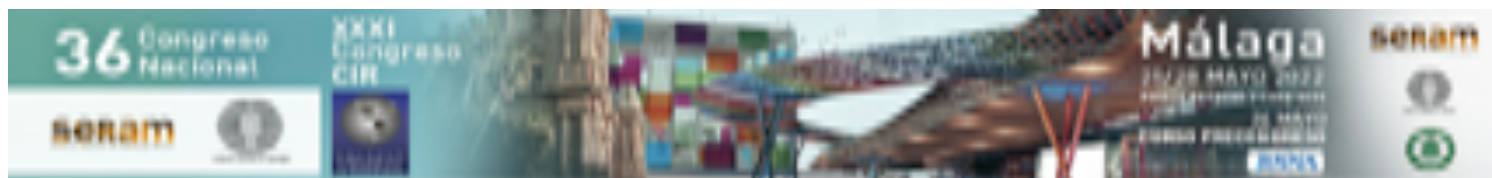




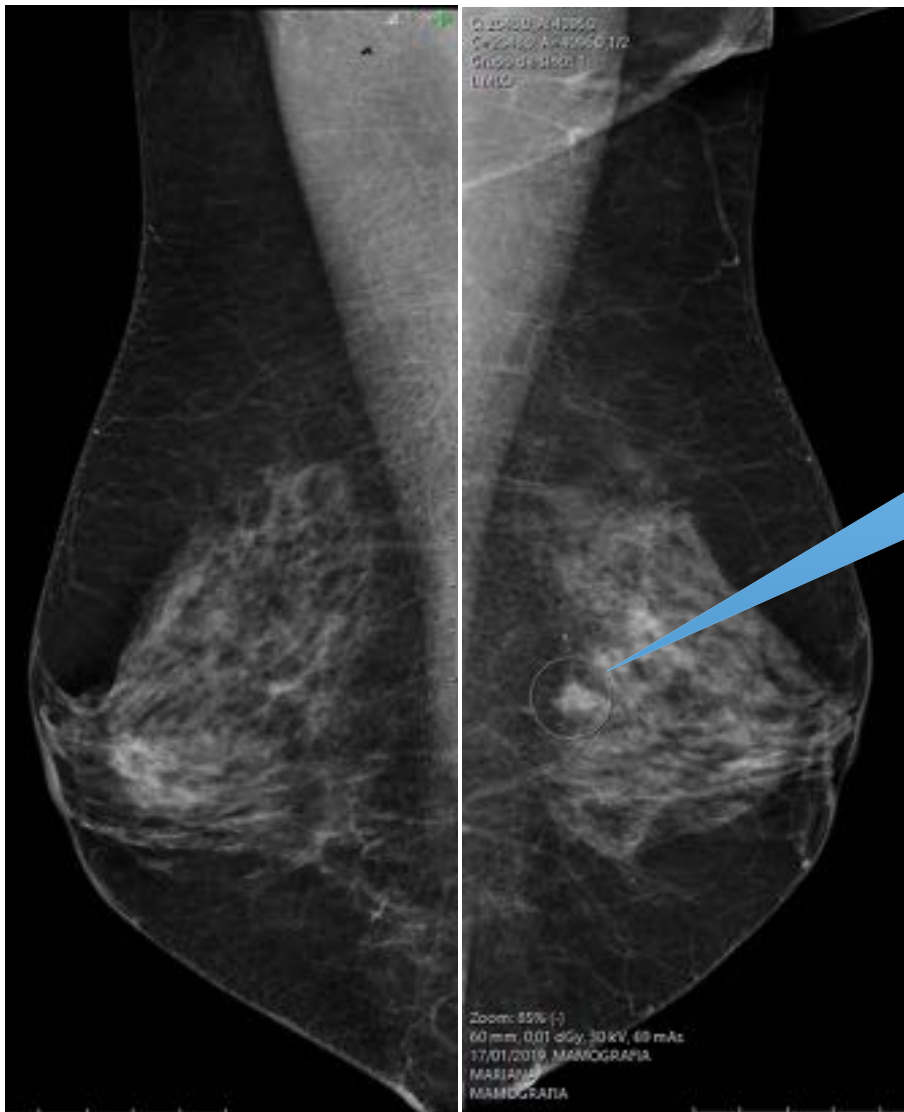
Determinación del perfil de expresión génica (70 genes) en cáncer de mama: ¿Son apropiadas las muestras obtenidas en la biopsia percutánea diagnóstica?

José Antonio López Ruiz¹, Ignacio Zabalza Estévez², Juan Antonio Mieza Arana³, Urko Aguirre Larracoechea², María dM Vivanco⁴, Andoni López Maseda³

¹Grupo PRETEIMAGEN (Bilbao); ²Hospital Universitario de Galdakao (Galdakao); ³Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo); ⁴CIC bioGUNE Parque Tecnológico Bizkaia (Derio)



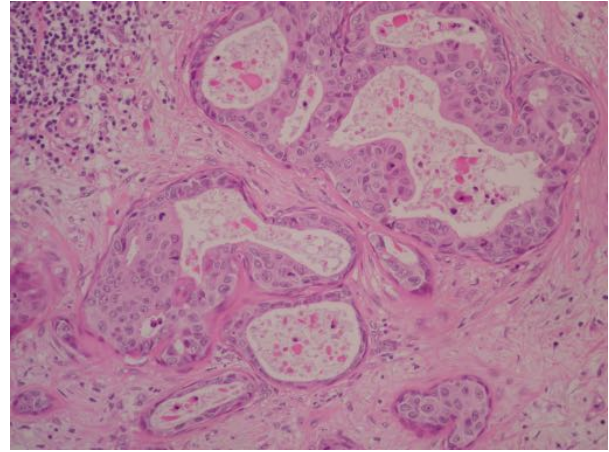
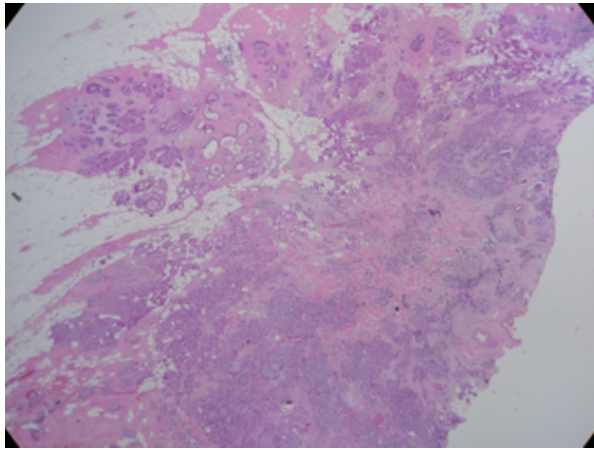
ANTECEDENTES Y OBJETIVO



DETECCIÓN DE UNA LESIÓN SOSPECHOSA

BIOPSIA ECOGUIADA CON AGUJA GRUESA (BAG)





DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO : Carcinoma Ductal Infiltrante

**BIOPSIA PERCUTÁNEA CON DIAGNÓSTICO
DE CARCINOMA INFILTRANTE DE MAMA:**

**PROTOCOLO HISTOLÓGICO HABITUAL
EN NUESTROS CENTROS**

- Receptores hormonales: estrógeno y progesterona
- Receptor HER2
- Factor de proliferación Ki67

CUANDO SE DIAGNOSTICA CÁNCER INFILTRANTE DE MAMA...

1- Planificación del tratamiento locorregional

2- Planificación del tratamiento sistémico:
Evaluación predictiva/pronóstica

¡ Manejo multidisciplinar consensuado !

Planificación del tratamiento sistémico:
Evaluación predictiva/pronóstica

EVALUACIÓN PREDICTIVA :
Tratamiento más adecuado

EVALUACIÓN PRONÓSTICA :
Riesgo de recurrencia/recidiva y de
enfermedad metastásica

¡Se requiere obtener una
información precisa y
fiable!

SI RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS...

HORMONOTERAPIA
(Inhibidores de la aromatasa, etc)

SI RECEPTOR HER2 POSITIVO...

TERAPIA DIANA
(trastuzumab, etc)

¿ Y EL PAPEL DEL FACTOR DE PROLIFERACIÓN Ki67 ?
¿ A MAYOR CELULARIDAD TUMORAL, MAYOR ÍNDICE ?
¿ A MAYOR ÍNDICE, PEOR PRONÓSTICO ?

