

Relación entre el test de 21 genes y descriptores BIRADS en mujeres con cáncer de mama con receptor de estrógenos positivo (RE+), receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) y sin afectación ganglionar (N0).

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: José Luis Lerma Gallardo, María José Ciudad Fernández, Myriam Montes Fernández, José Ángel García Saenz, Juan Arrazola García

Objetivos

El cáncer de mama es un grupo heterogéneo de enfermedades con distintos aspectos morfológicos, historia natural y distinta respuesta al tratamiento [1].

Se sabe que las clásicas variables clínicas e histopatológicas (edad, tamaño tumoral, grado y tipo histológico, estado de los receptores hormonales, expresión del Ki67...) son insuficientes para predecir con exactitud la probabilidad de la recurrencia a distancia y el posible beneficio de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama invasivo con receptor de estrógenos positivo (RE+), receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) y sin afectación ganglionar (N0). Consecuentemente, pacientes que precisan ser tratadas, no lo son, y otras pacientes son tratadas innecesariamente.

Oncotype DX® (test de 21 genes) es un test de expresión génica que analiza la expresión de 21 genes (16 genes relacionados con el cáncer de mama y 5 genes de referencia) en el tejido tumoral, mediante la técnica de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) [Tabla 1]. Dicho test otorga una puntuación numérica entre 0 y 100, denominada “Recurrence Score” (RS), relacionada con la probabilidad de recurrencia a distancia del cáncer de mama a 10 años del tratamiento y que además puede predecir el beneficio de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama RE+, HER2-, N0 para cada paciente [2, 3].

Panel de 21 Genes de Oncotype DX®				
16 Genes relacionados con el cáncer de mama				
Proliferación	Invasión	Estrógeno	HER2	Otros
Ki-67	MMP11	ER	GRB7	GTSM1
STK15	(estromelina 3)	PR	HER2	CD68
Survivina	CTSL (cathepsina L2)	BLC2		BAG1
CCNB1 (ciclina B1)		SCUBE2		
MYBL2				
5 Genes de referencia				
ACTB (β-actina)	GAPDH	RPLPO	GUS	TFRC

Se ha demostrado en algunos estudios recientes que el resultado del RS cambia la recomendación del

tratamiento adyuvante en aproximadamente un 30% de los pacientes [4, 5].

El objetivo de nuestro estudio es revisar los hallazgos de imagen del cáncer de mama invasivo RE+, HER2- y N0 e investigar si existe alguna asociación con la puntuación del test de 21 genes (Oncotype DX®).

Imágenes en esta sección:

Panel de 21 Genes de Oncotype DX®				
16 Genes relacionados con el cáncer de mama				
Proliferación	Invasión	Estrógeno	HER2	Otros
Ki-67 STK15 Survivina CCNB1 (ciclina B1) MYBL2	MMP11 (estromelina 3) CTSL (catepsina L2)	ER PR BLC2 SCUBE2	GRB7 HER2	GTSM1 CD68 BAG1
5 Genes de referencia				
ACTB (β -actina)	GAPDH	RPLPO	GUS	TFRC

Fig. 1: Panel de 21 Genes de Oncotype DX®. Adaptado de Paik et al. N Engl J Med. 2004 Dec 30;351(27):2817-26.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio retrospectivo de los casos incidentes con carcinoma de mama invasivo RE+, HER2-, N0 desde Enero de 2012 hasta Septiembre de 2014 en nuestro centro (Hospital Clínico San Carlos, Madrid).

En todos los casos seleccionados, se realizó el test genético Oncotype DX® mediante envío de espécimen histopatológico al laboratorio central de Genomic Health® situado en Redwood City, California, Estados Unidos.

Las mamografías digitales se realizaron con dos proyecciones estándar: craneocaudal (CC) y oblicua medio-lateral (OML).

Las ecografías mamarias las realizaron radiólogos especialistas en mama usando una sonda lineal con una frecuencia media de 8 MHz.

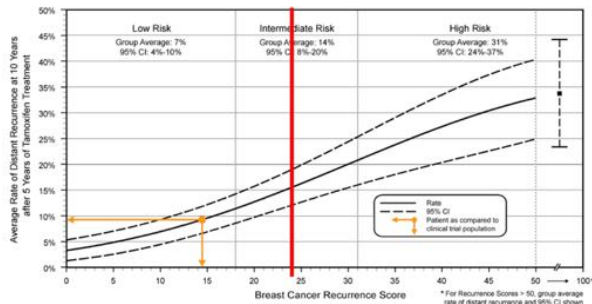
Las RM mamarias se realizaron con pacientes posicionados en decúbito prono con un equipo de 1,5 Teslas. El protocolo básico realizado en nuestro centro consiste en secuencia T1 de alta resolución axial, secuencia T2 sagital, secuencia T2 con saturación grasa axial y estudio dinámico potenciado en T1 sagital, obteniendo una secuencia sin contraste y 5 secuencias tras la administración iv de un bolo de gadolinio intravenoso.

Dos especialistas en radiología mamaria revisaron las pruebas de imagen informando los hallazgos

radiológicos acorde con el BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Data System) de la 5ª edición [6].

El test Oncotype DX® divide a las pacientes según su puntuación en riesgo bajo (puntuación < 18), riesgo intermedio (puntuación 18 – 30) y riesgo alto (puntuación ≥ 31), estimando una probabilidad de recurrencia a distancia a 10 años de 6,8%, 14,3% y 30,5% respectivamente [2].

