

# COMPARACIÓN DEL PERFIL MOLECULAR DE LOS SUBTIPOS DE CÁNCER DE INTERVALO Y LOS TUMORES DETECTADOS EN EL CRIBADO MAMOGRAFÍCO

Domingo Torrell L(1), Sala Serra M(1), Blanch Font J(1), Otegi Ariztondo A(2), Baré Mañas M(3), Ibáñez Cabanell J(4), Díaz de la Lastra Bosch I(5), Zubizarreta Alberdi R(6), Salas Trejo D(4) y Grupo INCA\*

(1) Servicio de Epidemiología y Evaluación, Hospital del Mar-IMIM-REDISSEC, Barcelona. (2) Programa de cribado de cáncer de mama del País Vasco. Osakidetza. (3) Cooperació Sanitària Parc Taulí-REDISSEC, Sabadell. (4) Dirección General de Investigación y Salud Pública, Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia. (5) Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud. (6) Servicio de Programas Poblacionales de Cribado, Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, Santiago de Compostela

## INTRODUCCIÓN

Los cánceres de intervalo (CI) son tumores que aparecen entre 2 mamografías de cribado. Engloban verdaderos cánceres de intervalo, falsos negativos, tumores ocultos y de signos mínimos y presentan peores características clínicas que los cánceres detectados en el cribado (CC). Sin embargo las diferencias a nivel molecular han sido poco estudiadas.

El objetivo es comparar el perfil molecular de los subtipos de CI con los CC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Se dispone de 1.570 CC y 1.012 CI detectados en 645.764 mujeres cribadas en 7 programas españoles entre 2000-2009 (Cohorte INCA).
- Tres paneles de radiólogos clasificaron los CI en los 4 subtipos, revisando la última mamografía realizado en cribado y la mamografía diagnóstica y siguiendo el protocolo de revisión recomendado por las Guías Europeas de Garantía de Calidad en el Cribado de Cáncer de Mama.

**Tabla 1. Criterios de clasificación de los subtipos de cánceres de intervalo, a partir de la revisión de la última mamografía de cribado y la diagnóstica. Número y porcentaje de los subtipos de cánceres de intervalo en la Cohorte INCA**

Subtipo de cáncer de intervalo	Mamografía de cribado	Mamografía diagnóstica	N (%)
Verdaderos cánceres de Intervalo	-	+	489 (48,2)
Falsos Negativos	+	+	235 (23,2)
Signos Mínimos	±	+	175 (17,3)
Tumores Ocultos	-	-	115 (11,3)

Basado en los criterios propuestos en las Guías Europeas de Garantía de Calidad en el Cribado de Cáncer de Mama

- Se comparó la expresión de biomarcadores (receptores de estrógenos y progesterona (RE, RP), HER2, p53, Ki67) entre CC y subtipos de CI.
- Se utilizó la prueba Chi-cuadrado para el contraste de hipótesis.