Factor de proliferación celular Ki-67

VALOR PRONÓSTICO DISCUTIBLE
PUNTO DE CORTE DISCUTIDO: ¿14%? ¿20%?

> PLoS One. 2015 Jul 15;10(7):e0119565. doi: 10.1371/journal.pone.0119565.
eCollection 2015.

Evaluation of an Optimal Cut-Off Point for the Ki-67 Index as a Prognostic Factor in Primary Breast Cancer: A Retrospective Study

Rumiko Tashima ¹, Reiki Nishimura ², Tomofumi Osako ², Yasuyuki Nishiyama ²,
Yasuhiro Okumura ³, Masahiro Nakano ², Mamiko Fujisue ², Yasuo Toyozumi ³,
Nobuyuki Arima ³

Affiliations + expand

PMID: 26177501 PMCID: PMC4503758 DOI: 10.1371/journal.pone.0119565

Free PMC article

Si Ki-67 < 14%



SUBTIPO MOLECULAR
LUMINAL A
(BUEN PRONÓSTICO)

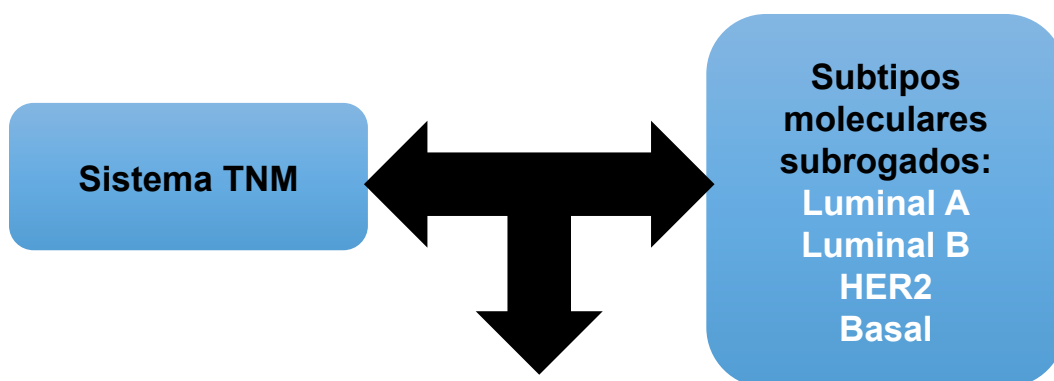
Si Ki-67 14%-30%



SUBTIPO MOLECULAR
LUMINAL B
(PEOR PRONÓSTICO)

**LA EVALUACIÓN PREDICTIVA /PRONÓSTICA
SUELE FUNDAMENTARSE EN EL “ SISTEMA
TNM” Y LOS SUBTIPOS MOLECULARES
SUBROGADOS**

PERO...



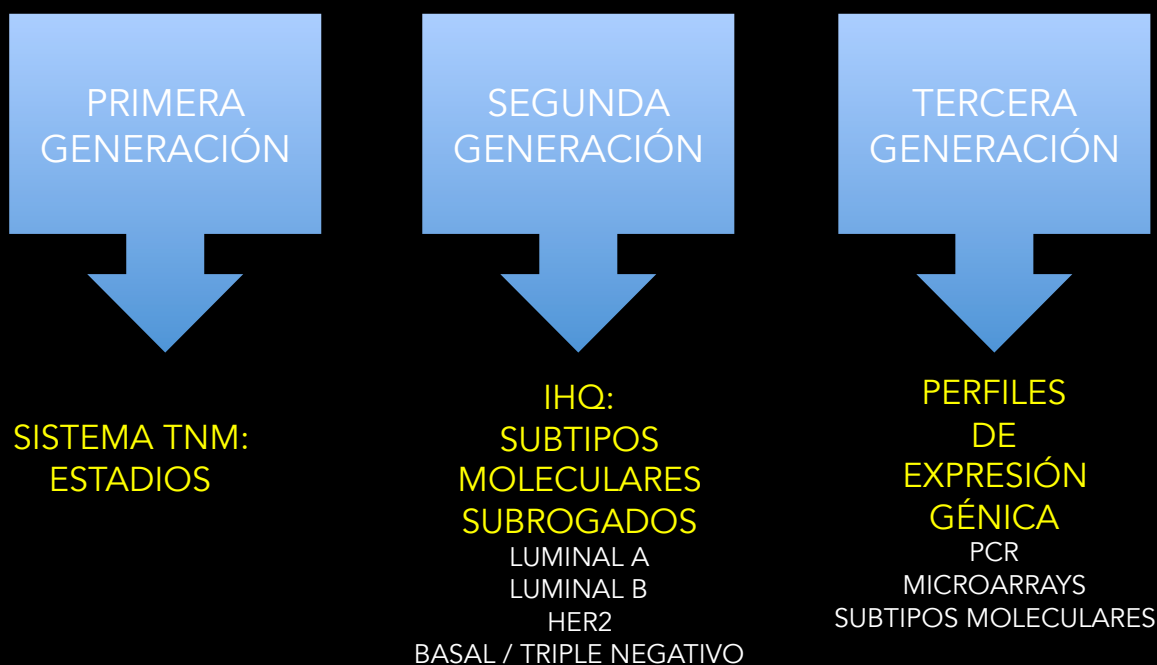
**Evaluación predictiva/pronóstica errónea en muchos casos
y, como consecuencia:**

Sobret ratamiento / Infratratamiento sistémico (*)

* Cardoso F, et al. **70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer.**
N Engl J Med. 2016

PUEDE HABLARSE DE TRES GENERACIONES DE SISTEMAS DE EVALUACIÓN PREDICTIVA Y PRONÓSTICA

CÁNCER DE MAMA: SISTEMAS DE EVALUACIÓN PREDICTIVA/PRONÓSTICA (NECESIDAD Y TIPO DE TERAPIA SISTÉMICA)



LOS PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA (PEG) SON CONSIDERADOS AHORA LA MEJOR HERRAMIENTA PRONÓSTICA *

* Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB, et al. **Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer.** Ann Intern Med. 2008;148:358-69.

Paik S. **Is gene array testing to be considered routine now?** Breast. 2011; Suppl 3:S87-91.

Mínima cantidad requerida de células tumorales en las muestras de biopsia percutánea y quirúrgicas para la determinación del perfil de expresión génica, según la plataforma a utilizar*

PLATAFORMA	GENES (n)	% ^(a)	ARN/ADN ^(b)
MammaPrint	70	30%	100 ng (RNA)
Prosigna (PAM50)	50	10%	4 mm ² (RNA)
Illumina/RNA seq	20.502	50%	3 µg (DNA)
Oncotype DX	21	50%	375 ng (RNA)
Affymetrix Hg U133	473	80%	5 µg (DNA)
EndoPredict	12	30%	-

(*). Según diversos autores y fabricantes

(n) Número de genes utilizados en cada plataforma

(a) Porcentaje mínimo de células tumorales

(b) Cantidad mínima de ARN/ADN



EXISTE ALTA CONCORDANCIA DE RESULTADOS ENTRE LAS MUESTRAS DE BIOPSIA PERCUTÁNEA Y LAS QUIRÚRGICAS

Breast Cancer Research and Treatment (2021) 186:327–342
<https://doi.org/10.1007/s10549-020-06075-6>

PRECLINICAL STUDY



Concordance of the 21-gene assay between core needle biopsy and resection specimens in early breast cancer patients

Peng Qi^{1,2,3} · Yu Yang^{1,2,3} · Qian-ming Bai^{1,2,3} · Tian Xue^{1,2,3} · Min Ren^{1,2,3} · Qian-lan Yao^{1,2,3} · Wen-tao Yang^{1,2,3} · Xiao-yan Zhou^{1,2,3}

Received: 3 November 2020 / Accepted: 23 December 2020 / Published online: 13 January 2021
© The Author(s) 2021