Dado que la puntuación del Oncotype DX® se puede usar como una variable continua para predecir la recurrencia a distancia, y que el intervalo de confianza para la probabilidad de recurrencia a 10 años comienza a incrementarse significativamente a partir de una puntuación de 24 del RS, en nuestro estudio las pacientes se dividieron en dos grupos según puntuación del RS: bajo riesgo (puntuación < 24) y alto riesgo (puntuación ≥ 24).



Además dividimos a las pacientes en tres subgrupos según variables clínico-patológicas: edad, estado del receptor de progesterona (PR) y el índice de proliferación (Ki 67).

Las variables demográficas se expresaron en media o porcentaje, según conveniencia. El estudio estadístico comparativo entre los hallazgos de imagen y los grupos de bajo o alto riesgo según la puntuación en Oncotype se realizó utilizando el test Chi Cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher para variables cualitativas y test de la t de Student para variables cuantitativas. El nivel para considerar significación estadística se fijó en $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó utilizando el programa informático IBM SPSS Statistics 20.0. **Imágenes en esta sección:**

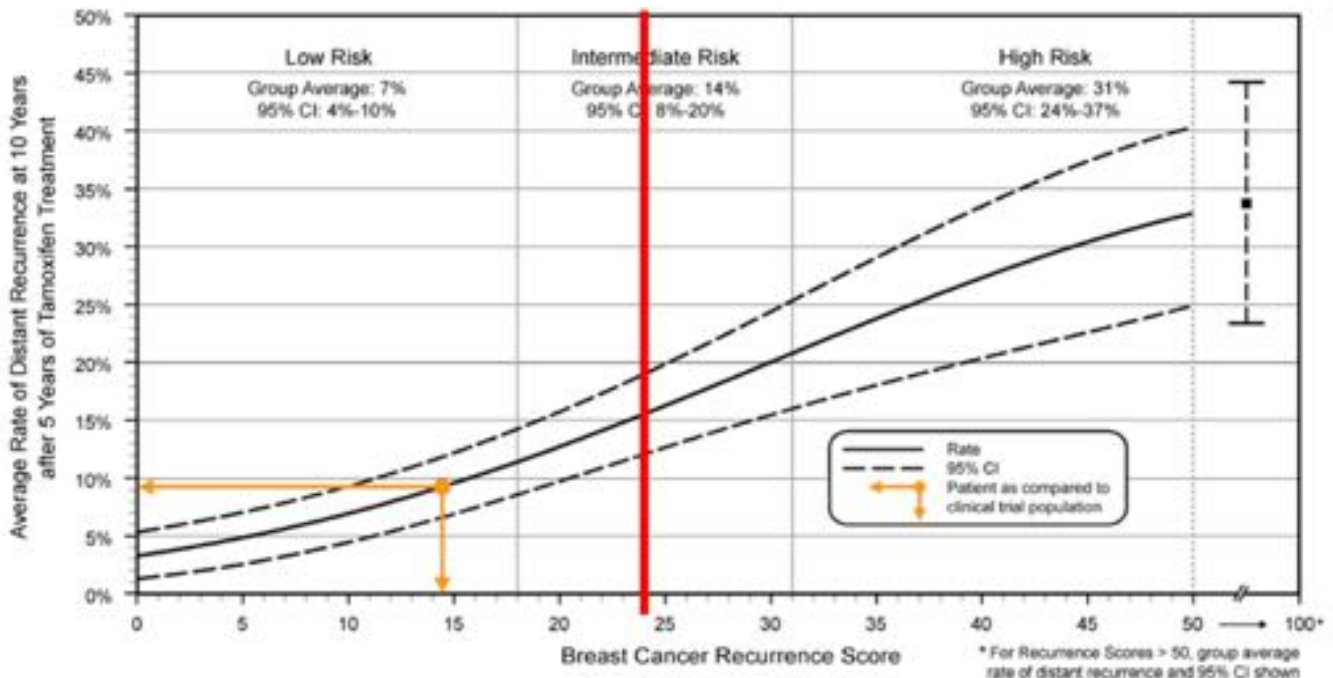


Fig. 2: Oncotype Recurrence Score de una paciente de bajo riesgo (RS de 14), que muestra la relación entre el Recurrence Score (eje x) y el porcentaje medio de recurrencia a distancia en el cáncer de mama invasivo ER+, HER2-, N0 a los 10 años, después de un tratamiento de 5 años de tamoxifeno (eje y). Con la línea roja queremos ilustrar el límite considerado en nuestro estudio (puntuación RS de 24) para clasificar en bajo o alto riesgo, según la puntuación de Oncotype.

Resultados

Características descriptivas

El número total de pacientes analizados con Oncotype DX® con carcinoma de mama invasivo RE+, HER2-, N0 y con mamografía, ecografía y/o RM disponible en nuestra institución fue 56.

Todas las pacientes fueron mujeres, con edades comprendidas entre 33 y 73 años (media, 53).

En cuanto al tipo histológico, en la muestra había 51 (91,1%) casos de carcinoma ductal infiltrante (NOS), 4 (7,1%) casos de carcinoma lobulillar infiltrante y 1 (1,8%) caso de carcinoma mucinoso. En cuanto al grado histológico (grado de Elston), en la muestra había 7 (12,5%) casos con grado I, 43 (76,8%) casos con grado II y 4 (7,1%) casos con grado III. Existieron 2 pacientes en los que no se pudo obtener el grado histológico.

Respecto al tamaño tumoral, las lesiones mostraron un diámetro en milímetros comprendido entre 5 y 40 mm (media, 16,9 mm).

