

# Classificazione in base ai profili genici

Estratto dalle Linee guida AIOM 2012

<http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/Neoplasie+della+mammella/1,1982,0>

*A cura del Dr.G.Antonini*

Il tumore della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinico-patologiche possono presentare un decorso clinico diverso. In seguito alle indagini di biologia molecolare sul profilo genico<sup>39</sup> dei carcinomi della mammella sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi:

- “luminali A”: neoplasie con espressione dei recettori ormonali, a prognosi favorevole;
- “luminali B”: neoplasie che, pur possedendo l’espressione dei recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, a causa della spinta proliferativa elevata e dal corredo di espressione dei geni di proliferazione altamente espressi che li accompagna;
- “HER2”: presenza di espressione di HER2;
- “basal like”: neoplasie caratterizzate dalla assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2 e da una aumentata espressione delle citocheratine (mioepiteliali) basali (CK5/6 e CK 17).

Negli anni è stata evidenziata una eterogeneità, all’interno di tali sottogruppi, che aumenta con l’aumentare delle conoscenze. Recentemente è stato ad esempio identificato un altro sottogruppo di neoplasie con assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2, ma con markers di cellule staminali, bassa espressione di claudine (proteine di giunzione cellulo-cellulari) e infiltrati linfocitari, definito “claudin low” e caratterizzato da cattiva prognosi<sup>40,41</sup>.

Nella pratica clinica, grazie ad una valutazione immunoistochimica che valuta lo stato dei recettori ormonali, del Ki67 e di HER2, possono essere identificati dei sottogruppi fenotipici di carcinoma mammario che presentano una buona corrispondenza con i sottogruppi classificati in base ai profili di espressione genica<sup>42</sup>. Tali sottogruppi, che hanno una rilevanza clinica ed implicazioni terapeutiche importanti, anche a livello di terapia adiuvante sono:

1. **-luminali A:** recettori ormonali positivi, HER2 negativo e bassa attività proliferativa (di cui fanno parte molto frequentemente alcuni istotipi specifici quali carcinoma tubulare, carcinoma lobulare tipo classico);
2. **-luminali B/ HER2 negativi:** recettori ormonali positivi, HER2 negativo ed alta attività proliferativa;
3. **-luminali B/HER2 positivi:** recettori ormonali positivi, HER2 sovraespresso (3+ alla immunoistochimica) o amplificato, qualsiasi valore di attività proliferativa;
4. **-HER2 positivi (non luminali):** HER2 sovraespresso (3+ all’immunoistochimica) o amplificato (FISH o altre metodiche) ed entrambi i recettori ormonali negativi;
5. **-tripli negativi:** assenza di espressione dei recettori ormonali e negatività di HER2. La corrispondenza tra il fenotipo “triplo negativo” individuato su base immunoistochimica e il sottogruppo intrinseco “basal like” individuato su base genica, esiste solo nell’80% circa dei casi, a dimostrazione ulteriore dell’estrema eterogeneità presente all’interno di questi sottogruppi. All’interno del sottogruppo “triplo negativo” sono compresi alcuni istotipi speciali come il midollare tipico e l’adenoido-cistico, a basso rischio di ripresa. Analisi retrospettive hanno associato i quattro sottotipi a differenze in sopravvivenza libera da malattia, sedi di ripresa di malattia e sopravvivenza globale.<sup>43</sup>

Per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per la singola paziente si stanno studiando profili genici con un numero più limitato di geni ed alcuni di questi test, valutati prevalentemente in studi retrospettivi, sono già in commercio in alcuni Paesi. Al momento sono ancora in corso tre studi prospettici randomizzati su ampia casistica che confrontano i profili genici con i criteri standard nel selezionare le pazienti con carcinoma mammario recettori ormonali positivi ed

HER2 negativo che possano beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante in aggiunta alla terapia ormonale. I primi due studi americani (TAILORx e RxPONDER) valutano il test **Oncotype Dx** che analizza l'espressione di 21 geni su tessuto paraffinato (molecole di RNA con la metodica RT-PCR) e classifica i tumori con recettori ormonali positivi in base ad un "recurrence score" in tre gruppi. Nel TAILORx vengono arruolate pazienti con linfonodi ascellari negativi<sup>44</sup>, mentre nello studio RxPONDER (iniziato nel 2011) pazienti con linfonodi ascellari positivi 1-3. Il terzo studio in corso in Europa, il MINDACT, utilizza invece il test **MammaPrint** che analizza 70 geni su tessuto fresco congelato (DNA microarray) e classifica i tumori in basso ed alto rischio di ripresa.<sup>45</sup> In quest'ultimo studio vengono attualmente arruolate anche pazienti N+ con interessamento di 1-3 linfonodi.

## BIBLIOGRAFIA

38. Monhollen L, Morrisen C, Ademuyiwa FO, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular breast cancer type. *Histopathology* 2012;61:365-377.
39. Van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, et al. A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
40. Carey LA. Directed Therapy of Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist* 2010;15:49-56.
41. Prat A, Parker JS, Karginova O, Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12R68.
42. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736–750.
43. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Clin Oncol* 2010;28:3271-3277.
44. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 721-728.
45. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E et al. Clinical application of the 70 gene-profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:729-735.