Received: 28 September 2021 | Accepted: 19 December 2021

DOI: 10.1002/jso.26780

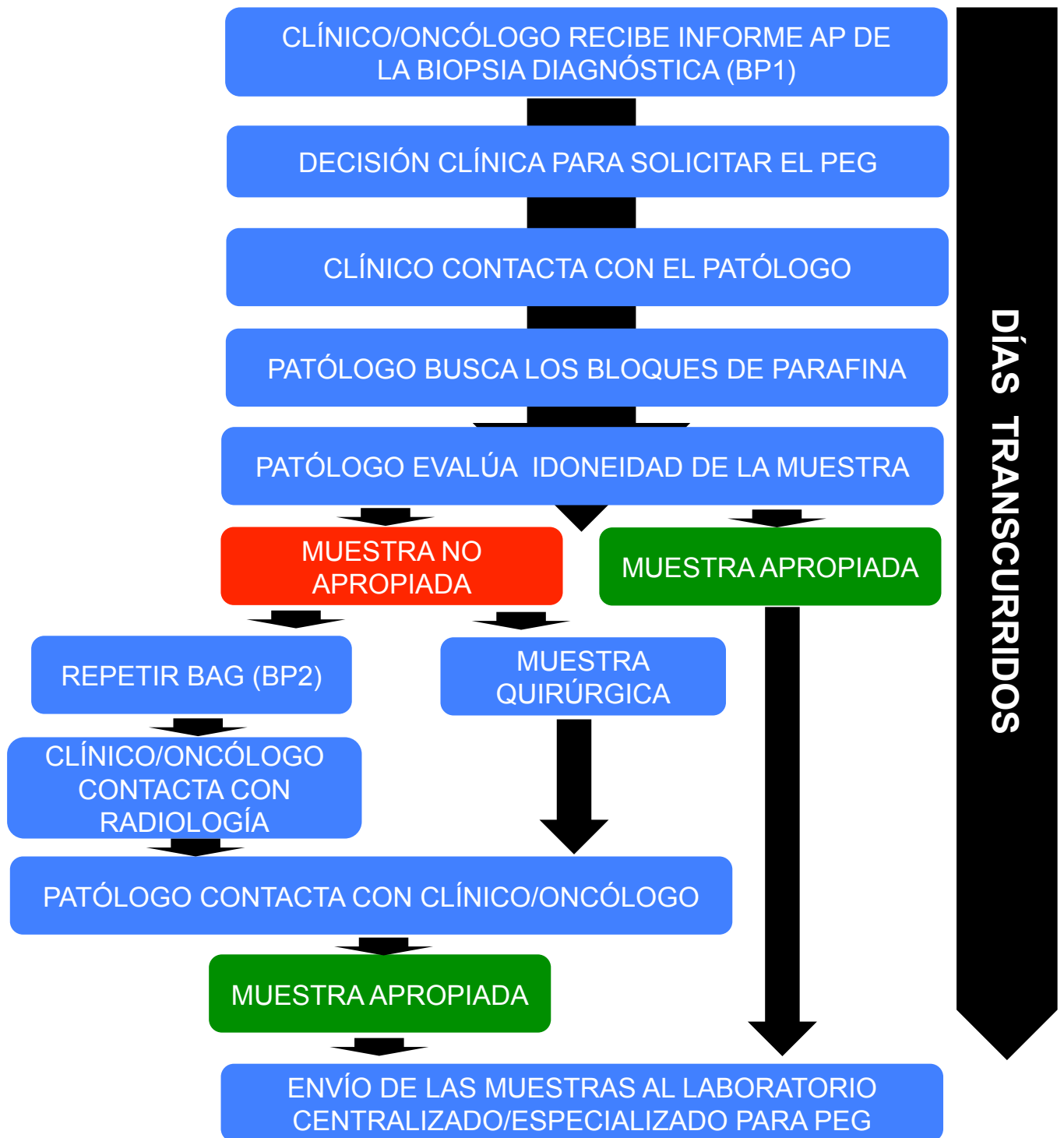
RESEARCH ARTICLE

Journal of
SURGICAL ONCOLOGY WILEY

High concordance of 70-gene recurrence risk signature and 80-gene molecular subtyping signature between core needle biopsy and surgical resection specimens in early-stage breast cancer

Jennifer A. Crozier MD¹ | Julie Barone DO² | Pat Whitworth MD³ |
Abraham Cheong MD⁴ | Robert Maganini MD⁵ | Jose Perez Tamayo MD⁶ |
Patricia Dauer PhD⁷ | Shiyu Wang MS⁷ | William Audeh MD⁷ |
Annuska M. Glas PhD⁸

LA RUTA HABITUAL PARA SOLICITAR LA DETERMINACIÓN DEL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA (PEG)



1

¿SON LAS MUESTRAS DE LA BP1, APROPIADAS PARA LA DETERMINACIÓN DEL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA (PEG), MEDIANTE LA PLATAFORMA DE 70 GENES ?

2

¿PODEMOS FACILITAR Y AGILIZAR EL PROCESO DE EVALUACIÓN PREDICTIVA/PRONÓSTICA, A PARTIR DE LA BIOPSIA PERCUTÁNEA DIAGNÓSTICA INICIAL (BP1)?



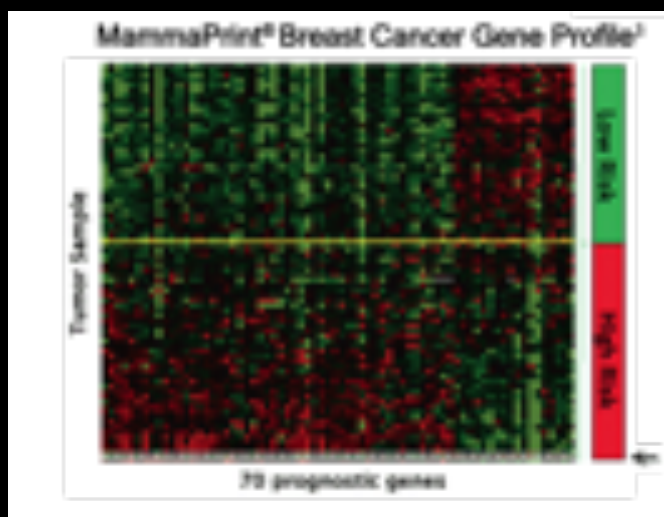
MATERIAL Y MÉTODO

256 PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER INFLTRANTE DE MAMA MEDIANTE BIOPSIA PERCUTÁNEA, EN LAS QUE SE DISPONE DE INFORMACIÓN SOBRE EL CONTENIDO DE CÉLULAS TUMORALES EN LAS MUESTRAS DIAGNÓSTICAS (BP1).
PERÍODO: 2013--2021

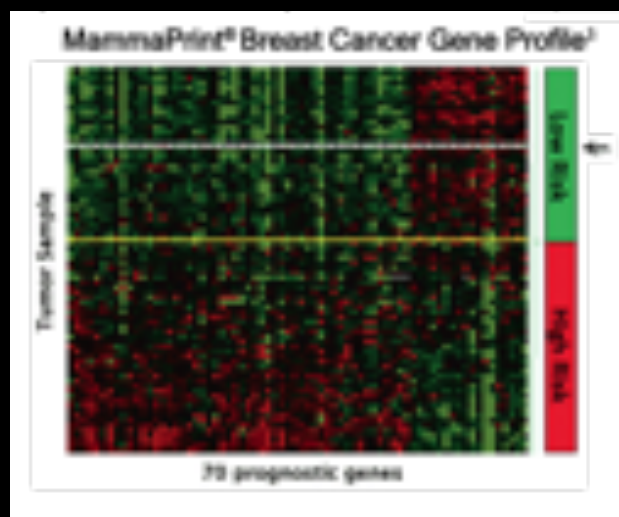
MUESTRAS APROPIADAS: PORCENTAJE DE CÉLULAS TUMORALES IGUAL O MAYOR DEL 30% DE LA MUESTRA (CRITERIO DE LA PLATAFORMA USADA*).