La evaluación del test de Oncotype DX® resultó en 45 pacientes del grupo de bajo riesgo (RS < 24) y 11 pacientes del grupo de alto riesgo (RS ≥ 24). La puntuación del Recurrence Score en nuestra muestra fue de 3 a 52 (media de 18,8).

Teniendo en cuenta el subtipo molecular (análisis inmunohistoquímico), en la muestra existían 21 (37,5%) tumores Luminal A y 33 (58,9%) tumores Luminal B. Existieron 2 casos en los que no se pudo obtener el subtipo molecular.

Características demográficas de los pacientes			
Edad (años)	Mínimo	Máximo	Media
	33	73	53
Tipo histológico (n, %)	Carcinoma ductal invasivo (NOS)	Carcinoma lobulillar invasivo	Otros
	51 (91.1%)	4 (7.1%)	1 (1.8%)
Grado histológico (n, %)	I	II	III
	7 (12.5%)	43 (76.8%)	4 (7.1%)
Tamaño tumoral (mm)	Mínimo	Máximo	Media
	5	40	16.9
Oncotype Dx®	Mínimo	Máximo	Media
Recurrence score	3	52	18.8
Grupo de riesgo (n, %)	Bajo riesgo (RS < 24)	Alto riesgo (RS ≥ 24)	
	45	11	
Subtipo molecular (n, %)	Luminal A	Luminal B	
	21 (37.5%)	33 (58.9%)	

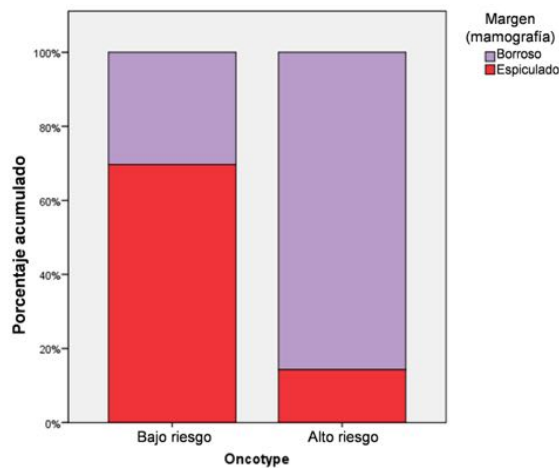
Hallazgos en mamografía

Las mamografías disponibles en la muestra fueron 40. En la muestra de pacientes con mamografía había 33 pacientes de bajo riesgo (RS < 24) y 7 pacientes de alto riesgo (RS ≥ 24), según la puntuación de Oncotype.

Se realizaron comparaciones entre los hallazgos de mamografía (morfología, margen y densidad del nódulo) y el grupo de riesgo según la puntuación de Oncotype.

Los nódulos con márgenes espiculados en mamografía se asociaban de modo significativo al grupo de bajo riesgo (puntuación < 24) con una p<0,01.

Hallazgos en mamografía			
	Bajo riesgo (n = 33)	Alto riesgo (n = 7)	P valor
Forma			0,446
Redonda	2	1	
Oval	5	0	
Irregular	26	6	
Margen			< 0,01
Circunscrito	-	-	
Oscurecido	-	-	
Microlobulado	-	-	
Indistinto	10	6	
Espiculado	23	1	
Densidad			0,176
Isodenso	10	4	
Hiperdenso	23	3	
Hipodenso	-	-	



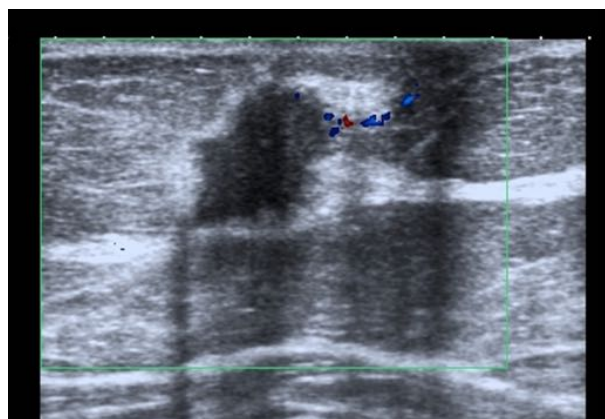
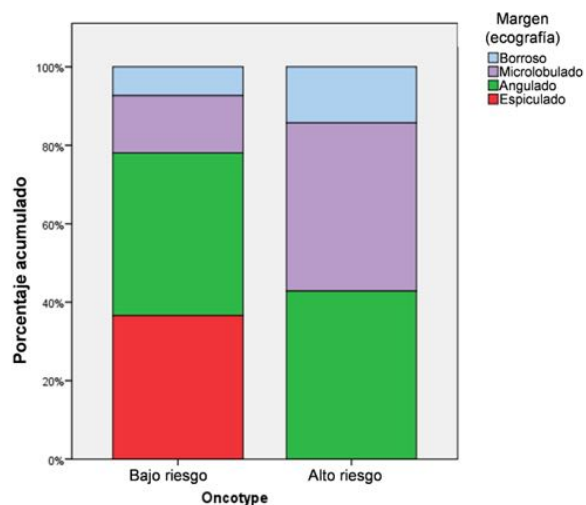
Hallazgos en ecografía

Se realizó ecografía mamaria en 48 pacientes. En la muestra de pacientes con ecografía disponible había 41 pacientes de bajo riesgo (RS < 24) y 7 pacientes de alto riesgo (RS ≥ 24), según la puntuación de Oncotype.

