

## Estudio de los subtipos moleculares de cáncer de mama en un programa de cribado poblacional.

**Tipo:** Presentación Electrónica Científica

**Autores:** **Rodrigo Sánchez Vallejo**, Xavi Bargalló Castelló, Daniel Vas -, Martín Veslasco Romera, Montserrat Del Amo Conill, Gorane Santamaría Ormaetxea

### Objetivos

#### Introducción

El cáncer de mama (CM) ya no se considera una sólo enfermedad, sino que es una entidad heterogénea que engloba varios subtipos genéticos y moleculares, que presentan un comportamiento clínico-patológico diferente.

La clasificación tradicional del CM basada en características histopatológicas ofrece un limitado valor pronóstico.

La correlación entre los hallazgos radiológicos y los subtipos moleculares de CM ha sido reportada en la literatura con resultados variables y heterogéneos<sup>[1,2,3]</sup>.

Estudios basados en perfiles de expresión génica han identificado dos grupos principales de pacientes según tengan receptores hormonales positivos o no. Aquellos con receptores hormonales positivos se subdividen a su vez en dos tipos: (a) **Luminal A-like** [Fig. 1](#) [Fig. 2](#) [Fig. 3](#) , (b) **Luminal B-like** [Fig. 4](#) [Fig. 5](#) [Fig. 6](#) que muestran diferencias considerables en cuanto a pronóstico y a su sensibilidad a terapias citotóxicas<sup>[4]</sup>.

Se han determinado dos grupos adicionales, que son aquellos tumores (c) que sobreexpresan el "humor epidermal growth factor receptor 2", **HER2+** [Fig. 10](#) [Fig. 11](#) , y (d) los tipo **Basal-like** [Fig. 7](#) [Fig. 8](#) [Fig. 9](#) que habitualmente son **Triple-Negativo** (TN) por lo que en el uso clínico de cada día se consideran sinónimos aunque no lo son . Los tumores TN, frecuentemente presentan mayor tamaño (>2cm), afectación ganglionar y alto grado histológico en comparación a otros subtipos de CM al momento de diagnóstico<sup>[3]</sup>.

Esta clasificación es clínicamente relevante, debido a que aporta información de carácter pronóstico y predictivo de la agresividad de la enfermedad. Asimismo, permite realizar una estratificación de riesgo e individualizar las opciones terapéuticas sistémicas (hormonoterapia, quimioterapia y tratamiento dirigido contra el receptor HER2).

El HER2 es un proto-oncogen, cuya amplificación resulta en un incremento de la agresividad celular y

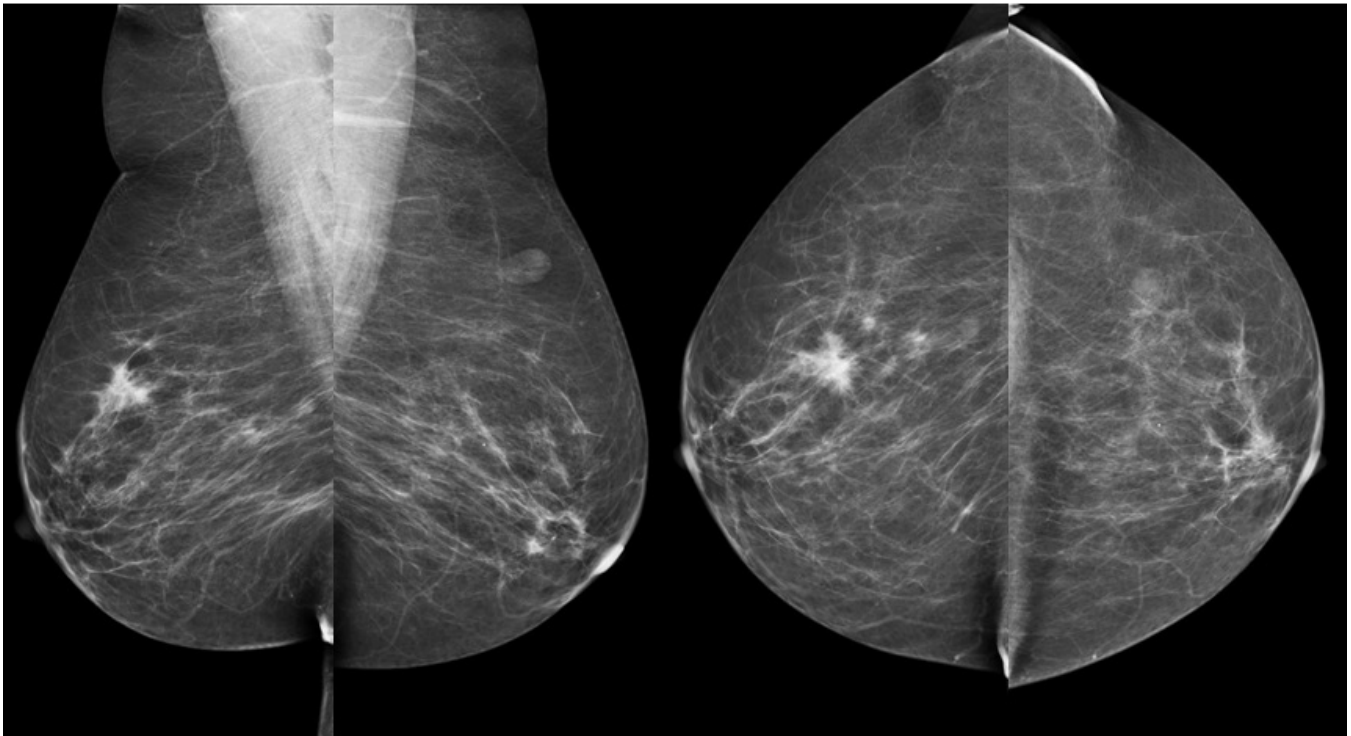
crecimiento tumoral más rápido. Los tumores que muestran amplificación del oncogene HER2/neu responden a drogas dirigidas al receptor HER2, como el trastuzumab, reduciendo la tasa de recurrencia y mortalidad de la enfermedad.