***PLATAFORMA USADA :**
MammaPrint® (Agendia, Inc. Amsterdam, EU)
(70 genes)

RESULTADOS DE MAMMAPRINT®



Alto Riesgo



Bajo Riesgo

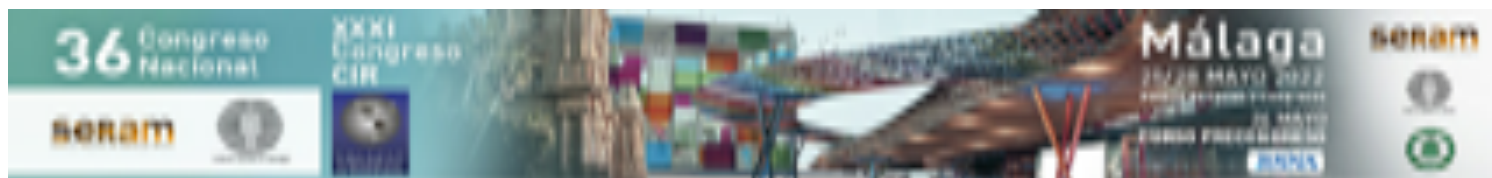
CALIBRE DE AGUJA: PREDOMINANTEMENTE 12 G
PASES : 2-4



- SE HA EVALUADO LA ASOCIACIÓN DEL PORCENTAJE DE CÉLULAS TUMORALES CON:
 - EL TAMAÑO TUMORAL (256 casos)
 - EL FACTOR DE PROLIFERACIÓN CELULAR Ki67 (203 casos)
 - EL PERFIL OBTENIDO DE EXPRESIÓN GÉNICA (79 casos)
- SE HA EVALUADO LA ASOCIACIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL CON EL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA (79 casos)

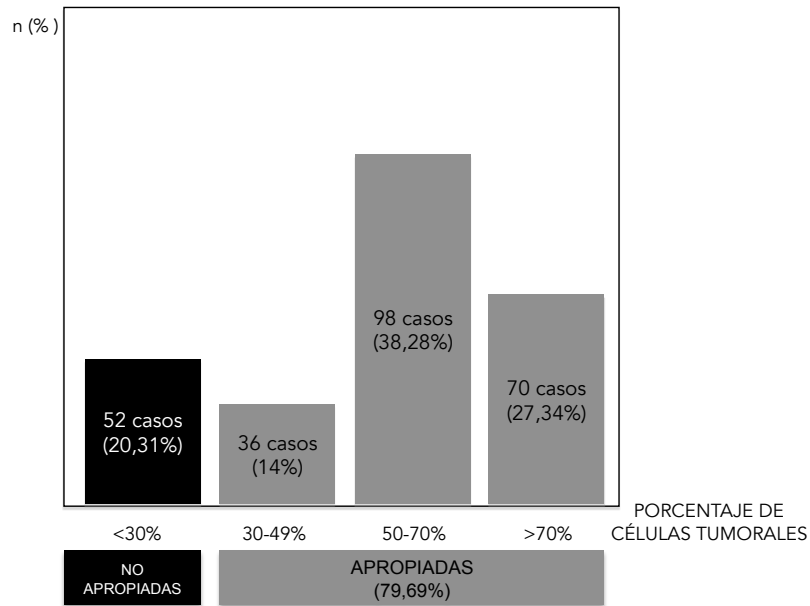
SE HA EVALUADO LA ASOCIACIÓN ENTRE EL FACTOR DE PROLIFERACIÓN CELULAR Ki67 Y EL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA (79 casos)

- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:
 - TEST WILCOXON / KRUSKAL-WALLIS
 - CHI-CUADRADO (O FISHER, SI NECESARIO)
 - SE HA UTILIZADO R 4.0
 - SE HA CONSIDERADO SIGNIFICATIVO UN VALOR “ $p < 0.05$ ”

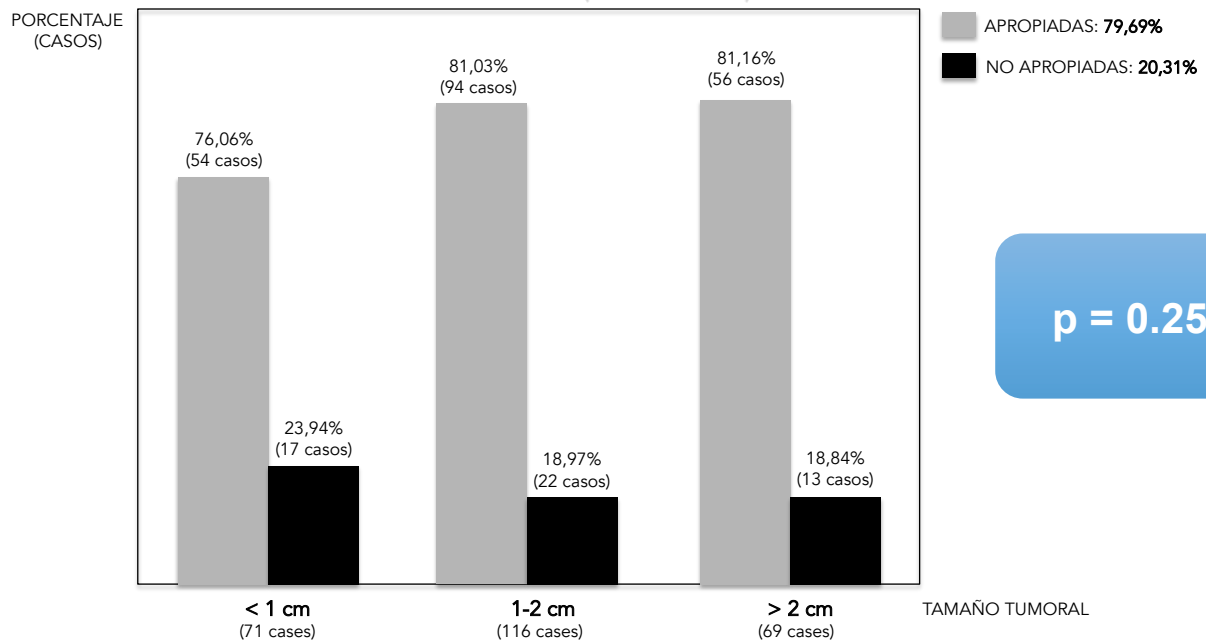


RESULTADOS

PORCENTAJE DE CÉLULAS TUMORALES EN LA MUESTRA BP1 (256 casos)



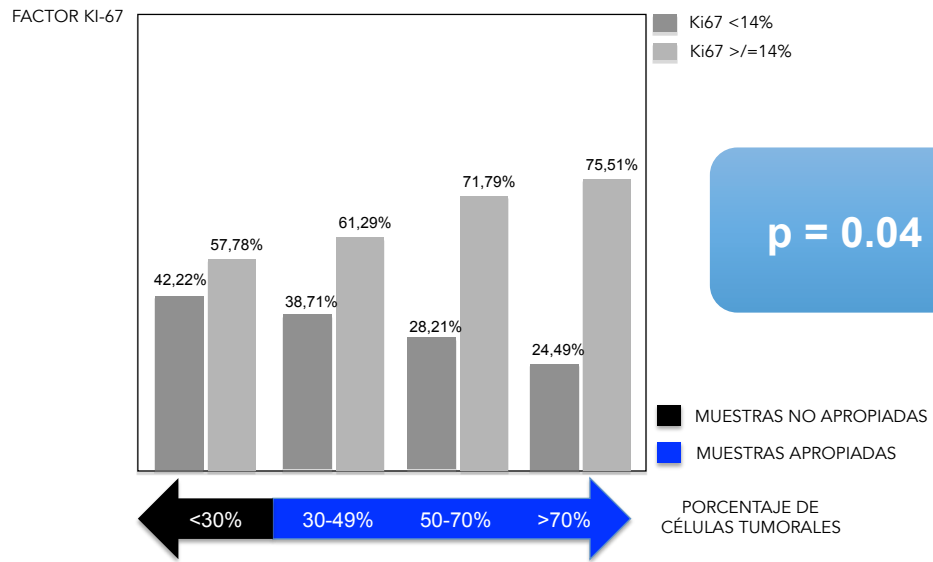
PORCENTAJE DE MUESTRAS APROPIADAS EN LA MUESTRA BP1, SEGÚN EL TAMAÑO TUMORAL (256 casos)



