Clasificación Molecular de Cáncer de Mama

Ericka Lara Ovares
Lucrecia Lindo Bassett
HSJD - 2010

Clasificación molecular: Inicio

- Proyecto del Genoma Humano:
  - Microarreglos de ADN → patrón de expresión genética en células epiteliales y del cáncer mamario
  - La diversidad en el fenotipo se acompaña de una diversidad en el patrón de expresión genética y en su pronóstico
  - (2002) van't Veer y cols: predicción del perfil genético y sus resultados clínicos en el cáncer de mama → selección de pacientes que se pueden beneficiar con QTx

Clasificación Molecular

- Los cánceres de mama se pueden clasificar en subtipos moleculares en función de diferentes perfiles de expresión genética.
- Estos subgrupos se han relacionado con diferentes evoluciones de la enfermedad, lo que indica la existencia de una base biológica como causa de la heterogeneidad clínica del cáncer de mama.

Clasificación del cáncer de mama

- Dos grupos basados en la presencia de expresión genética del receptor de estrógeno (RE) → mayor factor discriminador del subtipo molecular.
- RE+:
  - Luminal A
  - Luminal B
  - Luminal C (estabilidad no está clara)
- RE-:
  - HER2
  - Tipo basal
  - Tipo normal

Clasificación del cáncer de mama

- Esta clasificación fue basada en un conjunto de genes intrínsecos, de tal modo que el subtipo basal , en su mayoría con RE negativos, presentó una peor evolución que los subtipos luminales.
- Esta clasificación ha demostrado la relación entre los microarreglos de cADN y el comportamiento clínico de estos tumores.

Tumores RE+: subtipos luminales

- Expresan receptores hormonales
- Patrón concuerda con el componente epitelial luminal de la glándula mamaria
- Expresan:
  - citoqueratinas luminales 8/18
  - RE
  - Genes asociados con su activación L1V1 y CCND1
  - Menos del 20% tienen mutación en el p53

Tumores RE+: subtipos luminales A y B

Subtipo luminal A con respecto al Subtipo luminal B

- Alta expresión de genes relacionados con RE
- Baja expresión de genes relacionados con proliferación celular
- Alta expresión de genes REα
- Es el más frecuente (67%)
- Tiende a ser de menor grado
- Ambos son de buen pronóstico: A>B → respuesta al Tx