Actualmente, se realiza amplificación génica de HER2 en CM invasivos para identificar los pacientes que se beneficiarían de esta terapia.

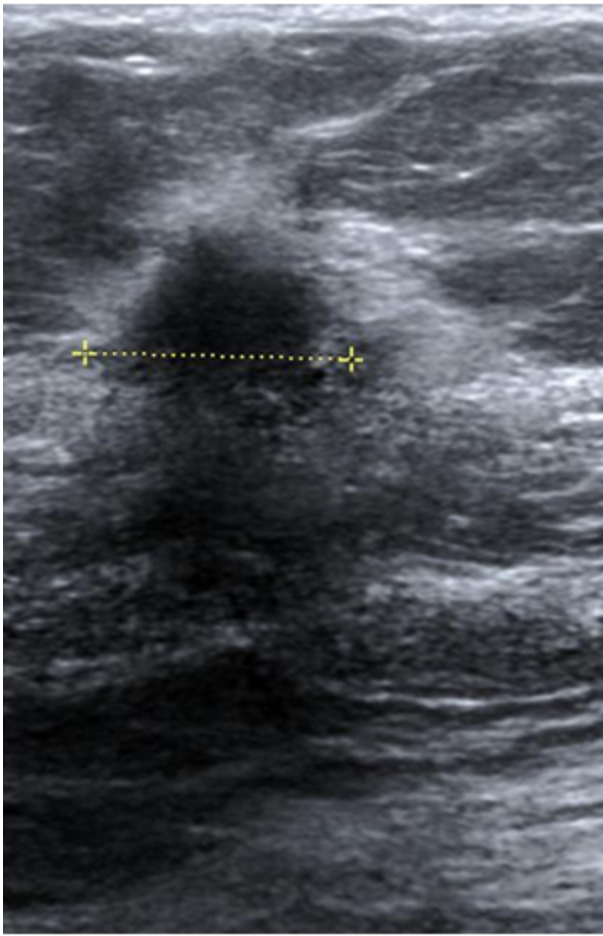
## Objetivos

Determinar la frecuencia de los subtipos moleculares de CM en nuestro programa de cribado poblacional de CM y correlacionarlos con diferentes factores patológicos, clínicos y radiológicos.

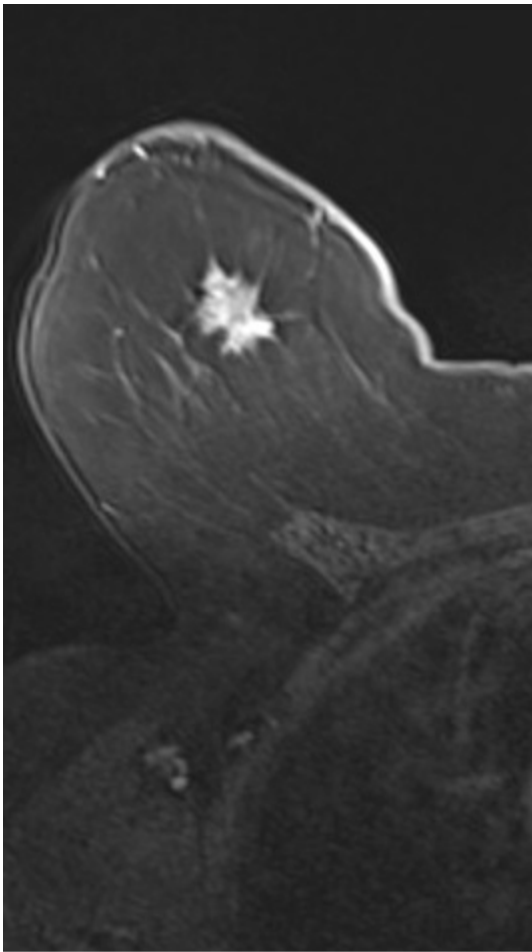
### Imágenes en esta sección:



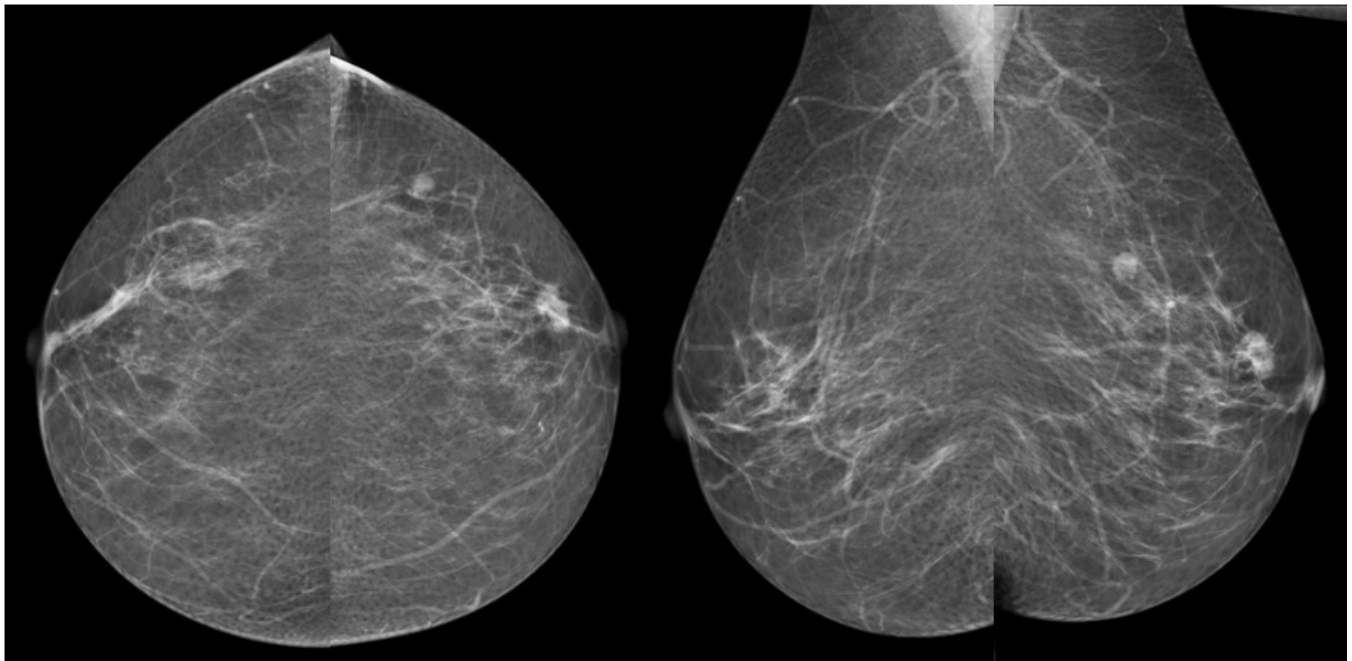
**Fig. 1:** Paciente A (69 años): Carcinoma ductal infiltrante grado nuclear 2 tipo Luminal A-like. Se observa imagen nodular espiculada de 20 mm en CSE de la mama derecha.