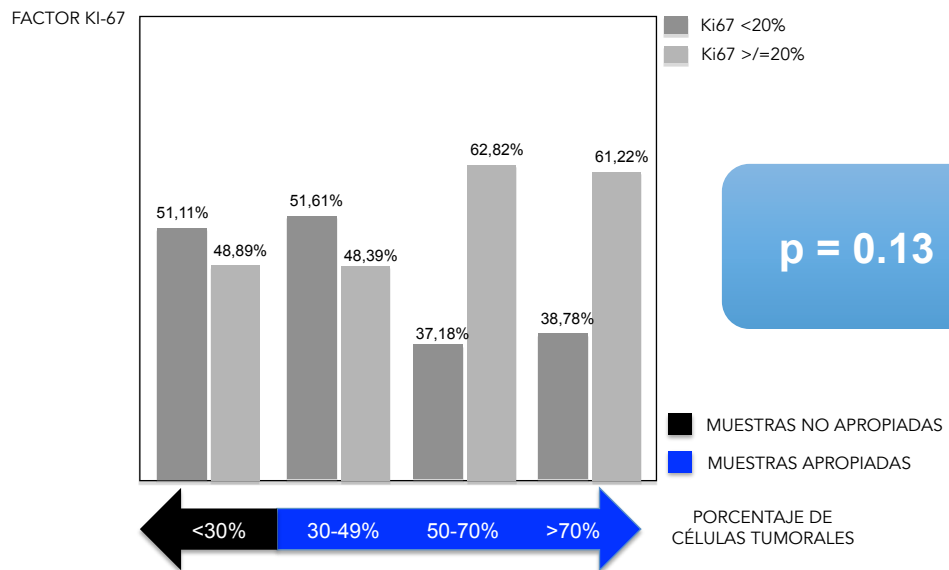
BP1 = Biopsia Percutánea inicial (diagnóstica)

PORCENTAJE DE CÉLULAS TUMORALES Y FACTOR KI-67 (203 casos)

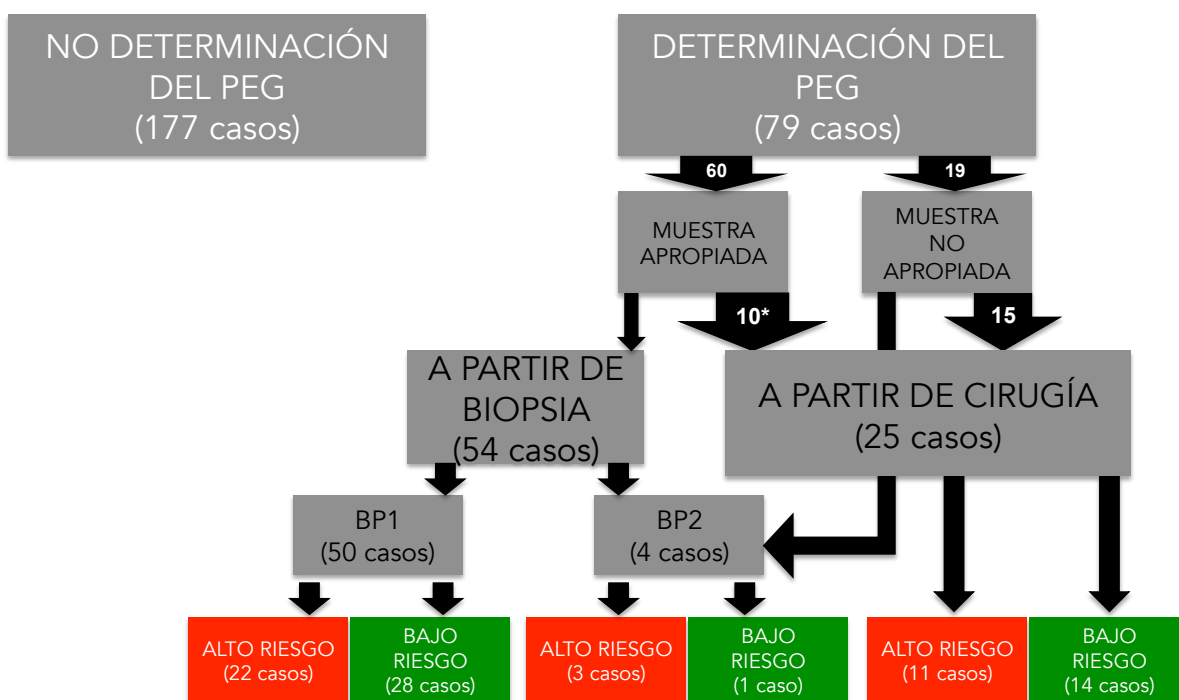
PUNTO DE CORTE:
14%



PUNTO DE CORTE:
20%



DETERMINACIÓN DEL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA (PEG)



BP = Biopsia Percutánea
 PEG = Perfil de Expresión Génica
 * = Motivos burocráticos / organizativos
 BP1 = Biopsia Percutánea inicial (diagnóstica)
 BP2 = Biopsia Percutánea repetida

A PARTIR DE BIOPSIA (54 casos)

ALTO RIESGO (25 casos)
 46,30%

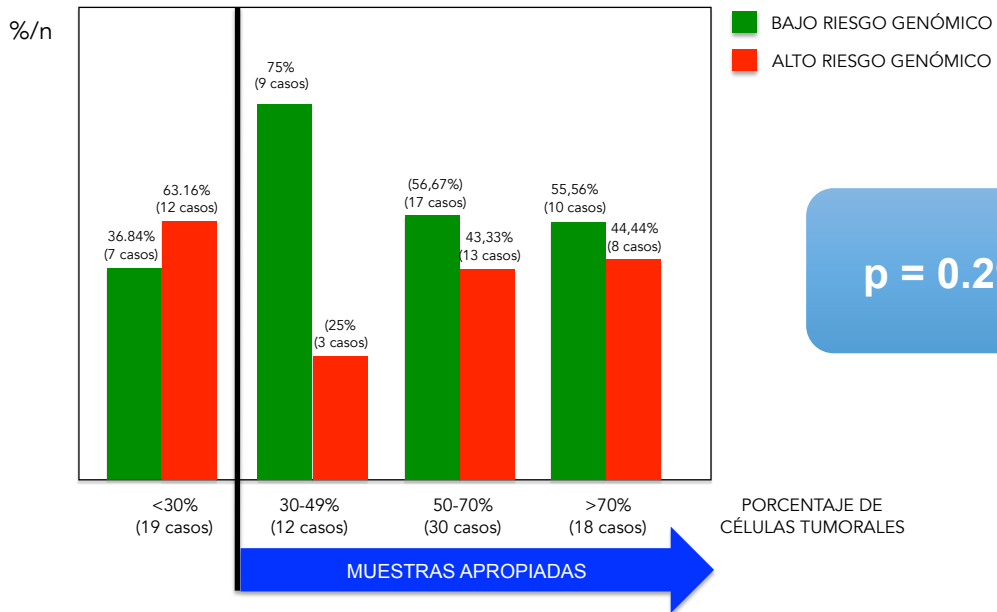
BAJO RIESGO (29 casos)
 53,70%

A PARTIR DE CIRUGÍA (25 casos)