Se realizaron comparaciones entre hallazgos de ecografía (morfología, margen, orientación, patrón ecogénico y hallazgos acústicos posteriores del nódulo) y el grupo de riesgo según la puntuación de Oncotype.

Se observaba una tendencia similar a la encontrada en los hallazgos de mamografía, los nódulos con márgenes espiculados en ecografía se asociaban con el grupo de bajo riesgo (puntuación < 24), si bien dicha tendencia no alcanzó la significación estadística (p = 0,142)

Hallazgos en ecografía			
	Bajo riesgo (n = 41)	Alto riesgo (n = 7)	P valor
Morfología			0,557
Redondo	1	0	
Oval	5	0	
Irregular	35	7	
Margen			0,142
Circunscrito	-	-	
Borroso	3	1	
Microlobulado	6	3	
Angulado	17	3	
Espiculado	15	0	
Orientación			0,247
Paralela	15	1	
Antiparalela	26	6	
Patrón ecogénico			
Hipoecoico	41	7	
Isoecoico	-	-	
Hiperecoico	-	-	
Hallazgos acústicos posteriores			0,423
Sin hallazgos	19	5	
Refuerzo	1	0	
Sombra	21	2	



Hallazgos en RM

Las pacientes con RM mamaria disponible en la muestra fueron 45. Había 37 pacientes de bajo riesgo ($RS < 24$) y 8 pacientes de alto riesgo ($RS \geq 24$), según la puntuación de Oncotype.

Se efectuaron comparaciones entre hallazgos de RM (morfología, margen y realce del nódulo, tipo de curva cinética intensidad-tiempo y media de la intensidad del pico de realce en la curva cinética) y el grupo de riesgo según la puntuación de Oncotype, resultando que todos los parámetros de imagen estudiados fueron similares en ambos grupos.

Análisis de subgrupos

Se realizó análisis por subgrupos dividiendo a las pacientes en tres subgrupos según variables clínico-patológicas: edad, estado del receptor de progesterona (PR) y el índice de proliferación (Ki 67).

En la muestra había 25 mujeres menores de 50 años y 31 mujeres mayores de 50 años.

En el grupo del estado del receptor de progesterona (PR) había 7 casos con RP – (ausencia de expresión del PR) y 49 casos con RP + (expresión del PR).

En cuanto al índice de proliferación (Ki 67) en la muestra existían 25 casos con Ki 67 elevado (> 14%) y 35 casos con Ki 67 bajo (\leq 14%). Había 1 paciente en la que no se pudo determinar el Ki 67.

Análisis de subgrupos (características de los pacientes)			
			Ausencias
Edad	< 50 años	> 50 años	
	25	31	0
RP	RP -	RP+	
	7	49	0
Ki 67%	Elevado (> 14%)	Bajo (\leq 14%)	
	25	30	1

La mayoría de las pacientes en el grupo de bajo riesgo con PR+ y Ki 67 elevado presentaba nódulos con márgenes espiculados en mamografía de modo estadísticamente significativo ($p = 0,032$ y $p = 0,016$, respectivamente)

Una tendencia similar se objetivaba en ecografía, ya que los márgenes espiculados se asociaban al grupo de bajo riesgo en los subgrupos de edad < 50 años, PR+ y Ki67 elevado. Dicha asociación únicamente alcanzó la significación estadística en las pacientes jóvenes (< 50 años) ($p = 0,025$).

Hallazgos en mamografía			
Grupo RP+	Bajo riesgo (n = 30)	Alto riesgo (n = 5)	P valor
Margen			< 0,01
Circunscrito	-	-	
Oscurecido	-	-	
Microlobulado	-	-	
Indistinto	9	4	
Espiculado	21	1	
Grupo Ki67 elevado (>14%)	Bajo riesgo (n = 16)	Alto riesgo (n = 7)	
Margen			0,016
Circunscrito	-	-	
Oscurecido	-	-	
Microlobulado	-	-	
Indistinto	5	6	
Espiculado	11	1	

Hallazgos en ecografía			
Grupo edad < 50 años	Bajo riesgo (n = 21)	Alto riesgo (n = 4)	P valor
Margen			0,025
Circunscrito	-	-	
Borroso	1	1	
Microlobulado	0	1	
Angulado	8	2	
Espiculado	12	0	
Grupo RP+	Bajo riesgo (n = 39)	Alto riesgo (n = 5)	P valor
Margen			0,090
Circunscrito	-	-	
Borroso	2	0	
Microlobulado	6	3	
Angulado	16	2	
Espiculado	15	0	
Grupo Ki67 elevado (>14%)	Bajo riesgo (n = 19)	Alto riesgo (n = 7)	P valor
Margen			0,074
Circunscrito	-	-	
Borroso	0	1	
Microlobulado	3	3	
Angulado	9	3	
Espiculado	7	0	

Imágenes en esta sección:

Características demográficas de los pacientes			
Edad (años)	Mínimo	Máximo	Media
	33	73	53
Tipo histológico (n, %)	Carcinoma ductal invasivo (NOS)	Carcinoma lobulillar invasivo	Otros
	51 (91.1%)	4 (7.1%)	1 (1.8%)
Grado histológico (n, %)	I	II	III
	7 (12.5%)	43 (76.8%)	4 (7.1%)
Tamaño tumoral (mm)	Mínimo	Máximo	Media
	5	40	16,9
Oncotype Dx®			
Recurrence score	Mínimo	Máximo	Media
	3	52	18.8
Grupo de riesgo (n, %)	Bajo riesgo (RS < 24)	Alto riesgo (RS ≥ 24)	
	45	11	
Subtipo molecular (n, %)	Luminal A	Luminal B	
	21 (37.5%)	33 (58.9%)	

Fig. 3: La tabla resume las características demográficas de las pacientes

Hallazgos en mamografía			
	Bajo riesgo (n = 33)	Alto riesgo (n = 7)	P valor
Forma			0,446
Redonda	2	1	
Oval	5	0	
Irregular	26	6	
Margen			< 0,01
Circunscrito	-	-	
Oscurecido	-	-	
Microlobulado	-	-	
Indistinto	10	6	
Espiculado	23	1	
Densidad			0,176
Isodenso	10	4	
Hiperdenso	23	3	
Hipodenso	-	-	

Fig. 4: Resumen de los hallazgos mamográficos.