**Fig. 2:** Paciente A (69 años): Ecografía mamaria que muestra un nódulo sólido, hipoecoico, de bordes irregulares con marcado halo ecogénico en CSE de la mama derecha.



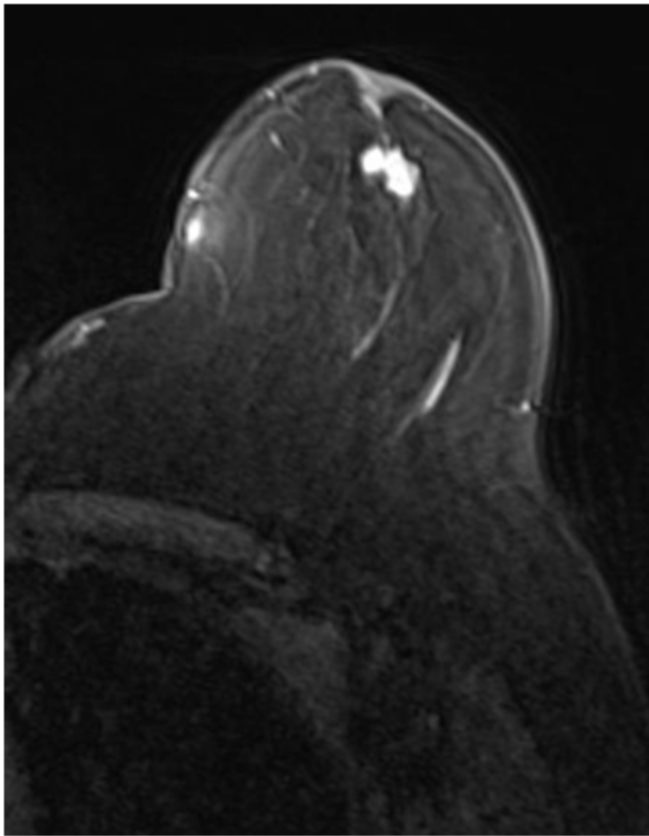
**Fig. 3:** Paciente A (69 años): Imagen axial RM post gadolinio en fase precoz que muestra captación nodular de morfología irregular y bordes espiculados que mide 26 x 20 x 17 mm.



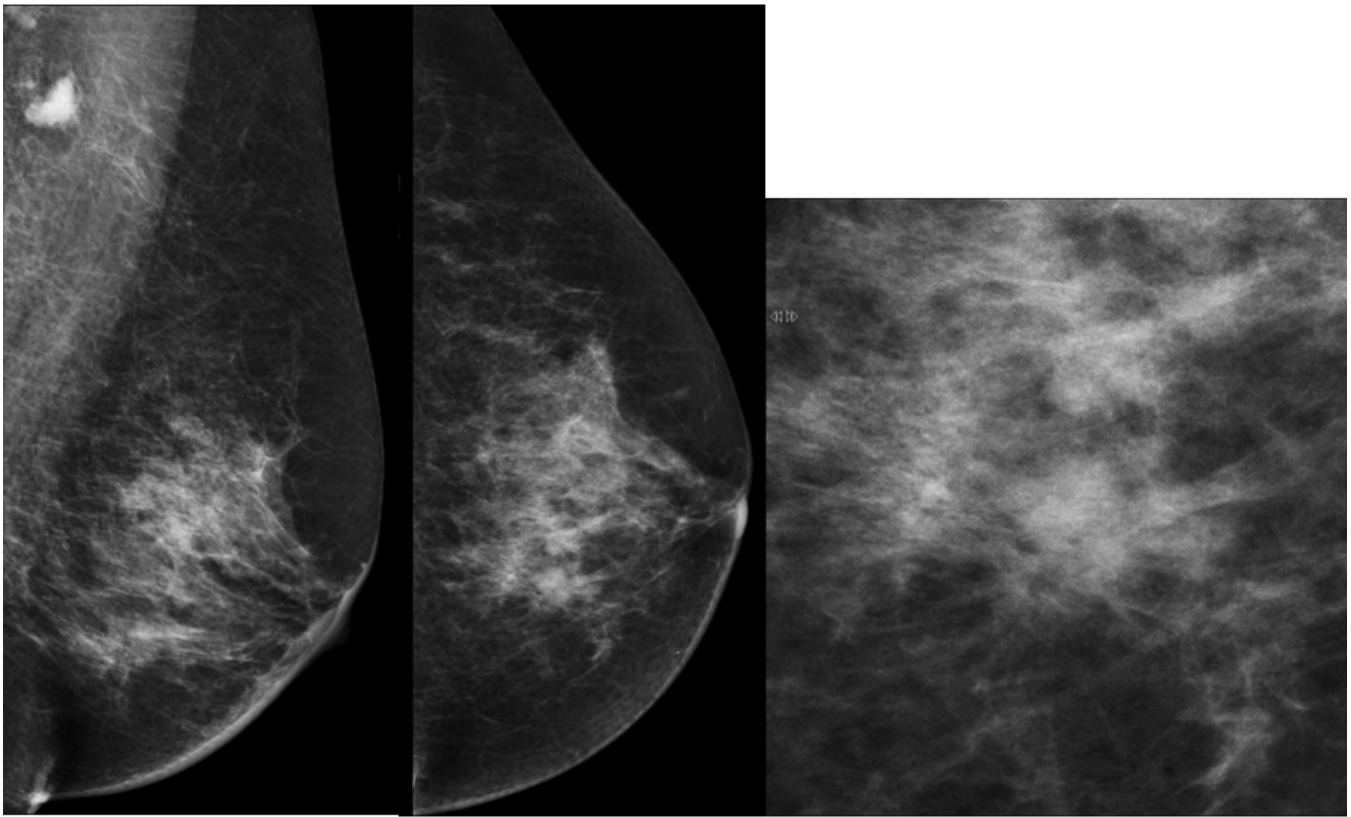
**Fig. 4:** Paciente B (63 años): Carcinoma ductal infiltrante grado nuclear 3 tipo Luminal B-like. Nódulo espiculado de 15 mm retroareolar en mama izquierda. Se observa también un ganglio intramamario en CSE de 8 mm.



