# CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DEL EPITELIO Y ESTROMA DEL CDIS CORRELACIÓN CON LOS SUBTIPOS INTRÍNSECOS DE CÁNCER DE MAMA

David Eduardo Posadas [1,2], Patricia Galván[3] , Debora Martínez [3] , Laia Paré [2,3] , Jordina Munrós [1,2] , Gorane Santamaría [1,2] , Pedro Fernández [1,2] , Irene Vives [1,2] , Meritxell Mollà [1,2] , Xavi Caparrós [1,2] , Montserrat Muñoz [1,2] , Aureli Torné [1] , Aleix Prat [1,2,3] , Inmaculada Alonso [1,2]
Hospital Clínic de Barcelona[1], Translational Genomics Group-IDIBAPS[2], VHIO[3], Barcelona, España

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal in situ (CDIS) es un precursor no obligado del cáncer de mama (CM). El 30-50% de CDIS nunca progresarán a CM, sin embargo el tratamiento implica cirugía, radioterapia y en algunos casos hormonoterapia. Actualmente la clasificación del CDIS basada en las características estructurales no es capaz de predecir la progresión hacia CM.

## OBJETIVOS

Identificar los subtipos intrínsecos del cáncer de mama en el CDIS. Describir perfiles de expresión genómica en el epitelio y el estroma del CDIS. Comparar los perfiles de expresión genómica en el estroma según el subtipo intrínseco de CM.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La expresión de 105 genes relacionados con el CM, incluyendo las firmas PAM50 (50 genes), de las Claudinas (43 genes), de VEGF/Hipoxia (13 genes) y 8 genes individuales (CD24, CRYAB, ERBB4, PIK3CA, PTEN, RAD17, RAD50 y RB1) fue analizada en 22 casos de CDIS puro. Se obtuvo 2 muestras por caso: una de epitelio microdisecado con láser y otra de epitelio-estroma macrodisecado. Se determinaron los subtipos intrínsecos mediante y se realizó el cálculo del score de riesgo de recaída (sROR). Para identificar las diferencias en la expresión genómica entre el epitelio y epitelio-estroma, realizó un análisis pareado a 2 clases de microarrays (SAM; FDR <5%). Se revisaron las características clínico-patológicas así como el seguimiento posterior al tratamiento (de solo 10 casos).

## RESULTADOS

Las características clínico-patológicas de la serie de muestran en la tabla 1. Los subtipos intrínsecos identificados fueron: Luminal A (n=23; 52.3%), HER2 (7; 15.9%), Basal (1; 2.3%) y Normal (13; 29.5%). La tabla 2 muestra cómo en 11 casos (50%) cambia el subtipo intrínseco identificado cuando la muestra de CDIS incluye estroma. Cinco casos Luminal A, 5 HER2 y 1 Basal en epitelio cambiaron a Normal cuando se incluyó estroma. Sólo hubo 1 caso Normal en epitelio puro.

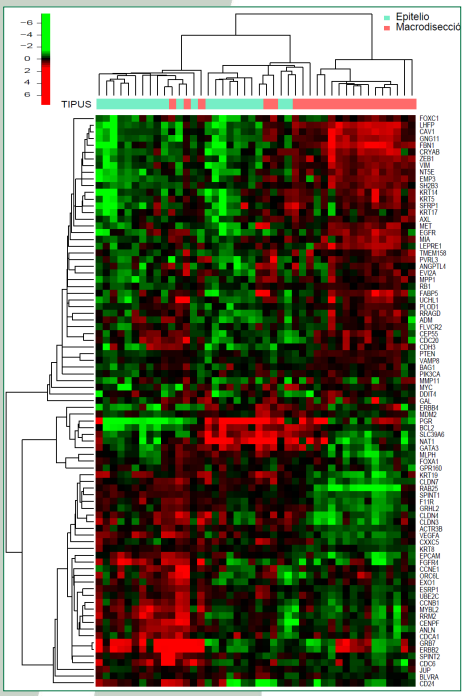
**Tabla 1. Características Clínicas y patológicas de los CDIS puros estudiados**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Edad** (años); media (rango) | 58,5 (48-77) | **ER+** | 13 (76,5%) |
| **Tamaño** (cm) | 2,6 (1,2-7,5) | **PR+** | 8 (47,1%) |
| **Grado** | | **HR –** | 4 (23,5%) |
| **Bajo** | 1 (5,6%) | **Cirugía** | |
| **Intermedio** | 9 (50%) | **Tumorectomía** | 14 (77,8%) |
| **Alto** | 8 (44,4%) | **Mastectomía** | 4 (22,2%) |
| **Comedonecrosis** | 12 (70,6%) | | |