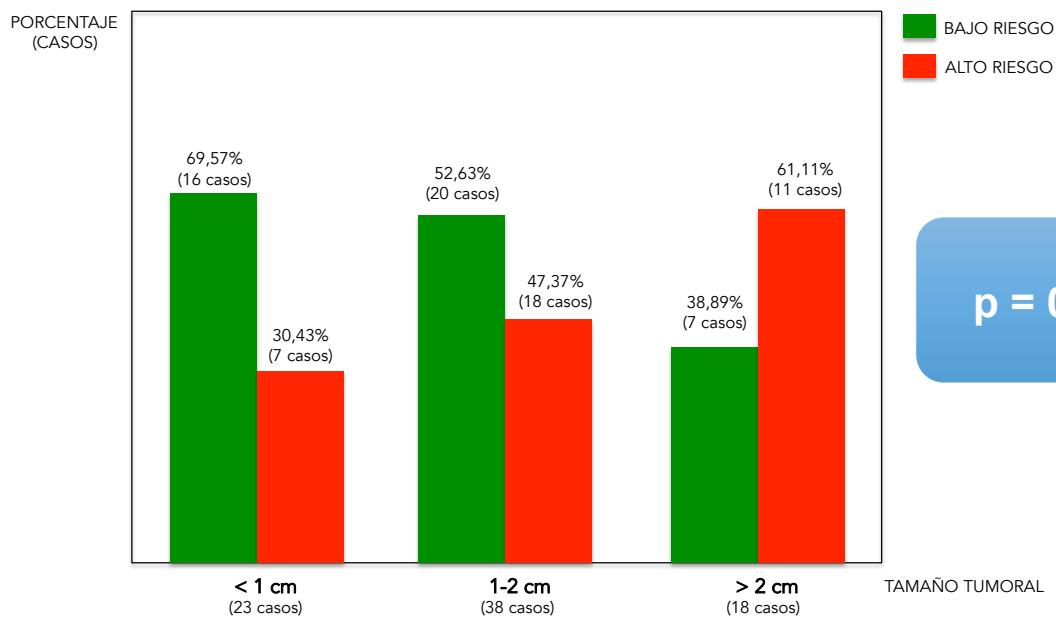
ALTO RIESGO (11 casos)
 44%

BAJO RIESGO (14 casos)
 56%

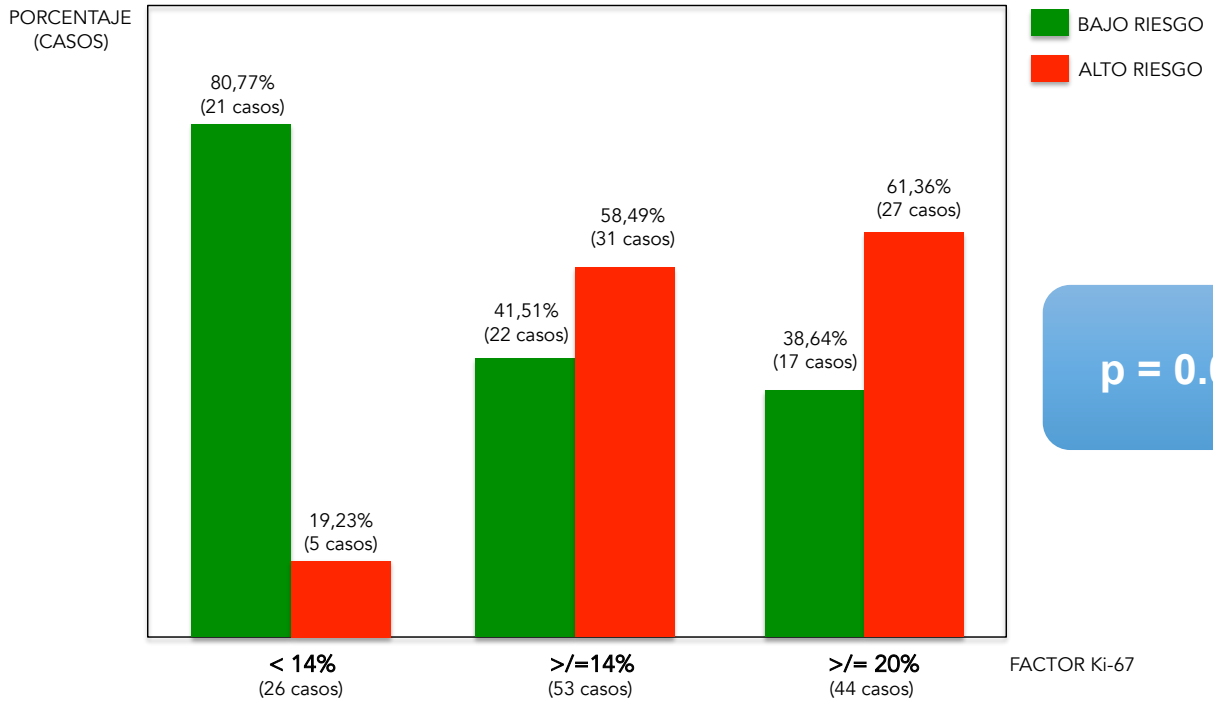
PORCENTAJE DE CÉLULAS TUMORALES Y PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA (79 casos)

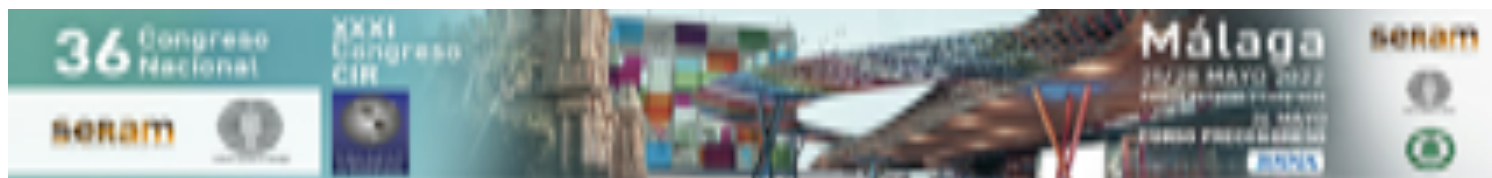


PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA SEGÚN EL TAMAÑO TUMORAL (79 casos)



PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA Y FACTOR Ki-67 (79 casos)





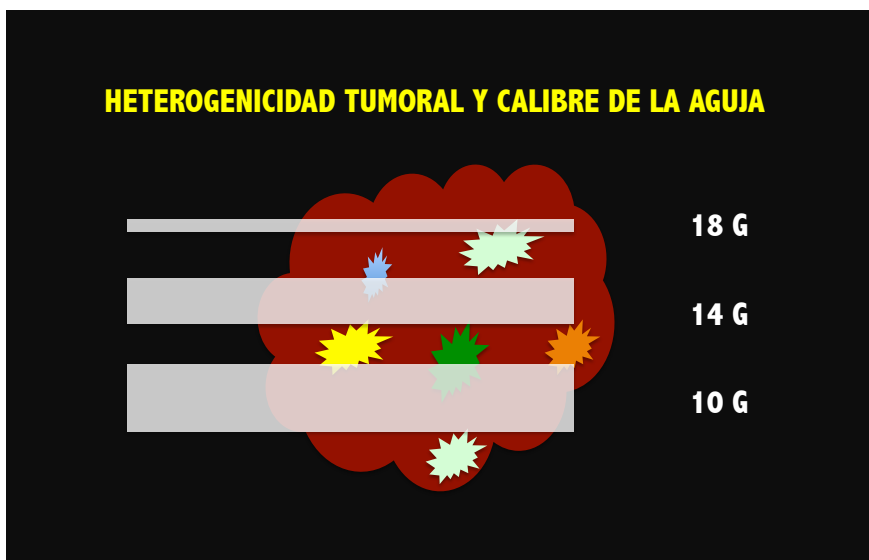
DISCUSIÓN



LAS PLATAFORMAS DE EXPRESIÓN GÉNICA SON AHORA CONSIDERADAS LA MEJOR HERRAMIENTA PARA EVALUAR EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

EN EL CÁNCER DE MAMA INFILTRANTE, EN LA PRÁCTICA Y SALVO EXCEPCIONES, LOS RESULTADOS DE BIOMARCADORES OBTENIDOS CON LA BIOPSIA PERCUTÁNEA SE CONSIDERAN TAN FIABLES COMO LOS OBTENIDOS CON EL ESPÉCIMEN QUIRÚRGICO

¿QUÉ CALIBRE DE AGUJA ?



EN TEORÍA, CON CALIBRES MAYORES, MAYOR CORRELACIÓN CON LA MUESTRA QUIRÚRGICA. EJEMPLO: GRADO HISTOLÓGICO

2016

Histopathology, 2016 Dec;69(6):1047-1054. doi: 10.1111/his.13036. Epub 2016 Sep 23.

The reliability of histological grade in breast cancer core needle biopsies depends on biopsy size: a comparative study with subsequent surgical excisions.

Eocks CM^{1,2}, Decker T¹, van Diest PJ².

Author information

Abstract

AIMS: In breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy, histological grading needs to be performed on core needle biopsies (CNBs) that may not be representative of the whole tumour when they are small. Our aim was to study the influence of biopsy size on agreement rates for histological grade between CNBs and subsequent surgical excision biopsies (SEBs).

METHODS AND RESULTS: We calculated agreement and Cohen's κ between CNBs and SEBs of 300 early-stage breast cancers. The number of cores, total core length, total tumour length and tumour/tissue ratio were assessed for each CNB set. Agreement rates for grade were calculated for different classes of core number and tumour/tissue ratio, and for total core lengths and tumour lengths per CNB set in 5-15-mm intervals. Agreement on grade between CNBs and SEBs was 73% ($\kappa = 0.59$), with underestimation of grade in CNBs in 28% of cases and overestimation in 1% of cases. There was significantly higher concordance between CNBs and SEBs at a total core length of ≥ 50 mm than at a total core length of < 50 mm (83% versus 68% agreement, $P = 0.007$), at a tumour length of ≥ 15 mm than at tumour length of < 15 mm in CNBs (79% versus 67% agreement, $P = 0.036$), and at three or more cores than at fewer than three cores (75% versus 56% agreement, $P = 0.048$). The tumour/tissue ratio, pathological tumour size and radiological tumour size were not statistically different between concordant and discordant cases.