## RESULTADOS

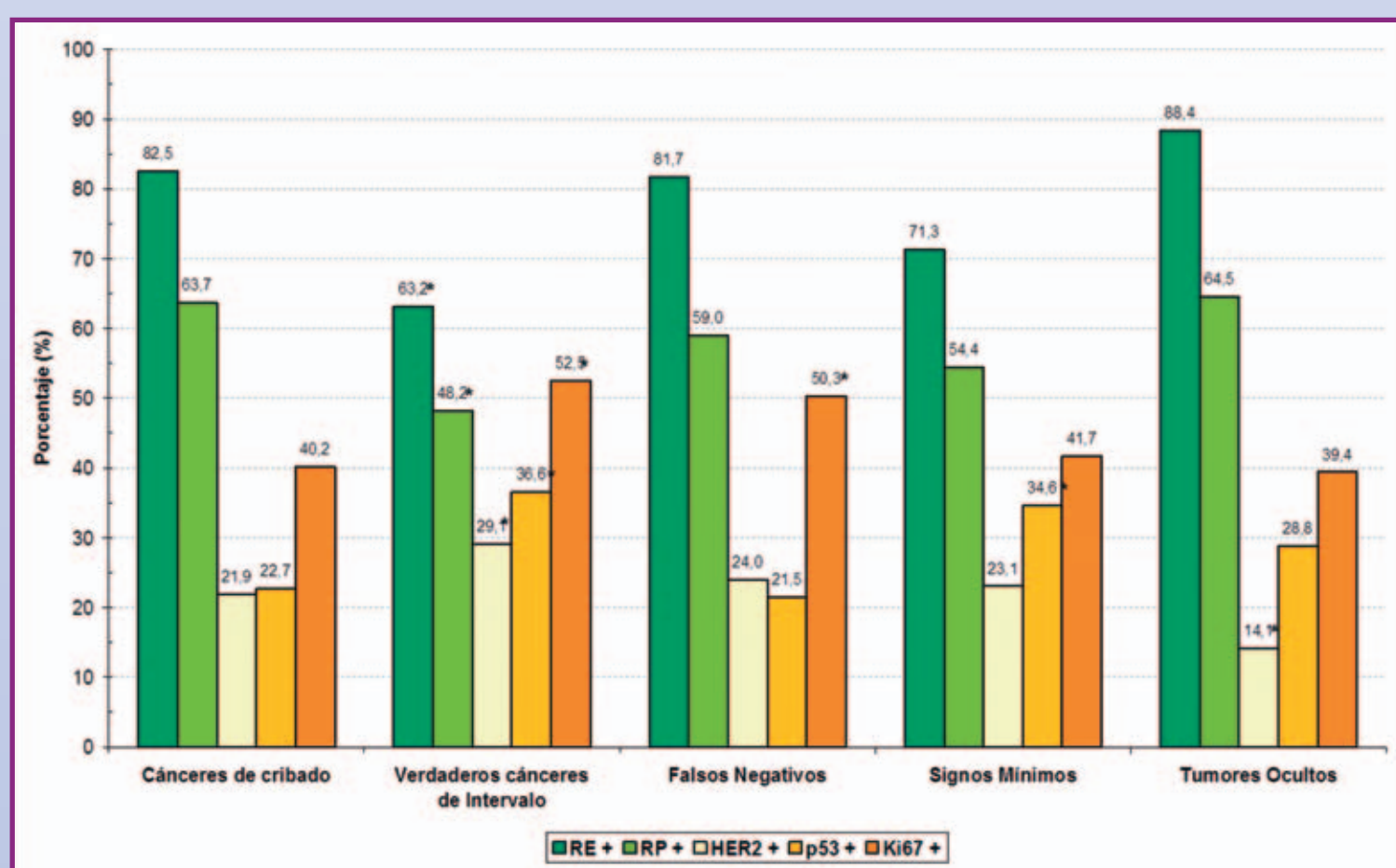
El 82.5% de CC fueron ER+, mientras que el porcentaje fue de 63.2% y 71.3% ( $p < 0.001$ ), entre verdaderos cánceres de intervalo y tumores de signos mínimos.

El porcentaje de HER2+ fue superior para verdaderos cánceres de intervalo frente CC (29.1% vs. 21.9%;  $p = 0.005$ ).

El 36.6% ( $p < 0.001$ ) de verdaderos cánceres de intervalo y 34.6% ( $p = 0.020$ ) de tumores de signos mínimos presentaron sobreexpresión de p53, frente al 22.7% de CC. Se detectó sobreexpresión de Ki67 en el 52.5% ( $p < 0.001$ ) de verdaderos cánceres de intervalo y 50.3% ( $p = 0.015$ ) de falsos negativos respecto al 40.2% de CC.