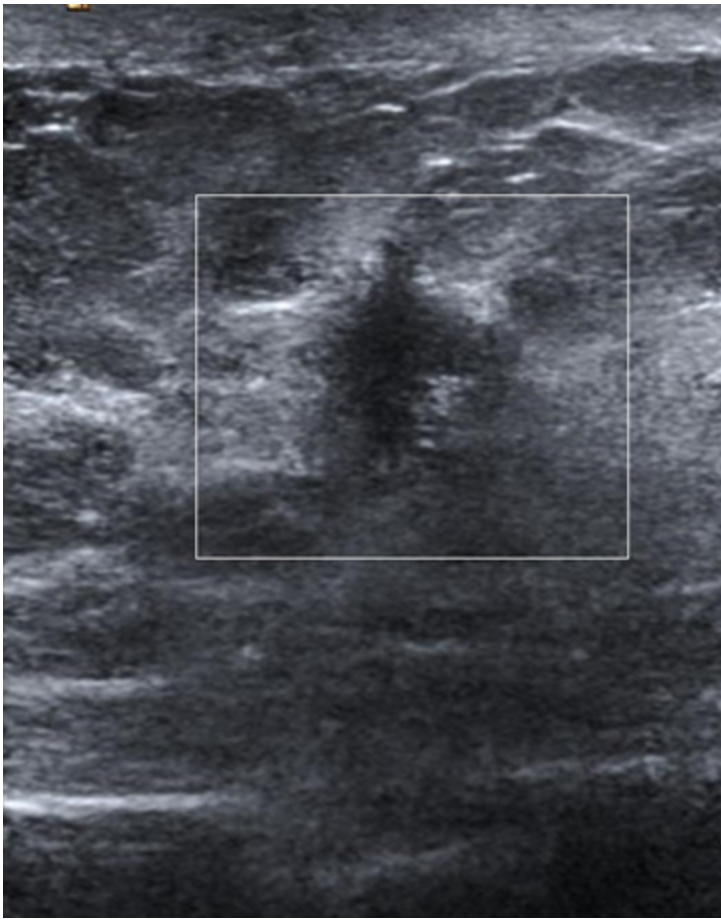
**Fig. 5:** Paciente B (63 años): Ecografía mamaria que muestra un nódulo sólido de morfología irregular de 15 mm retroareolar izquierdo correspondiente a un carcinoma infiltrante grado nuclear 3 Luminal B-like.



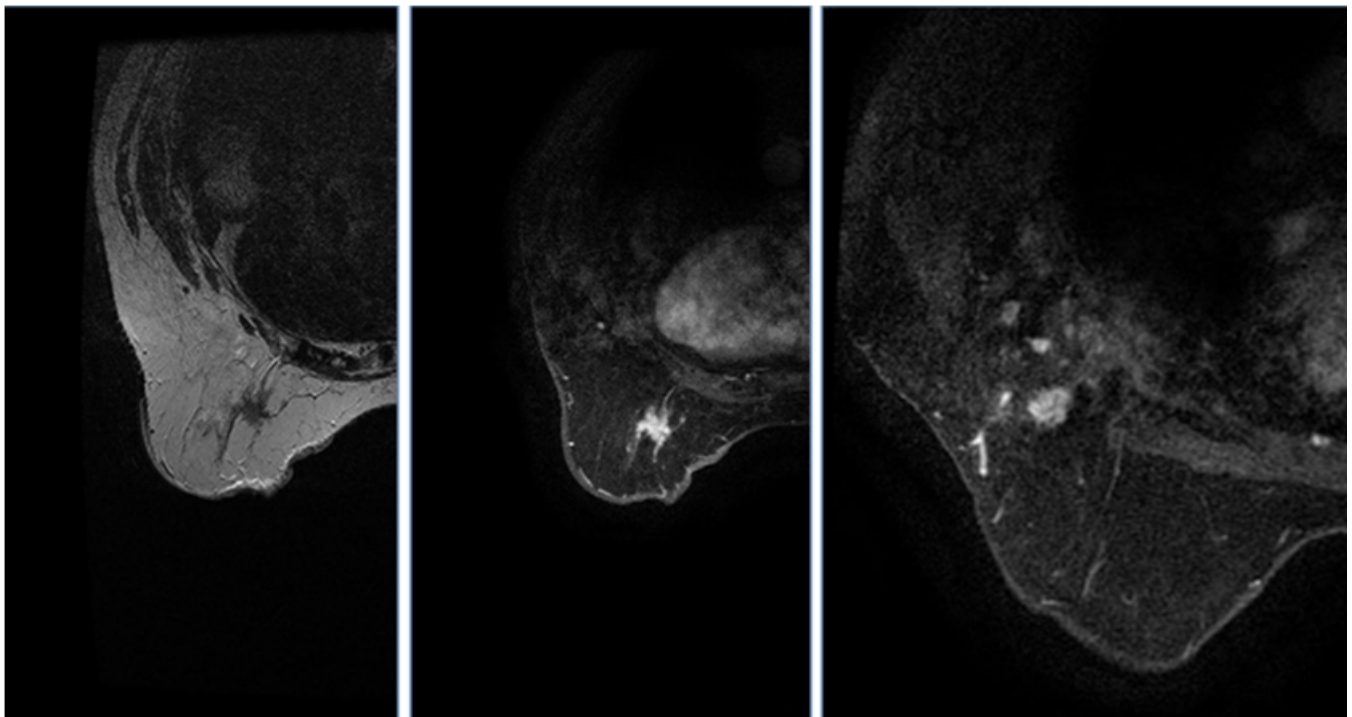
**Fig. 6:** Paciente B (63 años): Imagen axial RM post gadolinio en fase precoz, que muestra captación nodular polilobulada de 17 mm en UCS de la mama izquierda, correspondiente a un carcinoma ductal infiltrante grado nuclear 3 Luminal B-like.