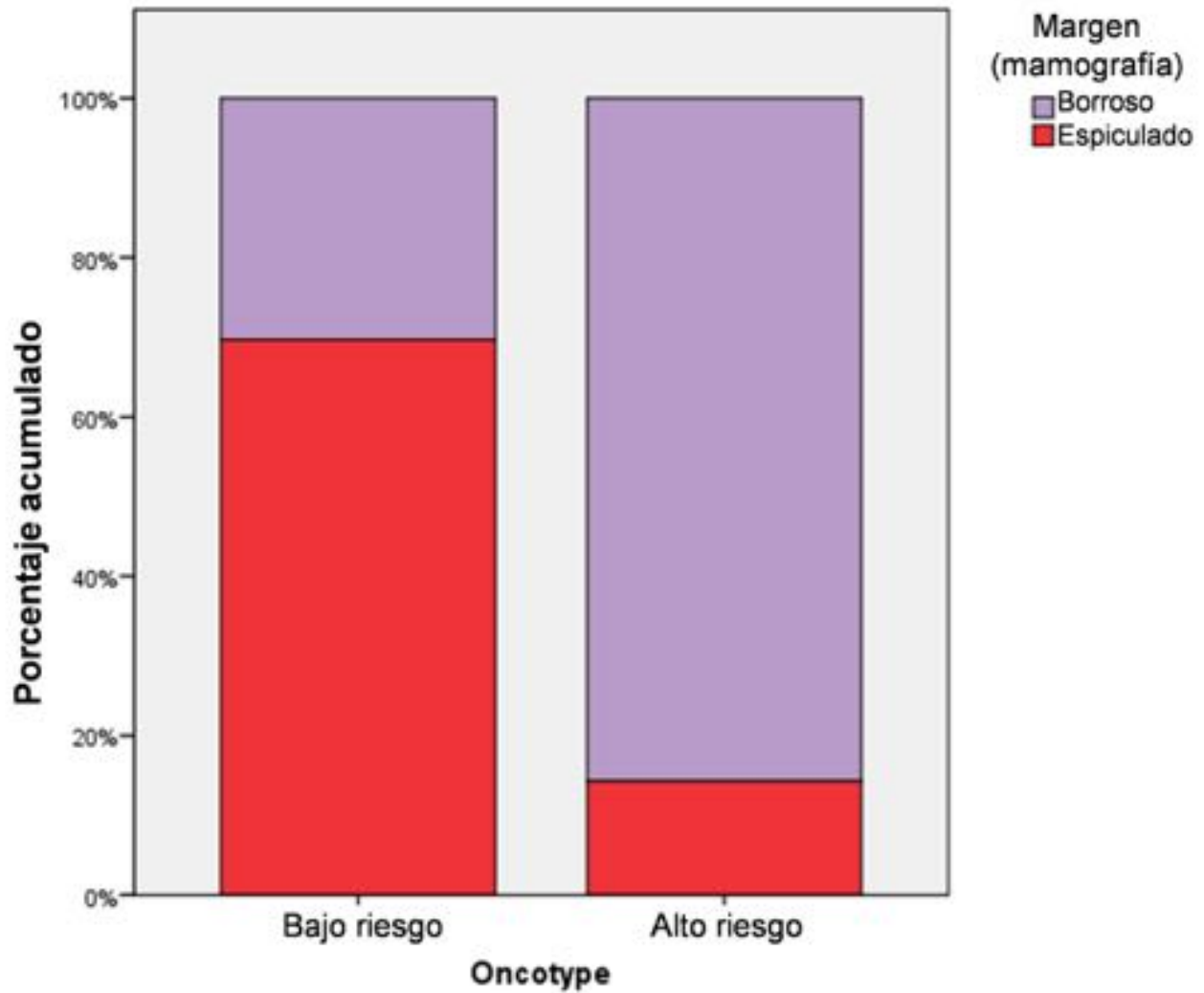


Fig. 5: Diagrama de barras que muestra que los nódulos con márgenes espiculados en mamografía son más frecuentes en pacientes con bajo riesgo según su puntuación de Oncotype (RS < 24).

