

• **Nuevos subgrupos de cáncer de mama indican en cuales casos:**

# QUIMIOTERAPIA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA NO SERÍA NECESARIA

Hasta ahora se conocían únicamente los cuatro continentes, es decir, cuatro tipos de cáncer de mama en función de si tenían o no receptores hormonales y daban positivo para el gen HER2. A partir de ahora, puede empezar a hablarse de países, gracias a uno de los trabajos más importantes de los últimos años, el cual ha permitido clasificar el cáncer de mama en 10 subtipos claramente diferenciados.

El hallazgo se ha llevado a cabo conjuntamente en laboratorios canadienses y británicos, y se ha publicado en las páginas de la revista 'Nature'. Entre los firmantes principales, el portugués Carlos Caldas y Samuel Aparicio, uno de los máximos responsables de la Agencia canadiense del Cáncer.

Los investigadores analizaron al detalle casi 1.000 muestras congeladas procedentes de mujeres que habían sido tratadas por un cáncer de mama; en algunos casos con un seguimiento de hasta 10 años. Esto permitió cruzar la información genética con los datos clínicos de las pacientes y cuál había sido su evolución y su respuesta a las terapias. Posteriormente, se validaron los resultados con una segunda muestra compuesta por otros 1.000 tumores de mama.

"Es el mayor estudio hasta la fecha en combinar información clínica (con al menos cinco años de seguimiento), con datos genéticos y de expresión", explica Caldas desde su despacho en

amplificados o tenían una actividad superior a lo normal; y cuáles eran de origen hereditario o bien adquiridos.

## DIEZ SUBTIPOS

Con esta información sobre la mesa, Caldas y su equipo concluyeron que puede hablarse de hasta 10 subtipos de cáncer de mama (que ellos bautizaron como IntClust 1, 2, 3... y así hasta 10); que podrían resumirse así:

► Un grupo de mal pronóstico (IntClust2) constituido por tumores con receptores de estrógenos positivos y varios genes 'conductores', algunos ya conocidos por su relación con tumores de mama y ovario, pero varios de los cuales se describen por primera vez.

► Dos subgrupos de buen pronóstico, IntClust 3 y 4, en los que se observaron tumores con receptores hormonales tanto positivos como negativos; caracterizados por una baja inestabilidad genómica.

► Un grupo intermedio de tumores (IntClust 1, 6, 7, 8 y 9); en los que predominan los receptores de hormonas positivas, los llamados luminales (los más habituales) y carcinomas basales (que surgen a partir de un tipo de célula de la mama denominada mioepitelial y que hasta ahora no estaban bien caracterizados).

► Otro subgrupo (IntClust) lo constituye un tipo peculiar de tumores, con mal pronóstico en los primeros cinco años

nació hasta ahora representado por los llamados ERB2 positivos. Estas pacientes se beneficiaban del tratamiento con terapias dirigidas, como Herceptin (nombre comercial de trastuzumab, una diana dirigida precisamente contra dicha diana alterada). En el momento en que se inició la investigación, este fármaco no estaba disponible de manera generalizada, lo que explicaría la mala evolución de estas mujeres.

Como añade el doctor Caldas, cada grupo abarcaría como norma general el 10% de los casos de cáncer de mama que se diagnostican cada año en todo el mundo. Excepto el subgrupo 2, el de peor pronóstico, que es también el menos numeroso. El subgrupo 4, por su parte, se trata del más numeroso, con un 15% de los diagnósticos.

## UTILIDAD PRÁCTICA

Los responsables del Cancer Research han asegurado en la prensa británica que faltan entre tres y cinco años para que esta clasificación pueda aplicarse de manera generalizada y beneficiar de alguna manera a las mujeres con cáncer de mama. Sin embargo, dicho organismo ya está empleando estos 10 subtipos en el diseño de los ensayos clínicos que se lleven a cabo a partir de ahora.

"Ya estamos usando esta información en la actualidad; pero antes de emplearla en la práctica clínica su-



ne. Así, pacientes con receptor de estrógenos positivo y ganglios linfáticos negativo, no recibieron quimioterapia; en cambio, pacientes con receptores de estrógenos negativo y ganglios linfáticos positivo, sí la recibieron.

Los investigadores analizaron en cada tumor variantes del genoma de varios tipos: variantes en el número de copias (CNVs), polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs) y aberraciones numéricas somáticas adquiridas (CNA), además del transcriptoma (los genes que se expresan).

los CNAs que potencialmente actúan sobre los niveles de expresión, los investigadores realizan un análisis de agrupamientos y detectan 10 agrupamientos que sugieren la existencia de 10 subtipos de cáncer de mama. Para probar esta subdivisión deciden aplicar un análisis estadístico de agrupamiento en 10 clases a las 995 muestras del segundo grupo. Efectivamente, también en este segundo caso parece que los investigadores encuentran sentido biológico a las diferentes agrupaciones que se obtienen (cada subgrupo se

los firmantes principales, el portugués Carlos Caldas y Samuel Aparicio, uno de los máximos responsables de la Agencia canadiense del Cáncer.

Los investigadores analizaron al detalle casi 1.000 muestras congeladas procedentes de mujeres que habían sido tratadas por un cáncer de mama; en algunos casos con un seguimiento de hasta 10 años. Esto permitió cruzar la información genética con los datos clínicos de las pacientes y cuál había sido su evolución y su respuesta a las terapias. Posteriormente, se validaron los resultados con una segunda muestra compuesta por otros 1.000 tumores de mama.