**Tabla 2** — **EPITELIO-ESTROMA**

| EPITELIO | Luminal A | Her-2 | Normal |
|---|---|---|---|
| Luminal A | 9 | 0 | 5 |
| Her-2 | 0 | 1 | 5 |
| Basal | 0 | 0 | 1 |
| Normal | 0 | 0 | 1 |

La figura 1 muestra la expresión de los 105 genes estudiados en las muestras epiteliales puras y en las enrriquecidas con estroma. Varios genes relacionados con la apoptosis y la angiogénesis (LHFP, CAV1, ZEB1 y VIM) estaban sobreexpresados en las muestras con estroma. Los genes relacionados con epitelio, los relacionados con adhesión celular (CLDN7, CLDN4), la respuesta a estrógenos (KRT19) y diferenciación celular (F11R) estaban infraexpresados en las muestras enrriquecidas con estroma.

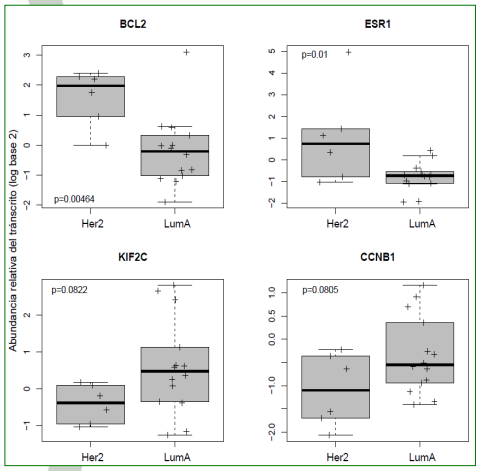



La tabla 3 muestra los 5 genes cuya expresión más difiere al comparar epitelio vs estroma. Se compara la expresión genómica del estroma de los CDIS Luminal A vs los CDIS Her2 (tabla 3 y figura 2). Hay una tendencia a la sobreexpresión de genes proliferativos en el estroma Her2.

**Tabla 3. Expresión Génica en el Estroma CDIS**

| Genes sobreexpresados en CDIS con estroma | Genes infraexpresados en CDIS con estroma |
|---|---|
| LHFP | RAB25 |
| CAV1 | KRT19 |
| GNG11 | CLDN7 |
| ZEB1 | EPCAM |
| FBN1 | CLDN4 |

| Genes sobreexpresados en estroma de CDIS Her2 vs Luminal A | Genes infraexpresados en estroma de CDIS Her2 vs Luminal A |
|---|---|
| PHGDH | PGR |
| CCNE1 | BCL2 |
| MELK | ESR1 |
| CDH3 | RAD50 |
| KIF2C | |




Cuatro pacientes presentaron una recidiva (de 10) tras 75 meses (rango 24-108) de seguimiento. Hubo 2 recidivas ipsilaterales (1 CDIS y 1 CM) y dos primarios en mama contralateral (CM). Las 6 pacientes con CDIS Her2 tenían un PAM50 ROR intermedio o alto y 2 presentaron recidiva. La mayoría de DCIS Luminal A (11/14; 78.6%) fueron PAM50 ROR-bajo; las 2 recidivas en CDIS Luminal A tenían un PAM50 ROR bajo o intermedio.

## CONCLUSIONES

La distribución de subtipos intrínsecos en el CDIS cambia si se incluye estroma en la muestra analizada. Sólo una muestra de epitelio puro fue Normal, por lo que la contaminación con estroma influye en la expresión genómica. La comparación de la expresión genómica en el estroma del CDIS Her 2 positivo vs del CDIS Luminal A mostró una tendencia a la sobreexpresión de genes de proliferación celular en el primer grupo. El score PAM50 ROR no se asoció de forma significativa a la recidiva.