**Fig. 7:** Paciente C (69 años): Carcinoma ductal infiltrante grado nuclear 3 Triple-Negativo, con metástasis axilar. Asimetría focal con distorsión asociada (ver magnificación) en CII y ganglio axilar izquierdo aumentado de tamaño.

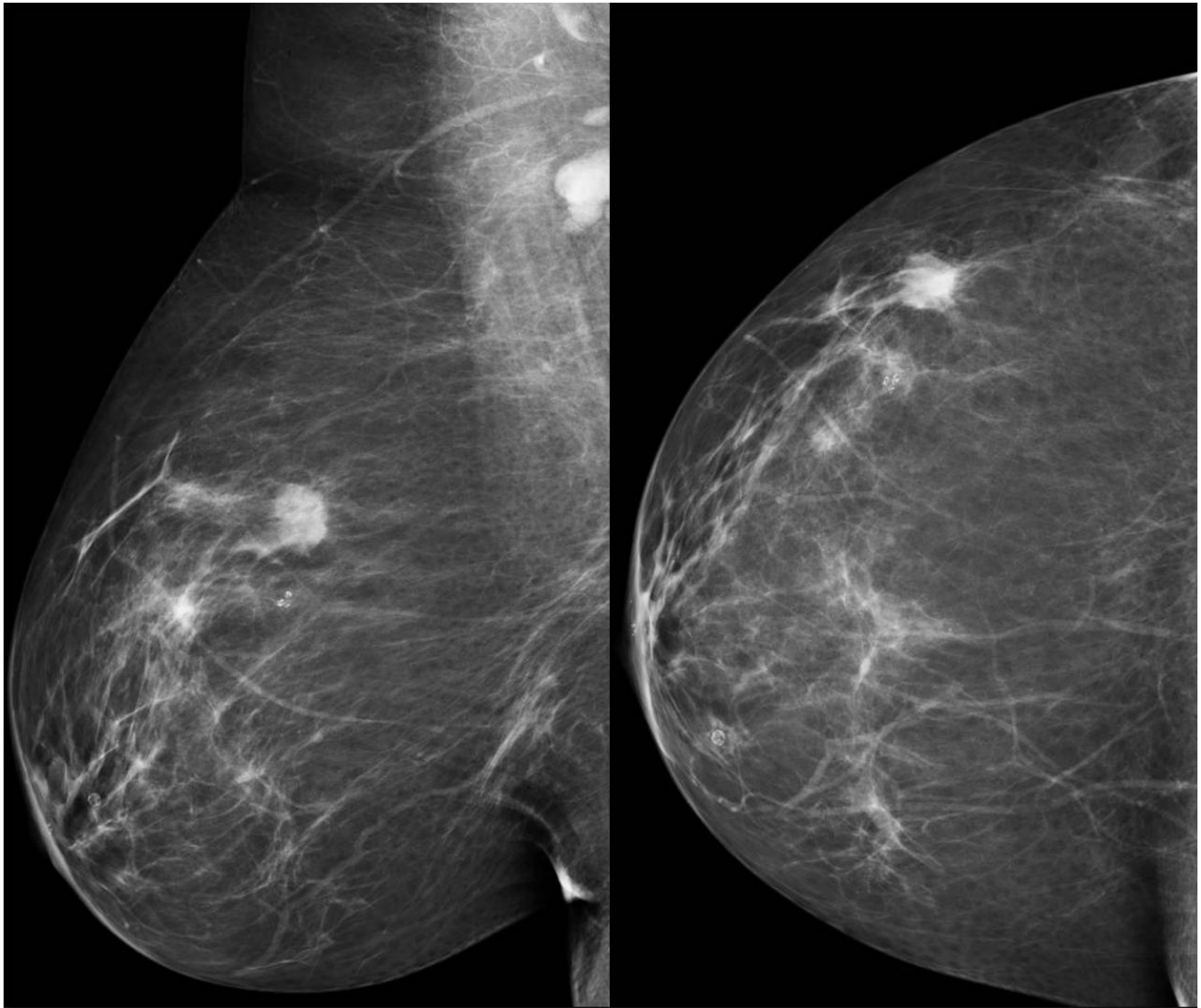


**Fig. 8:** Paciente C (69 años): la ecografía muestra lesión sólida, hipoecoica, de bordes irregulares , de 11 mm de tamaño con halo hiperecoico, correspondiente a un carcinoma ductal infiltrante Triple-Negativo.