"Es el mayor estudio hasta la fecha en combinar información clínica (con al menos cinco años de seguimiento), con datos genéticos y de expresión", explica Caldas desde su despacho en la Universidad de Cambridge (Reino Unido). Porque no sólo se analizaron al detalle los genes mutados en cada muestra, sino cuántos de ellos estaban

vanos genes 'conductores', algunos ya conocidos por su relación con tumores de mama y ovario, pero varios de los cuales se describen por primera vez.

➤ Dos subgrupos de buen pronóstico, IntClust 3 y 4, en los que se observaron tumores con receptores hormonales tanto positivos como negativos; caracterizados por una baja inestabilidad genómica.

➤ Un grupo intermedio de tumores (IntClust 1, 6, 7, 8 y 9); en los que predominan los receptores de hormonas positivas, los llamados luminales (los más habituales) y carcinomas basales (que surgen a partir de un tipo de célula de la mama denominada mioepitelial y que hasta ahora no estaban bien caracterizados).

➤ Otro subgrupo (IntClust) lo constituye un tipo peculiar de tumores, con mal pronóstico en los primeros cinco años pero que, una vez pasado esa especie de umbral, tienen buenas perspectivas de curación.

➤ Y, finalmente, un subgrupo ya co-

mo el mundo, excepto el subgrupo 2, el de peor pronóstico, que es también el menos numeroso. El subgrupo 4, por su parte, se trata del más numeroso, con un 15% de los diagnósticos.

#### UTILIDAD PRÁCTICA

Los responsables del Cancer Research han asegurado en la prensa británica que faltan entre tres y cinco años para que esta clasificación pueda aplicarse de manera generalizada y beneficiar de alguna manera a las mujeres con cáncer de mama. Sin embargo, dicho organismo ya está empleando estos 10 subtipos en el diseño de los ensayos clínicos que se lleven a cabo a partir de ahora.

"Ya estamos usando esta información en la actualidad; pero antes de emplearla en la práctica clínica rutinariamente necesitamos esperar a los resultados de los ensayos clínicos", explica el investigador portugués. Una información que podría servir, por ejemplo, para diseñar nuevos fármacos contra algunos de los nuevos genes descubiertos; pero también para saber qué mujeres con tumores de buen pronóstico podrían 'ahorrarse' la quimioterapia después de la cirugía.

En el mundo se diagnostican cada año 1,4 millones de casos de cáncer de mama. Hasta ahora, los criterios que se siguen para clasificarlos atienden a la presencia de receptores de hormonas en la superficie de las células (lo que indica si la mujer responderá o no a tratamientos hormonales), la presencia de la proteína HER2 (que indica que responderá a trastuzumab), la afectación de los ganglios de la axila, o el tipo de células en el que se ha originado.

Una clasificación que Harpal Kumar, director ejecutivo del Cancer Research, considera "demasiado simplista" frente a los 10 tipos que se abren a partir de ahora. "Estábamos desactualizados, no había sólo cuatro continentes y éste es un territorio que no debemos dejar de explorar", apunta.

#### SOBRE LAS MUESTRAS

Los tratamientos que recibieron las mujeres de las que se obtuvieron las muestras de tumores, fueron homogé-



neos. Así, pacientes con receptor de estrógenos positivo y ganglios linfáticos negativo, no recibieron quimioterapia; en cambio, pacientes con receptores de estrógenos negativo y ganglios linfáticos positivo, sí la recibieron.

Los investigadores analizaron en cada tumor variantes del genoma de varios tipos: variantes en el número de copias (CNVs), polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs) y aberraciones numéricas somáticas adquiridas (CNAs), además del transcriptoma (los genes que se expresan).

Inicialmente hicieron el análisis en una muestra compuesta por 997 tumores y luego aplicaron los resultados de agrupación obtenidos en esa primera muestra a otra compuesta por 995 tumores, en la que probaron la reproducibilidad de los grupos que habían establecido con la primera.

Cuando compararon los resultados sobre variación genómica con los resultados del análisis de expresión, detectaron que aproximadamente el 40% de las alteraciones genómicas tenían efecto sobre alteraciones en los niveles de expresión.

Por otro lado, con la información de

los CNAs que potencialmente actúan sobre los niveles de expresión, los investigadores realizan un análisis de agrupamientos y detectan 10 agrupamientos que sugieren la existencia de 10 subtipos de cáncer de mama. Para probar esta subdivisión deciden aplicar un análisis estadístico de agrupamiento en 10 clases a las 995 muestras del segundo grupo. Efectivamente, también en este segundo caso parece que los investigadores encuentran sentido biológico a las diferentes agrupaciones que se obtienen (cada subgrupo se caracteriza por su inestabilidad, por la información genética que presenta respecto a ciertas regiones del genoma o respecto a ciertos genes que participan en las rutas que se encuentran desreguladas, por la aparición de deleciones en genes que codifican factores de transcripción, etc.)

La conclusión final de los investigadores es que en el cáncer de mama existen subgrupos integrativos (quizás 10) con sentido biológico, que pueden existir en distintas frecuencias en diferentes poblaciones y que utilizando esta clasificación, la cual está relacionada con, por ejemplo, los niveles de expresión génica, se podría facilitar la identificación de futuras dianas terapéuticas para el cáncer de mama.