Tumores RE+: subtipos luminales A y B

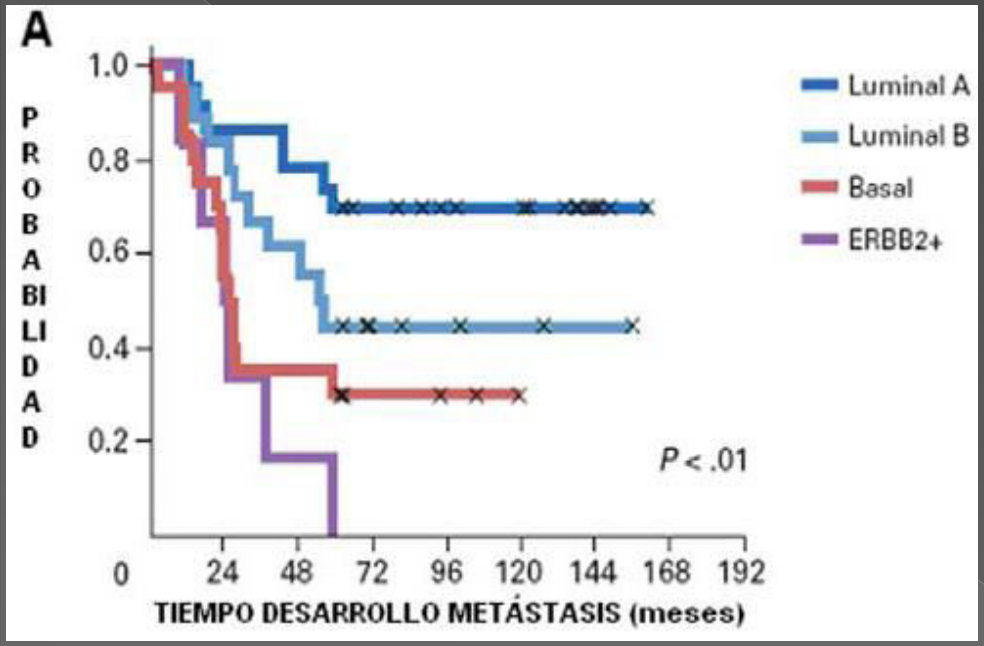
Tratamiento

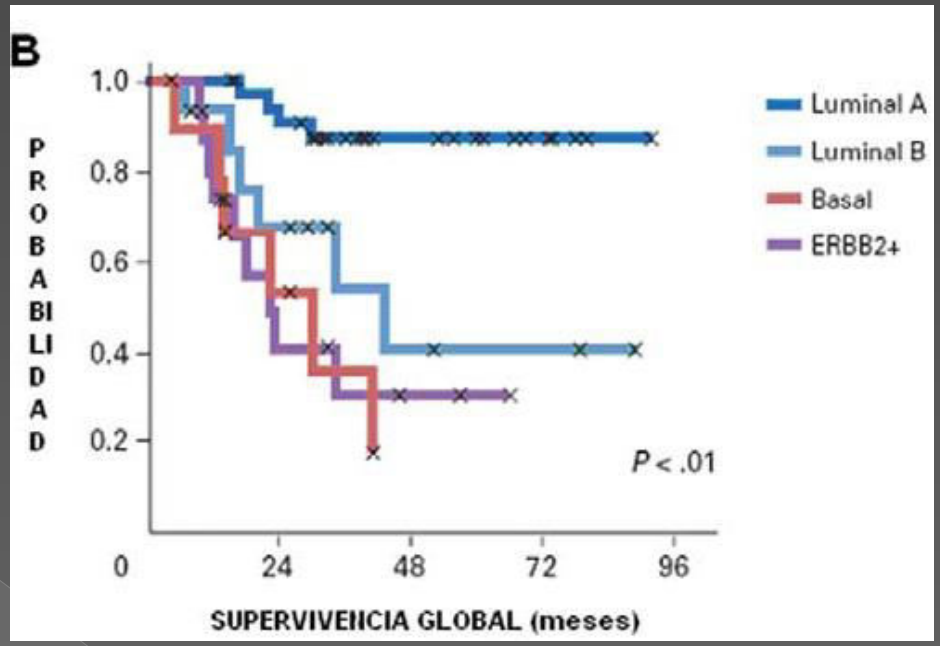
- Mala respuesta a la QTx preoperatoria convencional: sólo 6% de respuesta patológica completa
  - Paclitaxel
  - 5-fluoracilo
  - Doxorrubicina
  - Ciclofosfamida
- Hormonoterapia ➡ subtipo A
- Hormonoterapia + QTx ➡ subtipo B
  - También se puede incluir un inhibidor de la aromatasa
- Terapia antiangiogénica:
  - Bevacizumab (AC contra el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (antiVEGF))
    - Mejora la supervivencia en cáncer de mama metastásico al combinarse con paclitaxel.

Evaluación y validación de RT-PCR con 16 genes predictivos

Tumores RE-: subtipos HER2 y basal

- Subtipo HER2
  - Los tumores de subtipo HER2 se caracterizan por su sobreexpresión de otros genes dentro del tipo molecular ERBB2 como GRB7.
  - Al igual que el subtipo basal, HER2 presenta una gran proporción de mutaciones en el p53
  - No hay asociación entre este subtipo y la edad de la paciente, raza ni algún otro factor de riesgo.
  - Hay mayor riesgo de recaída en el subtipo HER2 por su pobre pronóstico.
  - Sin embargo, el control del tumor es posible gracias a la efectividad de trastuzumab en la metástasis de cáncer de mama cuando es combinado con quimioterapia.





(A) Time of development of metastasis in 97 sporadic cases of breast cancer.

(B) Global survival in 72 patients with locally advanced breast cancer in a Norwegian cohort.

Tumores RE-: subtipos HER2 y basal

- Subtipo basal
  - Su nombre se debe a la similitud entre el patrón de expresión de la células basales epiteliales y las células normales mioepiteliales del tejido mamario.
  - También se le llama "triple negativo" por no expresar
    - ER
    - PR
    - HER2
  - Se ha asociado a mutaciones del BRCA1 por lo que la mayoría de mujeres con estas mutaciones desarrollan el subtipo basal.
  - Son tumores muy agresivos, de alto grado y con mutaciones del p53.

Correlación entre la clasificación molecular y la respuesta patológica en cáncer de mama

	Complete Pathological Response					
	No			Yes		
Molecular Data	n	%	CI(95%)	n	%	CI(95%)
Luminal Subtype A/B	28	93	(78-99)	2	7	(1-22)
Normal breast type	10	100	(29-100)	0	0	(0-31)
ERBB2+	11	55	(32-77)	9	45	(23-68)
Basal subtype	12	55	(32-76)	10	45	(24-68)

*El subtipo basal presenta una alta sensibilidad a la quimioterapia

Conclusiones

- Hay una posibilidad que los pacientes con cáncer de mama estén siendo sobretratados, ya que hoy en día es difícil predecir los casos con riesgo de progresión hacia una enfermedad invasora
  - → Radioterapia adyuvante innecesaria!!!
- La aplicación de microarreglos de ADN:
  - Refina el Dx: identificaría subtipos de alto riesgo
  - Mejora la certeza de las predicciones del pronóstico
  - Mejora las respuestas a los tratamientos quimioterapéuticos.
- La respuesta al Tx y la toxicidad están influidas por:
  - el metabolismo del fármaco
  - las vías de reparación del ADN
  - la influencia del perfil genético
  - el linaje del paciente

Potencial para predecir rxns adversas a las drogas y las respuestas a los Tx

- Todavía no se sabe cómo aplicar esta tecnología al medio clínico.
- Los resultados obtenidos hasta la fecha deben ser replicados deben ser replicados en estudios grandes antes de ser aplicados a la práctica clínica.

Bibliografía

- Loi S, Haibe-Kains B, et al. Journal of Clinical Oncology: Definición de subtipos moleculares clínicamente diferentes en carcinomas de mama con receptores de estrógenos positivos por medio del grado genómico, Vol. 9, No. 3, Julio 2007.
- Zepeda-Castilla J, Recimos-Money E, et al. Molecular Classification of Breast Cancer, Ernesto Cir Ciruj 2008; 76:87-93.
- Vallejos C, Gómez H, Cruz W, et al. Breast Cancer Classification According to Immunohistochemistry Markers: Subtypes and Association with Clinicopathologic Variables in a Peruvian Hospital Database. Clinical Breast Cancer, Vol. 10, No. 4, 294 – 300, 2010