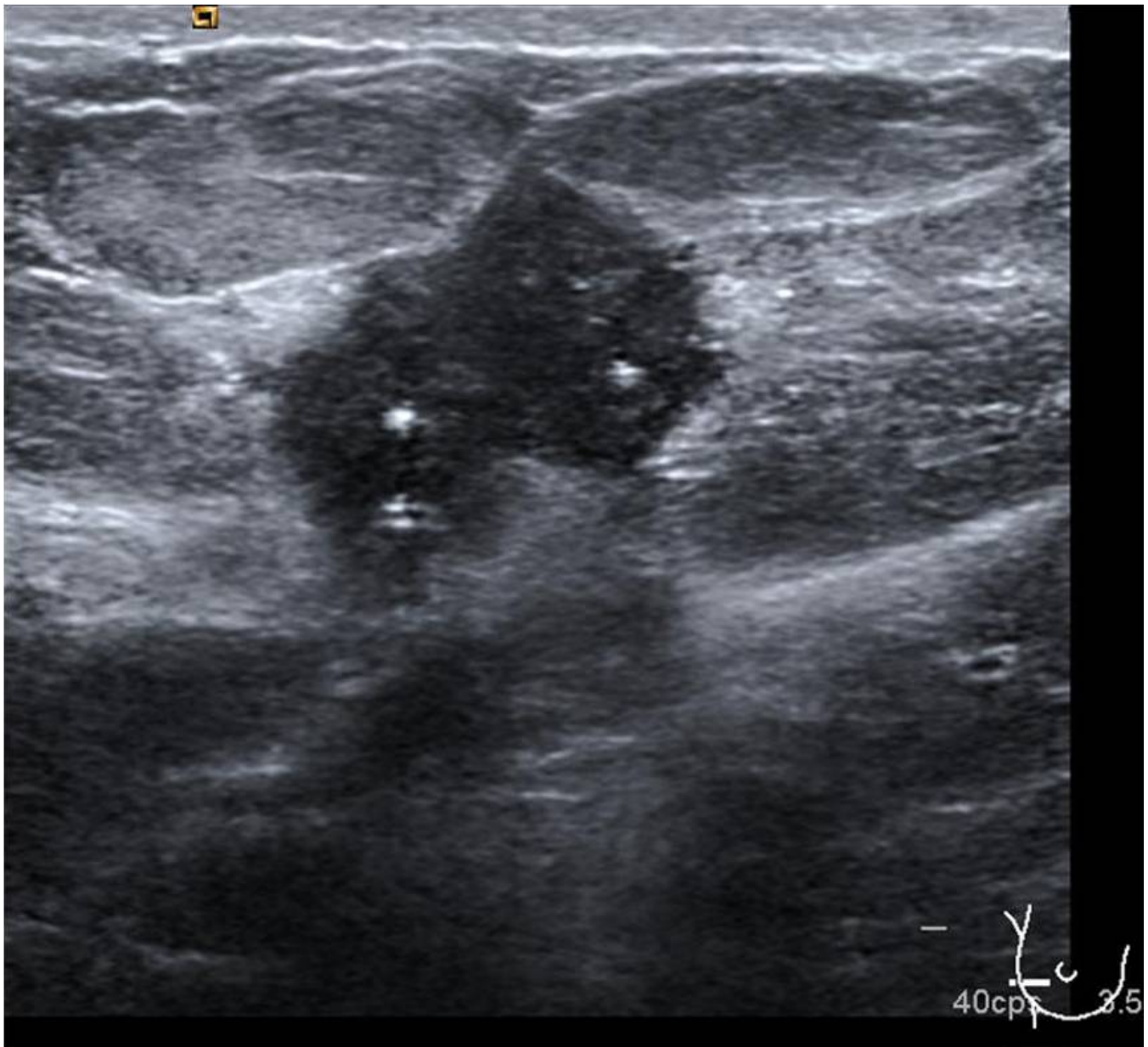




**Fig. 9:** Paciente C (69 años): Imágenes axiales RM T2W y post administración de gadolinio en fase precoz, que muestran captación nodular de morfología irregular y bordes espiculados de 28mm. Adenopatía metastásica axilar de 15 mm.



**Fig. 10:** Paciente D (55 años): Carcinoma ductal infiltrante tipo HER 2 +. En la mamografía se aprecia la imagen nodular en CSE de la mama derecha junto con adenopatía axilar patológica.



**Fig. 11:** Paciente D (55 años): la ecografía muestra un nódulo sólido de morfología irregular con algunas microcalcificaciones.

## Material y métodos

Es un estudio retrospectivo en el que se revisaron 101 CM consecutivos diagnosticados entre enero de 2014 y septiembre de 2015, todos ellos procedentes de nuestro programa de cribado poblacional para la detección precoz del CM. Nuestro programa interesa los distritos de Sants-Montjouis, Les Corts y Example esquerre de la ciudad de Barcelona. La población diana incluye mujeres entre 50 y 69 años, que son invitadas a participar cada dos años. El programa se adhiere a las recomendaciones de funcionamiento de la guía europea.

De los 101 casos, tres se perdieron al seguimiento. De los restantes 98, veinte correspondían a carcinomas in situ en los que se obtuvieron receptores de estrógenos y progesterona. Los restantes 78 correspondían a carcinomas infiltrantes en los que se obtuvieron receptores de estrógenos (RE), progesterona (RP), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el antígeno de proliferación celular Ki-67 en 49 casos.

Existen varias pruebas para el estudio de la expresión de ciertos genes implicados en la biología del CM (MammaPrint y Oncotype DX serían los nombres comerciales de los test genéticos más conocidos). El uso de estos test genéticos permite tipificar con seguridad a que subtipo pertenece el tumor y ello modifica la decisión sobre si es necesario dar tratamiento quimioterápico adyuvante en 20-30 % de los casos. No obstante, se trata de pruebas muy caras y por el momento no se realizan de forma sistemática por lo que en la práctica clínica se recurre a la determinación y combinación de distintos receptores por evaluación inmunohistoquímica (IHQ) para obtener una estimación indirecta del subtipo genético.