CONCLUSIONS: Agreement rates for histological grade in CNBs versus SEBs improve with increasing biopsy sample size.

© 2016 John Wiley & Sons Ltd.

KEYWORDS: agreement; breast cancer; concordance; core needle biopsy; histological grade

PMID: 27417415 DOI: 10.1111/his.13036

[Indexed for MEDLINE]

Nuestra decisión : 12 G



Biopsia percutánea vs espécimen quirúrgico

CÁNCER DE MAMA:

ESCENARIOS A FAVOR DEL USO DE LAS MUESTRAS DE BIOPSIA PERCUTÁNEA

- PACIENTES CANDIDATAS A TERAPIA NEOADYUVANTE
- PEQUEÑOS TUMORES EN LOS QUE LAS MUESTRAS DE LA BIOPSIA PERCUTÁNEA CONTIENEN MÁS CÉLULAS TUMORALES QUE LAS MUESTRAS QUIRÚRGICAS
- OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN PREDICTIVA/PRONÓSTICA DE MANERA URGENTE
- MEJOR CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS COVID-19^(a)
- EVALUACIÓN DE LAS FOSFOPROTEÍNAS, COMO BIOMARCADOR^{(b) (c)}

(a) Jakubowski DM, et al. et al. **Molecular characterization of breast cancer needle core biopsy specimens by the 21-gene breast recurrence score test.** Surgical Oncology. 2020. DOI: 10.1002/jso.26050

(b) Kim HA, et al. **Core needle biopsy specimens are more appropriate than surgical specimens for evaluating the expression of phosphoproteins as biological markers in invasive breast cancer.** Anticancer Research. 2017. 37:1409-12.

(c) Ferreira Leal M, et al. **Comparison of protein expression between formaline-fixed core-cut biopsies and surgical excision specimens using a novel multiplex approach.** Breast Cancer Res Treat. 2019. 175:317-326.

LOS RESULTADOS DE OTROS AUTORES...

LA GRAN MAYORÍA DE AUTORES REPORTAN CASOS CON SESGO DE SELECCIÓN: TUMORES GRANDES/AVANZADOS EN PACIENTES CANDIDATAS A TERAPIA NEOADYUVANTE

REFERENCIA	AÑO	PLATAFORMA	casos	BP1	G	Muestras	Guía	MUESTRAS APROPIADAS
Gianni L, et al	2005	Oncotype Dx	95*	si	n.e.	n.e.	n.e.	93,68%
Rody A, et al.	2006	Affymetrix Hg U133	70*	si	n.e.	n.e.	n.e.	78,60%
Mayordomo J, et al.	2008	MammaPrint	50*	no	14	n.e.	n.e.	70%
Akashi-Tanaka S, et al.	2009	Oncotype Dx	87*	si	n.e.	n.e.	n.e.	49,43%
Tebbit CL, et al.	2009	Affymetrix Hu95av2	150*	no	14	4,2 ^(a)	n.e.	85%
Osaki A, et al.	2011	MammaPrint	67*	no	11	1-2	US/ST	74,63% ^(a)
Müller BM, et al	2012	EndoPredict	40*	si	14	4 ^(a)	US ^(c)	100%
Prat A, et al.	2015	Prosigna (PAM50)	30*	si	14	n.e.	US	100%
Van Seijen M, et al.	2018	Illumina	665*	no	14	2 ^(b)	US	58,80%
Parks RM, et al.	2021	n.e.	1221*	si	n.e.	n.e.	n.e.	56,76%
Lopez Ruiz JA, et al.	2022	MammaPrint	256	si	12	3 ^(a)	US	79,69%

BP1 = Muestras diagnósticas en todos lo casos

G = calibre de aguja

* = Pacientes seleccionados (terapia neoadyuvante)

n.e. = no especificado/desconocido

^(a) Promedio

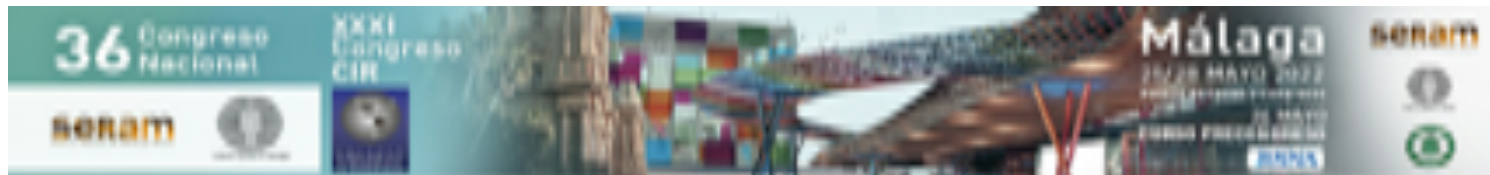
^(b) Número mínimo

^(c) Método predominante

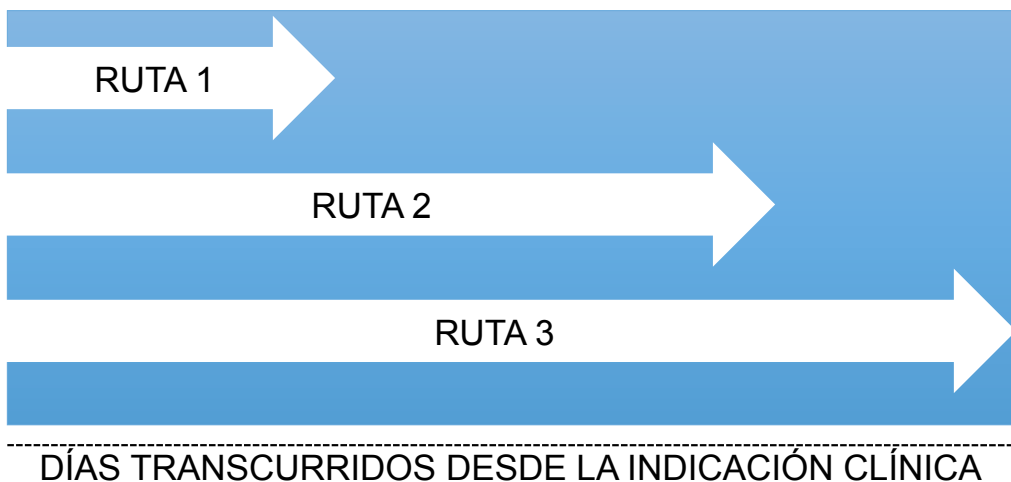
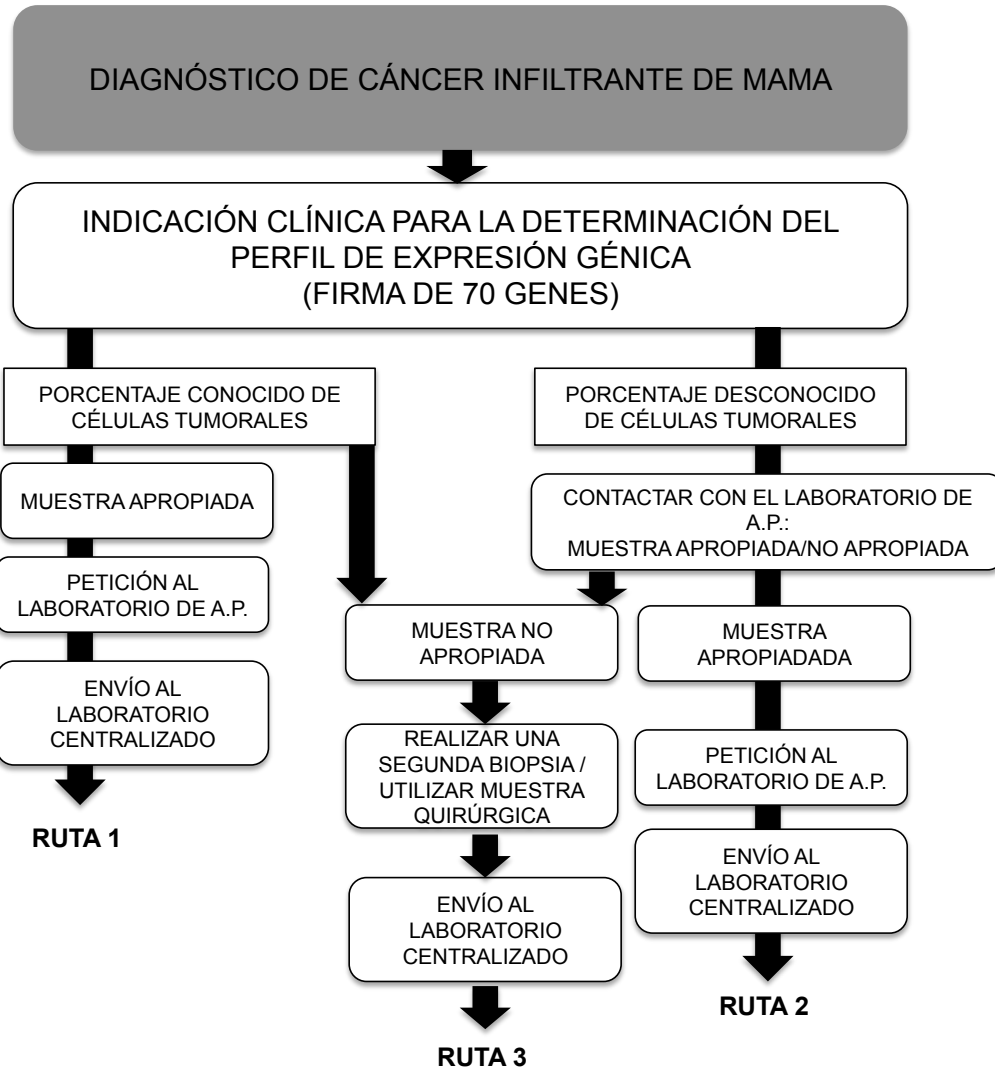
US = Ultrasonidos

