumores HER2/neu positivos**  
**José Palacios. Grupo de Cáncer Mamario y Ginecológico.**  
**CNIO. Madrid**

Durante los últimos años se ha puesto de manifiesto que los carcinomas de mama con sobreexpresión de Her2/neu presentan no sólo características clínicas y biológicas especiales, sino que también muestran peculiaridades morfológicas. Estas diferencias son evidentes tanto en los carcinomas in situ como en los infiltrantes.

Diversos estudios han demostrado que la amplificación de HER2/neu está ausente en tejido mamario morfológicamente normal, hiperplasia atípica, neoplasia lobulillar y carcinoma lobulillar infiltrante. Aunque algunos estudios han descrito una alta incidencia de sobreexpresión de HER2/neu en carcinomas lobulillares pleomórficos, nosotros no hemos encontrado ningún caso con expresión 3+ en una serie de 16 carcinomas de este tipo.

La incidencia de sobreexpresión de HER2/neu en carcinomas ductales in situ (CDIS) varía según el grado de la lesión. Así, se estima que alrededor del 60% de los CDIS de grado nuclear 3 presentan amplificación génica, frente a un 15-20% los CDIS grados 1 y 2. La amplificación de HER2/neu se correlaciona con la presencia de necosis y un patrón de crecimiento tipo comedo. Hasta en la tercera parte de los CDIS de alto grado existe amplificación simultánea de c-MYC y más del 50% de los CDIS HER2/neu + sobreexpresan p53.

Se ha sugerido que la sobreexpresión de HER2/neu incrementan la proliferación y migración celular. En este sentido, es de interés la observación de que entre el 80-100% de los casos de enfermedad de Paget de la mama sobreexpresan HER2/neu, tanto en el componente de CDIS como en las células que infiltran la epidermis. Un estudio reciente ha demostrado que la heregulina-alfa es un factor de motilidad producido y secretado por los queratinocitos epidérmicos que puede jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad de Paget, al unirse a sus receptores (HER2, HER3 y HER4). La unión de la heregulina-alfa a

estos receptores promovería la quimiotaxis de las células neoplásicas, que finalmente podrían migrar hasta la epidermis del pezón.

Diferentes series han estimado que la proporción de carcinomas ductales infiltrantes (CDI) que tienen amplificado y sobreexpresan HER2/neu es alrededor del 20%. Cuando se comparan los tumores HER2/neu positivos con los negativos se observan diferencias en cuanto al grado histológico y expresión de receptores hormonales. En nuestra serie, de algo más de 500 casos, la sobreexpresión (3+) de HER2/neu se observó en el 6%, 14% y 19% de los CDI grado 1, 2 y 3 respectivamente. En esta misma serie, el 10% de los CDI RE+ sobreexpresaban HER2, mientras que la frecuencia en los RE- era del 22%. Aunque en los tumores HER2/neu+ predominan los CDI RE-, hay que tener en cuenta que hasta un 40% de los casos expresan RE en diversa cuantía. Aunque estos tumores son, en principio, candidatos a ser tratados con tamoxifeno, distintos estudios han demostrado que los CDI HER2+/ER+ son con frecuencia resistentes a tamoxifeno. Uno de los factores que influyen en la respuesta a tamoxifeno es la expresión de AIB1. Éste gen, que codifica una proteína que funciona como un coactivador del receptor de estrógenos, se encuentra amplificado en el 10% de los CDI de mama. En tumores que sobreexpresan simultáneamente HER2/neu y AIB1, el tamoxifeno recluta AIB1 (coactivador) en lugar de correpresores y se comporta como un agonista en lugar de cómo un antagonista del estradiol. Por tanto en estos tumores el tamoxifeno favorecería el crecimiento tumoral y estaría contraindicado, habiéndose sugerido el uso de inhibidores de aromatasa.

Respecto a la asociación de la sobreexpresión de HER2/neu con otros marcadores, en nuestra experiencia, aproximadamente el 45% de los tumores positivos también sobreexpresan p53, mientras que esta frecuencia baja al 25% en los CDI HER2/neu negativos. Además, se estima que más de un 40% de los CDI HER2/neu+ muestran coamplificación de otros oncogenes, tales como CCND1 (ciclina D1, MYC, o MDM2). Así mismo, hasta un 50% de los casos pueden mostrar coamplificación de topoisomerasa 2 alfa, que se localiza en la misma región cromosómica, habiéndose sugerido que

esta alteración es la responsable de la relativa sensibilidad a antraciclinas que los CDI HER2/neu+ presentan.

Recientes estudios utilizando arrays de DNA han confirmado que CDI HER2/neu+ muestran un perfil genético o "firma molecular" característico. Entre los genes habitualmente sobreexpresados en estos tumores se encuentran algunos localizados en la misma región cromosómica (17q12) de HER2/neu, como GRB7 o PPARB, y otros de distintas regiones como GATA4, galectina 1 y 3 o cadherina P. Los cambios de expresión de estos genes, sin duda tiene impacto en las características clinicopatológicas de estos tumores y representan dianas potenciales para intervenciones terapéuticas.

### **Bibliografía.**

Hoque A, Sneige N, Sahin AA, Menter DG, Bacus JW, Hortobagyi GN, Lippman SM. Her-2/neu gene amplification in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:587-90.

Fiche M, Avet-Loiseau H, Maugard CM, Sagan C, Heymann MF, Leblanc M, Classe JM, Fumoleau P, Dravet F, Mahe M, Dutrillaux B. Gene amplifications detected by fluorescence in situ hybridization in pure intraductal breast carcinomas: relation to morphology, cell proliferation and expression of breast cancer-related genes. *Int J Cancer.* 2000;89:403-10.

Mackay A, Jones C, Dexter T, Silva RL, Bulmer K, Jones A, Simpson P, Harris RA, Jat PS, Neville AM, Reis LF, Lakhani SR, O'Hare MJ. cDNA microarray analysis of genes associated with ERBB2 (HER2/neu) overexpression in human mammary luminal epithelial cells. *Oncogene.* 2003;22:2680-8.

Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, De Potter CR. Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:622-8.

Bertucci F, Borie N, Ginestier C, Groulet A, Charafe-Jauffret E, Adelaide J, Geneix J, Bachelart L, Finetti P, Koki A, Hermitte F, Hassoun J, Debono S, Viens P, Fert V, Jacquemier J, Birnbaum

D. Identification and validation of an ERBB2 gene expression signature in breast cancers. *Oncogene*. 2004;23:2564-75.

Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, Chamness GC, Hilsenbeck SG, Fuqua SA, Wong J, Allred DC, Clark GM, Schiff R. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:353-61.