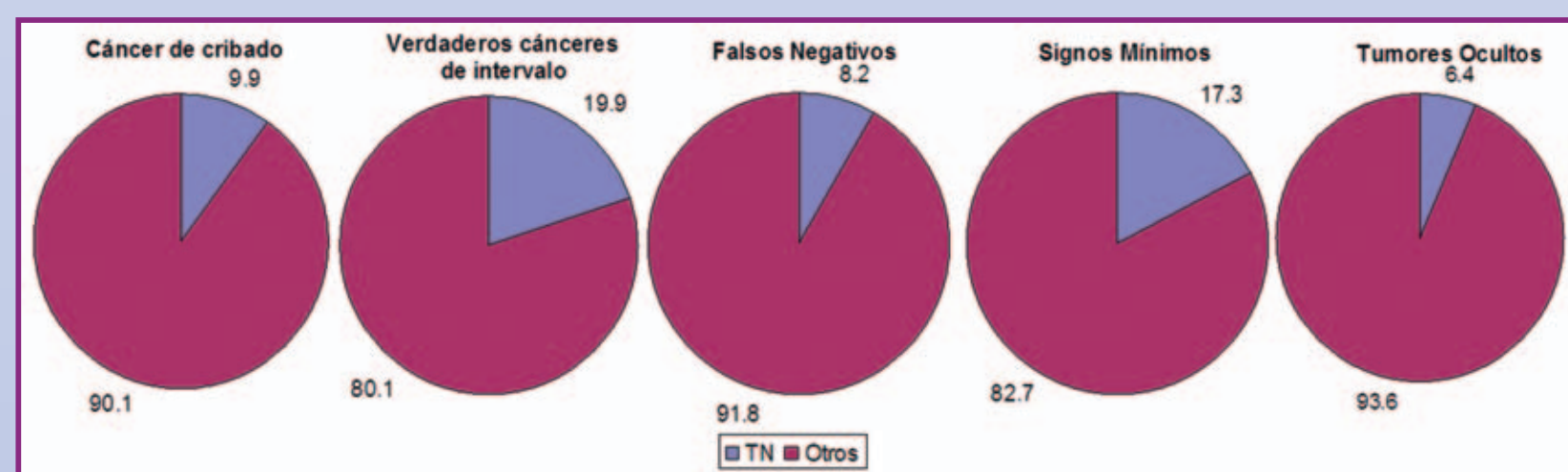
El 8.9% de CC fueron tumores triple negativos (ER-, PR-, HER2-), contrastando con el 20.5% ( $p < 0.001$ ) de verdaderos cánceres de intervalo y el 17.8% ( $p = 0.030$ ) de tumores de signos mínimos y similar a falsos negativos (8.2%;  $p = 0.873$ ) y tumores ocultos (6.4%;  $p = 0.234$ ).

**Figura 1. Expresión de biomarcadores en los cánceres de cribado y los subtipos de cáncer de intervalo: verdaderos cánceres de intervalo, falsos negativos, tumores de signos mínimos y tumores ocultos.**



Se realizó la prueba chi-cuadrado para el contraste de hipótesis para comparar el estatus de expresión de los biomarcadores en cada subtipo de cáncer de intervalo vs. cánceres de cribado. \* $p < 0.05$

**Figura 2. Porcentaje de tumores triple negativos (ER-, PR-, HER2-) en los cánceres de cribado y los subtipos de cáncer de intervalo: verdaderos cánceres de intervalo, falsos negativos, tumores de signos mínimos y tumores ocultos.**



## CONCLUSIONES

- Los cánceres de intervalo engloban mayoritariamente tumores con un perfil molecular más agresivo que los CC -verdaderos cánceres de intervalo y tumores de signos mínimos-, aunque un porcentaje menor son tumores molecularmente similares a CC -falsos negativos y tumores ocultos-.
- La disminución del número de CI puede contribuir a mejorar la efectividad del cribado con la detección en estadios precoces de tumores agresivos.

**Agradecimientos y/o patrocinios:** Financiado por el Instituto Carlos III - FEDER: PI 09/01153; PI09/02385; PI09/01340.

\***Grupo INCA:** IMIM-Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona: Jordi Blanch, Xavier Castells, Mercè Comas, Laia Domingo, Francesc Macià, Juan Martínez, Marta Román, Anabel Romero, Maria Sala. Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP). Generalitat Valenciana: Carmen Alberich, Josefa Ibáñez, Amparo Lluch, Josefa Miranda, Dolores Salas, Ana Torrella. Servicio de programas poblacionales de cribado, Xunta de Galicia: Raquel Almazán, Miguel Conde, Montserrat Corujo, Ana Belén Fernández, Raquel Zubizarreta. Servicio de Programas Oncológicos, Servicio Canario de la Salud: Teresa Barata, Isabel Díez de la Lastra, Juana María Reyes. Programa de cribado de cáncer de mama del País Vasco. Osakidetza: Arantza Otegi, Garbiñe Sarriugarte. Hospital Parc Taulí, Sabadell: Marisa Baré, Núria Torà. Hospital Santa Caterina, Girona: Joana Ferrer, Gemma Renart. Unidad de Epidemiología y Registro de Cáncer de Girona: Rafael Marcos-Gragera, Montserrat Puig-Vives. Universitat de Lleida: Carles Forné, Montserrat Martínez-Alonso, Albert Roso, Montse Rué, Ester Vilapinyó. Universitat Rovira i Virgili, Tarragona: Misericordia Carles, Aleix Gregori, María José Pérez, Roger Pla.