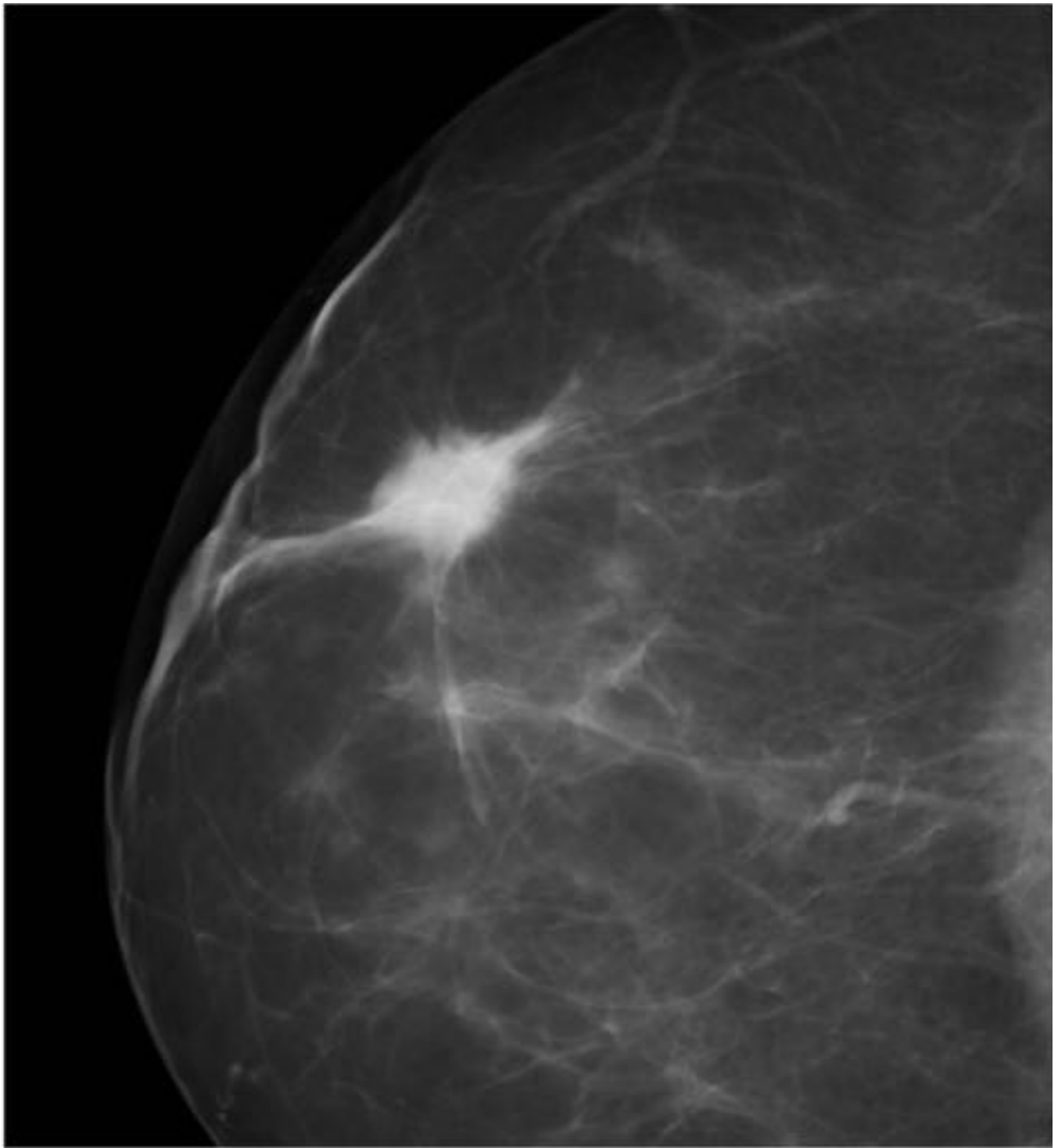


Fig. 6: Mamografía craneocaudal que muestra un nódulo con márgenes espiculados de un paciente con Recurrence Score bajo ($RS < 24$).

Hallazgos en ecografía			
	Bajo riesgo (n = 41)	Alto riesgo (n = 7)	P valor
Morfología			0,557
Redondo	1	0	
Oval	5	0	
Irregular	35	7	
Margen			0,142
Circunscrito	-	-	
Borroso	3	1	
Microlobulado	6	3	
Angulado	17	3	
Espiculado	15	0	
Orientación			0,247
Paralela	15	1	
Antiparalela	26	6	
Patrón ecogénico			
Hipoecoico	41	7	
Isoecoico	-	-	
Hiperecoico	-	-	
Hallazgos acústicos posteriores			
Sin hallazgos	19	5	0,423
Refuerzo	1	0	
Sombra	21	2	