ST = Estereotaxia

**MUY DIFÍCIL COMPARAR RESULTADOS:
LOS NUESTROS NO MUESTRAN SESGO DE SELECCIÓN:
¡ SE INCLUYEN TUMORES MENORES DE 2 CM (73%) !**



**LAS VENTAJAS DE CONOCER LA POSIBLE
UTILIDAD DE LAS MUESTRAS DE LA
BIOPSIA DIAGNÓSTICA (BP1) JUNTO CON EL
RESTO DE INFORMACIÓN HABITUAL**



BIOPSIA PERCUTÁNEA PROTOCOLO HISTOLÓGICO ACTUAL EN NUESTROS CENTROS:

- Receptores hormonales: estrógeno y progesterona
- Receptor HER2
- Factor de proliferación Ki67
- Porcentaje de células tumorales en la muestra

Nº Petición: 20B08062

Nº Historia: 30616012E

Paciente:



Doctor/a:

Informe de Biopsia

MATERIAL

1.- BAG de mama derecha (CS).

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

1.- Cuatro cilindros de tejido fibroso de 1,2 cm cada uno de ellos.

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

1.- Cilindros de tejido mamario que muestra crecimiento de carcinoma ductal infiltrante, caracterizado por crecimiento en sábanas de células epiteliales atípicas, con reacción desmoplásica del estroma. Las células tumorales muestran moderados caracteres de atipia.

El porcentaje de tumor con respecto al total tisular es del 80%.

INMUNOHISTOQUIMICA:

Receptores de estrógenos: Positivos (+++) en el 100% de las células tumorales

Receptores de progesterona: Positivos (+++) en el 100% de las células tumorales

HER2: Negativo (1+)

Ki67: Positivos (+++) en el 35% de las células tumorales.

DIAGNÓSTICO

1.- CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE..

Codificaciones :

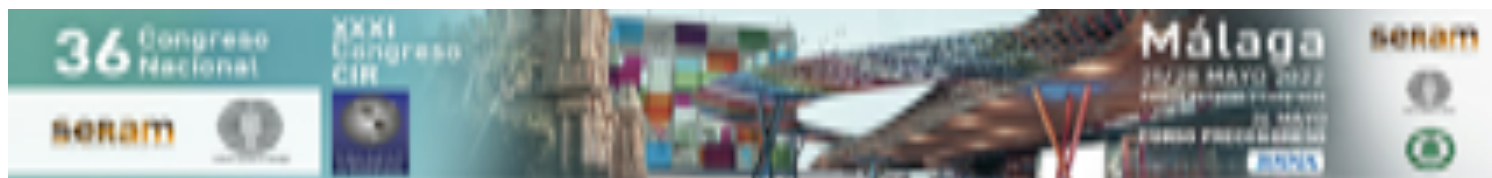
1.- T04000.

1.- M85003.

Fecha Validación: 1.- 22/10/2020.

Patólogo :

¡ MUESTRA APROPIADA !



CONCLUSIONES

- En la mayoría de los casos (79,69%), es posible la determinación del perfil de expresión génica a partir de las muestras obtenidas mediante la biopsia percutánea diagnóstica, incluso en tumores menores de 1 cm de tamaño.

La presencia de tumores mayores de 2 cm de tamaño no garantiza la obtención de muestras adecuadas en todos los casos.

- No existe asociación significativa entre el tamaño tumoral y el porcentaje de células tumorales de las muestras obtenidas.

- Existe una asociación significativa entre el porcentaje de células tumorales y el factor de proliferación celular Ki67, sólo si se considera un punto de corte de 14%.

- No existe una asociación significativa entre el porcentaje de células tumorales y el resultado de la expresión génica.
- No existe una asociación significativa entre el tamaño tumoral y el resultado de la expresión génica.
- Existe una asociación significativa entre el Factor de proliferación Ki67 y el resultado de la expresión génica.
- Creemos que reportar el contenido de células tumorales en las muestras de la biopsia percutánea diagnóstica, puede acelerar y agilizar la evaluación predictiva/pronóstica cuando las muestras son apropiadas.



REFERENCIAS (por orden alfabético)

Cardoso F, van't Veer L, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al.

70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer.
N Engl J Med. 2016;375:717-29.

Crozier JA, Barone J, Whitworth P, Cheong A, Maganini R, Tamayo JP, et al.

High concordance of 70-gene recurrence risk signature and 80-gene molecular subtyping between core needle biopsy and surgical resection specimens in early-stage breast cancer.
J Surg Oncol. 2021; DOI: 10.1002/jso.26780.

Ferreira Leal M, Haynes BP, MacNeill FA, Dodson A, Dowsett M.

Comparison of protein expression between formaline-fixed core-cut biopsies and surgical excision specimens using a novel multiplex approach.
Breast Cancer Res Treat. 2019;175:317-326.

Focke CM, Decker T, van Diest PJ.

The reliability of histological grade in breast cancer core needle biopsies depends on biopsy size: a comparative study with subsequent surgical excisions.
Histopathology. 2016;69:1047-1054.

Jakubowski DM, Bailey H, Abran J, Blacklock A, Ciau N, Mies C, et al.

Molecular characterization of breast cancer needle core biopsy specimens by the 21-gene breast recurrence score test.
J Surg Oncol. 2020;122:611-18.

Kim HA, Kim JH, Choi HS, Kim YG, Lee SJ, Han KH, et al.

Core needle biopsy specimens are more appropriate than surgical specimens for evaluating the expression of phosphoproteins as biological markers in invasive breast cancer.
Anticancer Res. 2017;37:1409-12.

Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB, et al.

Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer.
Ann Intern Med. 2008;148:358-69.

Paik S.

Is gene array testing to be considered routine now?
Breast. 2011; Suppl 3:S87-91.

Qi P, Yang Y, Bai QM, Xue T, Ren M, Yao QI, et al.

Concordance of the 21-gene assay between core needle biopsy and resection specimens in early breast cancer patients.
Breast Cancer Res Treat. 2021;186:327-342.

Tashima R, Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Okumura Y, Nakano M, et al.

Evaluation of an optimal cut-off point for the Ki-67 index as a prognostic factor in primary Breast cancer: A retrospective study.
PLoS One. 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0119565.