Siguiendo la clasificación de la ESMO<sup>[4]</sup> (European Society of Medical Oncology), basada en la combinación de los resultados relativos al estado de los receptores hormonales, HER2 y Ki-67, se obtuvieron 4 subtipos genéticos [Tbl.12](#)

Las mamografías fueron realizadas usando un sistema de mamografía digital directo (Senographe Essential, GE). Se realizaron proyecciones cráneo-caudales y mediolaterales oblicuas de ambas mamas en todas las participantes en el programa. Proyecciones laterales y compresión focalizada fueron obtenidas en un segundo examen cuando fue necesario.

Se estudiaron las siguientes variables: edad, tipo histológico, grado nuclear, tamaño, estadificación de tumor, estado axilar, patrón radiológico y tratamiento realizado.

Siguiendo el léxico del sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), se categorizó en cuatro patrones radiológicos que fueron: nódulo, calcificación, distorsión arquitectural, asimetría y mixto (calcificación + cualquiera).

El análisis estadístico de los subtipos de CM y la relación con diferentes factores radiológicos, clínicos y patológicos fue realizado con el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versión 15.0 for Windows, Chicago, IL, USA).

**Imágenes en esta sección:**

Subtipo	Estado de los receptores hormonales	Estado de HER2	Estado Ki-67
Luminal A	ER+y/o PR+	Negativo para HER2	Bajo (< 14%) (**)
Luminal B	ER+y/o PR+ (*)	Negativo para HER2	Alto
HER2 positivo		Positivo para HER2	Cualquiera
Triple Negativo	ER y PR-	Negativo para HER2	Cualquiera

(\*): Independientemente del nivel de Ki-67y siguiendo las recomendaciones de Prat et al [5] niveles de RP inferiores al 20 % se consideraran bajos a efectos de la clasificación en subtipos moleculares y estas pacientes se incluirán como Luminal B.

(\*\*): Siguiendo las recomendaciones de Cheang et al [6] se establece el punto de corte del Ki-67 en menos o más de 14 %).

**Tbl. 12:** Tabla 1 Aproximación inmunohistoquímica (IHQ) a los subtipos genéticos de cáncer de mama.

## Resultados

Se obtuvo información de 98 pacientes de 59 +/- 6 años de edad. No se incluyó en el análisis 3 casos que continuaron tratamiento en otro centro asistencial.

El tipo histológico y tipo molecular IHQ más frecuente de los tumores detectados fue el Carcinoma ductal infiltrante con receptores hormonales positivos subtipo Luminal-A like [Tbl.13](#)

De los 98 cánceres, 78 eran infiltrantes y nos centramos en el estudio de éstos. Subtipo Luminal-A like: 42 % (33/78); Luminal-B like: 35 % (27/78); HER 2+: 18 % (14/78) y TN: 5 % (4/78).

Respecto al tipo genético-IHQ y patrón radiológico, se observó un mayor número de distorsiones entre los Luminal-A like. Asimismo, se observó un mayor número de patrones cálcicos entre los subtipos Luminal-B like y HER 2+ lo que es lógico ya que incluyen a aquellos carcinomas in situ más agresivos que se han convertido en infiltrantes [Tbl.14](#)

Respecto al tipo genético-IHQ y estado axilar, se observó una clara diferencia en los tumores TN ya que el 50 % de ellos tenían afectación axilar. Por contra, el resto de subtipos tenían un grado de afectación axilar similar de alrededor del 15 % como se pone de evidencia en la [Tbl.15](#).

Respecto al tipo genético-IHQ y la estadificación, se observa una progresión en el número de estadios 2 y 3 a medida que avanzamos de subtipo. Así, un 18 % (6/33) de tumores Luminal-A like son estadio 2-3,

mientras que lo son un 29 % (8/27) de los Luminal-B like, un 57 % (8/14) de los HER 2+ y un 75 % (3/4) de los TN [Tbl.16](#) y [Fig. 19](#).

Respecto al tipo genético-IHQ y el grado nuclear (GN), se observa que la mayoría de Luminal A- like son GN 1 o 2, mientras que la mayoría de HER 2+ y los triple negativo son GN 3 [Tbl.17](#).

Respecto al Ki-67, las dos terceras partes de Estadios 1 tienen un Ki-67 bajo mientras que los 2/3 de Estadios 2 y 3 tienen un Ki-67 alto [Tbl.18](#).

**Imágenes en esta sección:**

Tipo histológico		
Tipo	Frecuencia	Porcentaje
CDI	74	76
CDIS	20	20
CLI	3	3
CPI	1	1
Total	98	100

**Tbl. 13:** Tabla 2: Tipos histológicos de los tumores de mama detectados. CDI: carcinoma ductal infiltrante. CDIS : carcinoma ductal in situ. CLI: carcinoma lobulillar infiltrante. CPI: carcinoma papilar invasivo.

	Patrón Radiológico				Total
	Nodular	Cálcico	Distorsión	Mixto	
Luminal A - like	21	3	7	2	33
Luminal B - like	16	5	2	4	27
HER2 positivo	7	4	2	1	14
Basal - like	2	0	2	0	4
<b>Total</b>	46	12	13	7	78

**Tbl. 14:** Tabla 3: Tipo genético y patrón radiológico.

		Estadio			Total
		N0	N1	N2	
TIPO	Luminal A - like	28	4	1	33
	Luminal B - like	23	2	2	27
	HER2 positivo	12	2	0	14
	Basal - like	2	1	1	4
Total		65	9	4	78

**Tbl. 15:** Tabla 4: Tipo genético y estado axilar.

		Estadi				Total
		1	2	3	4	
TIPO	Luminal A - like	27	5	1	0	33
	Luminal B - like	19	6	2	0	27
	HER2 positivo	6	7	0	1	14
	Basal - like	1	2	1	0	4
Total		53	20	4	1	78