Fig. 7: Tabla que muestra los hallazgos ecográficos

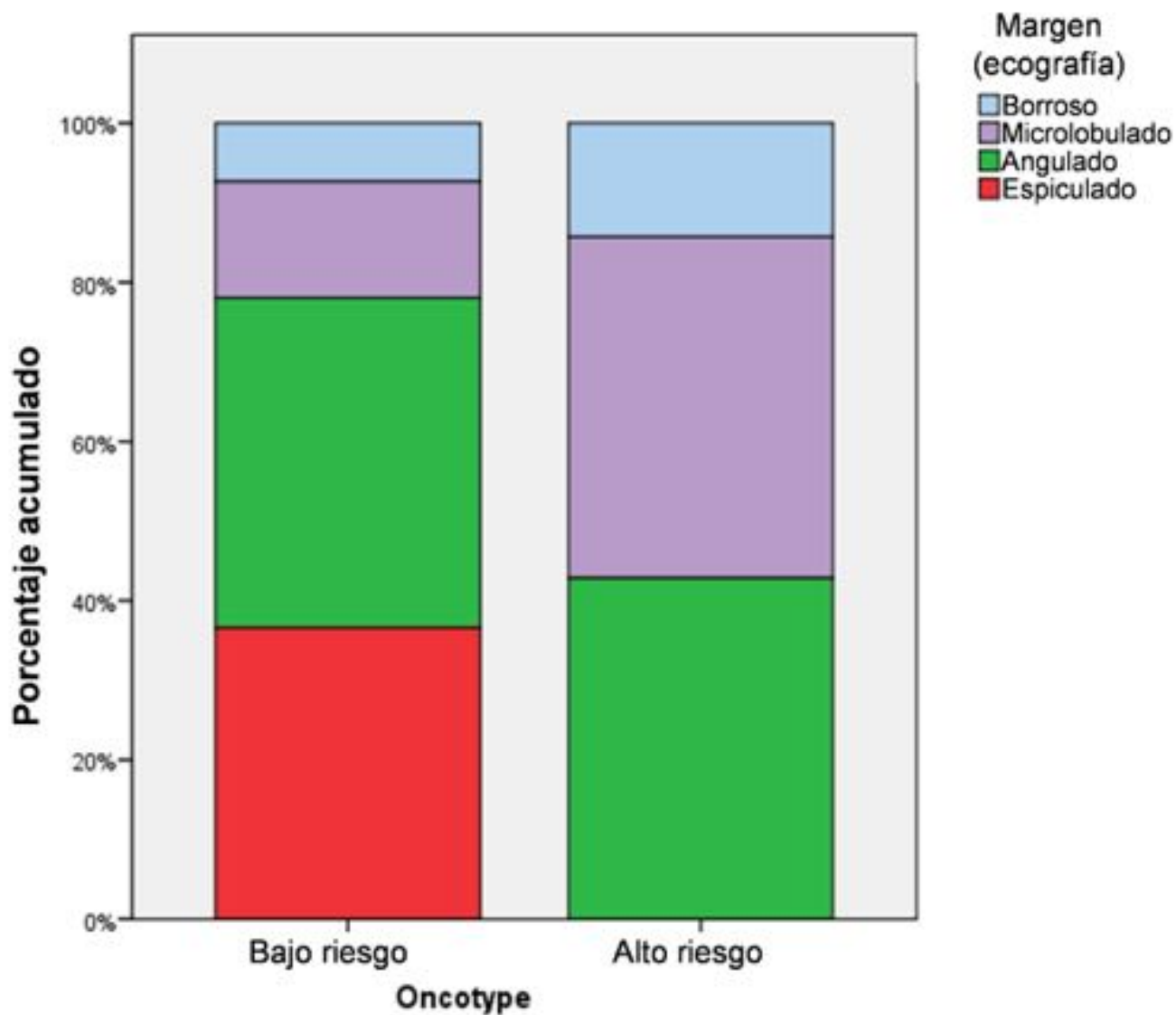


Fig. 8: Diagrama de barras que muestra que los nódulos con márgenes espiculados en ecografía son más frecuentes en pacientes con bajo riesgo según su puntuación de Oncotype (RS < 24). Sin embargo, esta tendencia no alcanzó la significación estadística ($p = 0,142$).

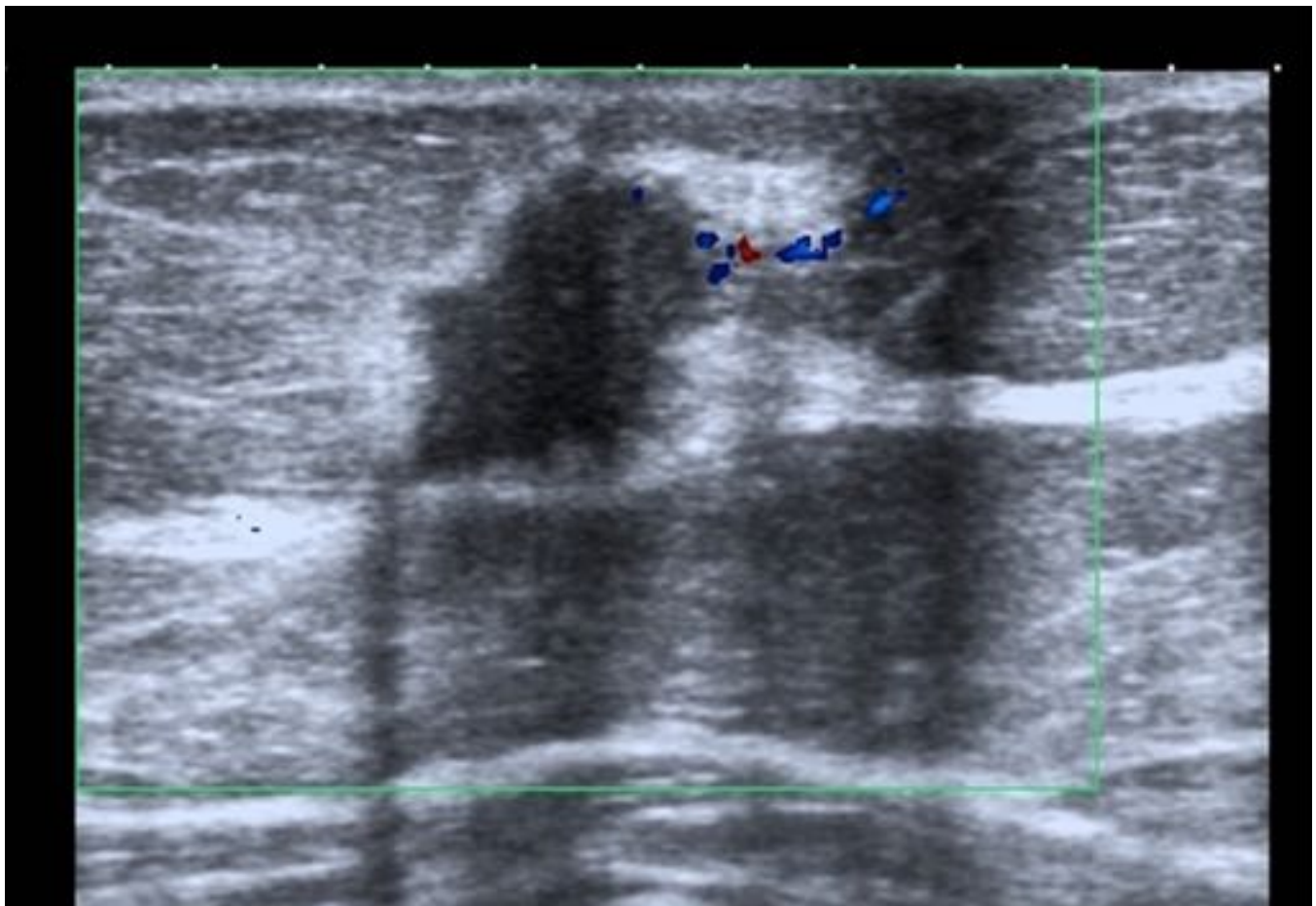


Fig. 9: Ecografía que revela un nódulo con márgenes espiculados en la misma paciente de la figura de la mamografía (figura 6)

Análisis de subgrupos (características de los pacientes)			
			Ausencias
Edad	< 50 años	> 50 años	
	25	31	0
RP	RP -	RP+	
	7	49	0
Ki 67%	Elevado (> 14%)	Bajo (≤ 14%)	
	25	30	1

Fig. 10: Resumen de las características de los pacientes en el análisis de subgrupos

Hallazgos en mamografía			
Grupo RP+	Bajo riesgo (n = 30)	Alto riesgo (n = 5)	P valor
Margen			< 0,01
Circunscrito	-	-	
Oscurecido	-	-	
Microlobulado	-	-	
Indistinto	9	4	
Espiculado	21	1	
Grupo Ki67 elevado (>14%)	Bajo riesgo (n = 16)	Alto riesgo (n = 7)	
Margen			0,016
Circunscrito	-	-	
Oscurecido	-	-	
Microlobulado	-	-	
Indistinto	5	6	
Espiculado	11	1	

Fig. 11: Presenta los hallazgos relevantes en el análisis de subgrupos en mamografía

Hallazgos en ecografía			
Grupo edad < 50 años	Bajo riesgo (n = 21)	Alto riesgo (n = 4)	P valor
Margen			0,025
Circunscrito	-	-	
Borroso	1	1	
Microlobulado	0	1	
Angulado	8	2	
Espiculado	12	0	
Grupo RP+	Bajo riesgo (n = 39)	Alto riesgo (n = 5)	P valor
Margen			0,090
Circunscrito	-	-	
Borroso	2	0	
Microlobulado	6	3	
Angulado	16	2	
Espiculado	15	0	
Grupo Ki67 elevado (>14%)	Bajo riesgo (n = 19)	Alto riesgo (n = 7)	P valor
Margen			0,074
Circunscrito	-	-	
Borroso	0	1	
Microlobulado	3	3	
Angulado	9	3	
Espiculado	7	0	

Fig. 12: Presenta los hallazgos relevantes en el análisis de subgrupos en ecografía

Conclusiones

Hasta la fecha se han publicado muy pocos estudios que intenten ver una posible relación entre hallazgos de imagen y la puntuación del test de expresión génica Oncotype DX®.

En nuestra muestra un descriptor BIRADS® en mamografía y ecografía (márgenes espiculados) presentó asociación con el grupo de bajo riesgo según la puntuación del Oncotype DX®. En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en los hallazgos de RM. Sin embargo, un estudio reciente de Ashraf AB et al demuestra correlación entre hallazgos de RM y el Recurrence Score de Oncotype DX® [7].

En el análisis de subgrupos, esta asociación se observa en un subgrupo a priori de mejor pronóstico como

son las pacientes con expresión del receptor de progesterona (RP+).

La misma tendencia también se observa en subgrupos a priori de peor pronóstico como el de mujeres jóvenes < 50 años o Ki 67 elevado, lo cual puede sugerir la idea de que los criterios clínico-patológicos son imperfectos para la identificación de pacientes que se beneficien de un tratamiento adyuvante con quimioterapia.

En un futuro optimista, los hallazgos de imagen asociados con variables clinicopatológicas pueden ser útiles en diferenciar pacientes de bajo y alto riesgo y quizás se podría evitar, en ciertas pacientes, la necesidad de un caro test de expresión génica, ayudando de este modo en el manejo terapéutico del paciente.

Sin embargo nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. El número de pacientes es pequeño y la muestra tiene pocas pacientes con puntuación elevada en el test Oncotype DX®. Por lo tanto, se requiere realizar estudios más potentes..

Bibliografía / Referencias

1. Molecular portraits of human breast tumours. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
2. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2004 Dec 30;351(27):2817-26.
3. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Aug 10;24(23):3726-34.
4. Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. Ann Oncol. 2012 Mar;23(3):625-31.
5. Lo SS, Mumby PB, Norton J et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. J Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1671-6.
6. American College of Radiology. ACR BI-RADS® Atlas. Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed. Reston VA: ACR; 2013.
7. Ashraf AB, Daye D, Gavenonis S et al. Identification of intrinsic imaging phenotypes for breast cancer tumors: preliminary associations with gene expression profiles. Radiology. 2014 Aug;272(2):374-84.