**Tbl. 16:** Tabla 5: Tipos genéticos y estadificación.

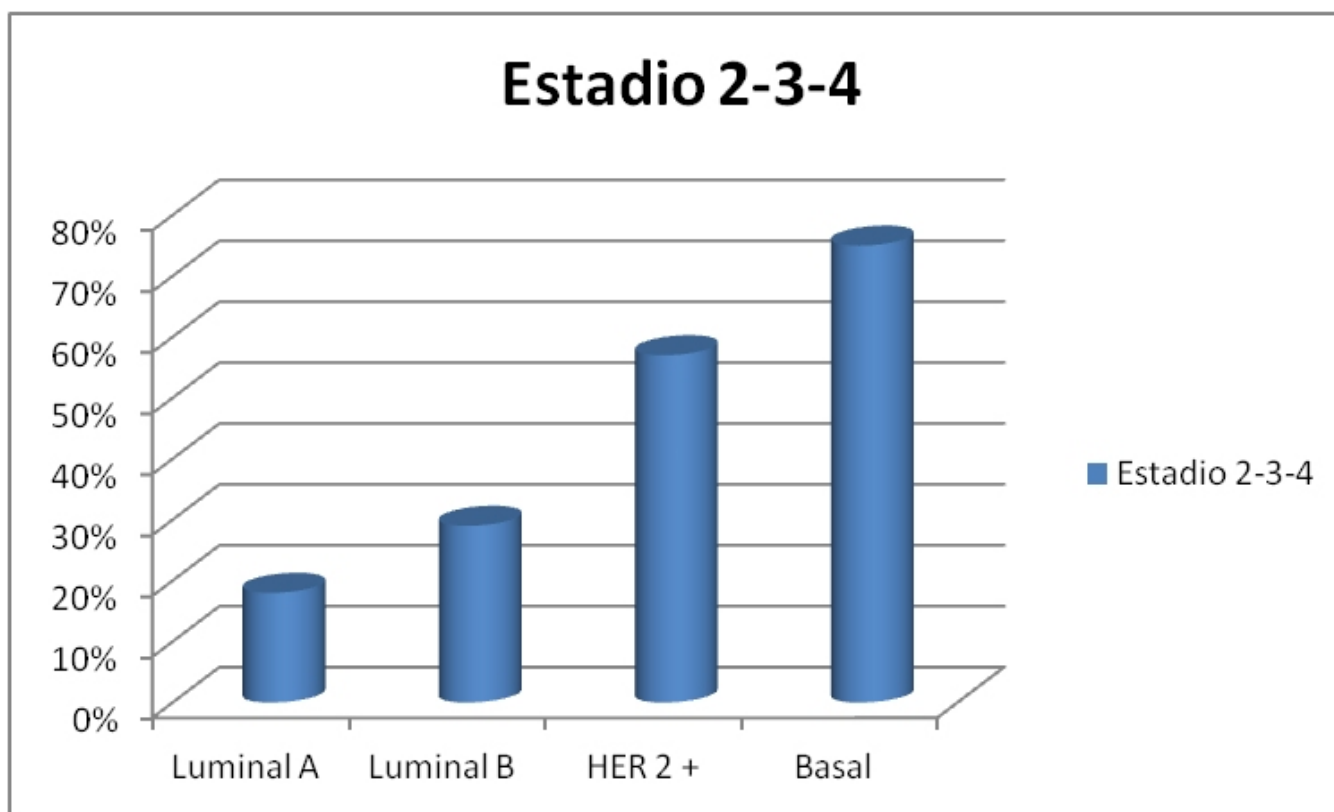
		Grado nuclear				Total
		gn1	gn2	gn3	4	
TIPO	Luminal A - like	15	16	1	0	32
	Luminal B - like	5	19	2	0	26
	HER2 positivo	1	5	8	0	14
	Basal - like	1	0	2	1	4
Total		22	40	13	1	76

**Tbl. 17:** Tabla 6: Tipo genético y grado nuclear.

		KI673		Total
		menos de 14 %	mas de 14 %	
Estadi	1	27	10	37
	2	3	5	8
	3	0	1	1
	4	1	0	1
Total		31	16	47

**Tbl. 18:** Tabla 7: Estadificación y Ki-67





**Fig. 19:** Gráfica que muestra como progresa el porcentaje de estadios avanzados según el tipo genético.

## Conclusiones

El subtipo más frecuente en este grupo de cánceres detectados en el programa de detección precoz es el Luminal-A like.

El subtipo Luminal-B like en nuestra muestra representa el 35 % que es un porcentaje mayor del habitualmente publicado, lo que probablemente se relaciona con los criterios de clasificación escogidos basándonos en los trabajos de Prat et al <sup>[5]</sup>.

Respecto al patrón radiológico se observa que hay un mayor número de distorsiones entre los Luminal-A like y un mayor número de patrón cálcico entre los Luminal B y HER 2.

El porcentaje de estadios 2-3 aumenta progresivamente a medida que aumenta la agresividad biológica del perfil genético. Los tumores triple negativo tienen una mayor afectación axilar. Asimismo, la mayoría de HER 2+ y TN son GN 3. Respecto al Ki-67, las 2/3 partes de estadios 2 y 3 tienen un Ki-67 alto.

## Bibliografía / Referencias

1. Baré M, Torà N, Salas D, Sentís M, Ferrer J, Ibáñez J, et al. Mammographic and clinical characteristics of different phenotypes of screen-detected and interval breast cancers in a nationwide

screening program. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 154(2):403–15.

2. Killelea BK, Chagpar AB, Bishop J, Horowitz NR, Christy C, Tsangaris T, Raghu M, Lannin DR. Is there a correlation between breast cancer molecular subtype using receptors as surrogates and mammographic appearance?. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(10):3247-53.

3. Trop I, LeBlanc SM, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M, El Khoury MM. Molecular Classification of Infiltrating Breast Cancer: Toward Personalized Therapy. *RadioGraphics.* 2014; 34(5): 1178–1195.

4. Zackrisson S, Cardoso F, Guidelines E. clinical practice guidelines Primary breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up clinical practice guidelines. 2015;26(Supplement 5).

5. Prat A, Cheang MCU, Martín M, et al. Prognostic Significance of Progesterone Receptor–Positive Tumor Cells Within Immunohistochemically Defined Luminal A Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(2):203-209.

6. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009 May 20; 101 (10):736-50.