

## XV CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA



*Dra. Elizabeth Anne Morris*

### Screening personalizado.

Muchas gracias a los organizadores del 15° Congreso de la Sociedad Argentina de Mastología por invitarme a dar esta charla.

Hoy voy a hablar del concepto de screening personalizado para cáncer de mama, mostraré cuánto hemos avanzado en el conocimiento de esta patología en la última década. Me especializo en diagnóstico por imágenes, fundamentalmente resonancia magnética mamaria.

Hoy vivo en Davis, California, a donde me mudé hace poco, después de dejar Nueva York. Davis es conocido por tener la escuela de veterinaria número uno del mundo y un gran programa de vitivinicultura, muy similar a lo que supongo ocurre también en la Argentina. Espero que todos podamos volver a reunirnos en persona, extraño a mis amigos argentinos.

En esta breve presentación voy a hablar sobre la explosión tecnológica y cómo nos ha dado acceso a información que nunca tuvimos, especialmente información genética. Hablaremos sobre tecnología informática y de cómo nos ayuda en nuestra práctica clínica. Somos especialistas en diagnóstico mamario, dedicamos nuestro tiempo a ver imágenes mamarias, por lo que hablaremos del fenotipo imagenológico, tan importante como el genotipo. Hablaremos sobre la predicción del riesgo genético y sobre las áreas que están hoy en investigación y hacia a donde vamos. Repasaremos los avances de los métodos de aprendizaje automático para asesoramiento de riesgo genético en cáncer de mama.

Como médicos, considero que somos extremadamente afortunados por vivir en estos tiempos. Somos testigos, en tiempo real, de la explosión de la tecnología digital, la que hoy se conoce como la cuarta revolución. Estamos siendo directamente impactados por ella. Los radiólogos estamos a la vanguardia de la incorporación de tecnología en nuestra práctica diaria.

En oncología, el campo fue catapultado en 2003, cuando apareció el “Proyecto de Genoma Humano”, gracias a la colaboración de la industria y el NIH. La capacidad de secuenciar el cáncer ha cambiado el campo de la oncología enormemente. Hoy sabemos que existe una gran variabilidad en la respuesta a la quimioterapia y a otros tratamientos, que en el pasado no sabíamos por qué sucedía. Ahora tenemos la capacidad de demostrar la heterogeneidad de los distintos tumores, identificando las mutaciones presentes. Por ejemplo, en cáncer de colon, hay muchísima heterogeneidad en la población y no todos los pacientes responden al tratamiento con EGFR. Se esperaba que, a través de la identificación de mutaciones, se pudieran desarrollar “dardos mágicos” que actuaran sobre blancos específicos, de la manera en que podemos verlos hoy. La identificación de una mutación en una tirosinquinasa fue motivo de portada en la revista TIME, ya que permitió utilizar una droga target, un inhibidor imatinib (Glivec) y transformar una enfermedad fatal en una enfermedad crónica, solo mediante la toma diaria de una píldora. Lamentablemente la mayoría de los cánceres no son tan simples, por ejemplo, en mama existe más de una mutación, eso hace que sea más complejo desarrollar terapias blanco.

La revolución informática sumada al poderío de las computadoras, nos enfrenta a una era de gran aceleración a la que todos nosotros, como seres humanos debemos adaptarnos. Suena increíble que el iPhone apareció en junio del 2007 y hoy no podríamos imaginar el mundo sin él. Se ha convertido en una herramienta esencial de comunicación. El gráfico 1 nos muestra que debemos aprender a ser ágiles, adaptables y aceptar los cambios mientras la tecnología se desarrolla. Los que no lo hagan se arriesgan a quedar rezagados. El gráfico es de Thomas Friedman, del libro “Gracias por llegar tarde” y también les recomiendo otro libro de uno de mis autores favoritos, Yuval Noah Harari, “Homo Deus” para quienes estén interesados en la implicancia futura del aceleramiento tecnológico.

Antes de que el genoma fuera secuenciado, una investigadora noruega, Therece Sorlie, describió 5 subtipos moleculares de cáncer de mama. Se reconoció que los tumores debían clasificarse en distintos grupos biológicos en base a sus características moleculares. Todos

Gráfico 1.



los cánceres de mama son únicos, porque existe gran diversidad de la expresión genética entre ellos, que impacta en su pronóstico y también en nuestra conducta clínica. El estudio de Sorlie fue el primero que demostró la heterogeneidad en los tumores luminales, receptor de estrógeno positivo (RE +), el subtipo más frecuente de cáncer de mama. Hay por lo menos 2 subtipos luminales: luminal A y luminal B. Desde el año 2001 ha quedado claro que dependiendo del subtipo molecular, la evolución de la enfermedad será diferente. Los luminales A tienen el mejor pronóstico y los triples negativos (TN), en general, el peor. Sin embargo, sabemos que el subtipo TN tiene mucha heterogeneidad por lo que, algunos de ellos pueden ser de muy buen pronóstico, como el acinar.

Al lograr secuenciar el genoma, los investigadores se preguntaron si sería posible conocer la composición genética de cada tumor con el fin de predecir su evolución. El estudio Oncotype Dx® es una técnica denominada RT-PCR (reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa), que se realiza sobre el ARN obtenido de los tacos fijados en formol, incluidos en parafina. Evalúa la expresión de dieciséis genes relacionados al cáncer de mama y determina un valor conocido como RS (puntaje de recurrencia) para conocer el riesgo de recaída de la enfermedad y predecir el potencial beneficio de la quimioterapia, en tumores con ganglios negativos, RH positivos y HER2 negativo. Su utilización está validada por las guías de ASCO, NCCN, ESMO y por el consenso de expertos de St Gallen. Se ha incorporado incluso en el sistema de estadificación de la AJCC/TNMN 8th. Es un test muy instalado en nuestra en la práctica diaria.

En cáncer de mama estamos muy habituados a hablar de genes que si bien son poco frecuentes presentan alta predisposición a padecer la enfermedad, BRCA 1 y 2, PTEN, y cada vez nos familiarizamos más con genes de riesgo moderado como ATM, CHEK2 y PALB2, que hoy se incluyen en las guías de seguimiento de alto riesgo. En cuanto a los genes de bajo riesgo, aún no conocemos su implicancia clínica. Se identifican a través de estudios sobre grandes poblaciones comparando individuos con y sin enfermedad y tal vez, tomados en conjunto, se podrán utilizar también para predecir riesgo (gráfico 2).

Gráfico 2.

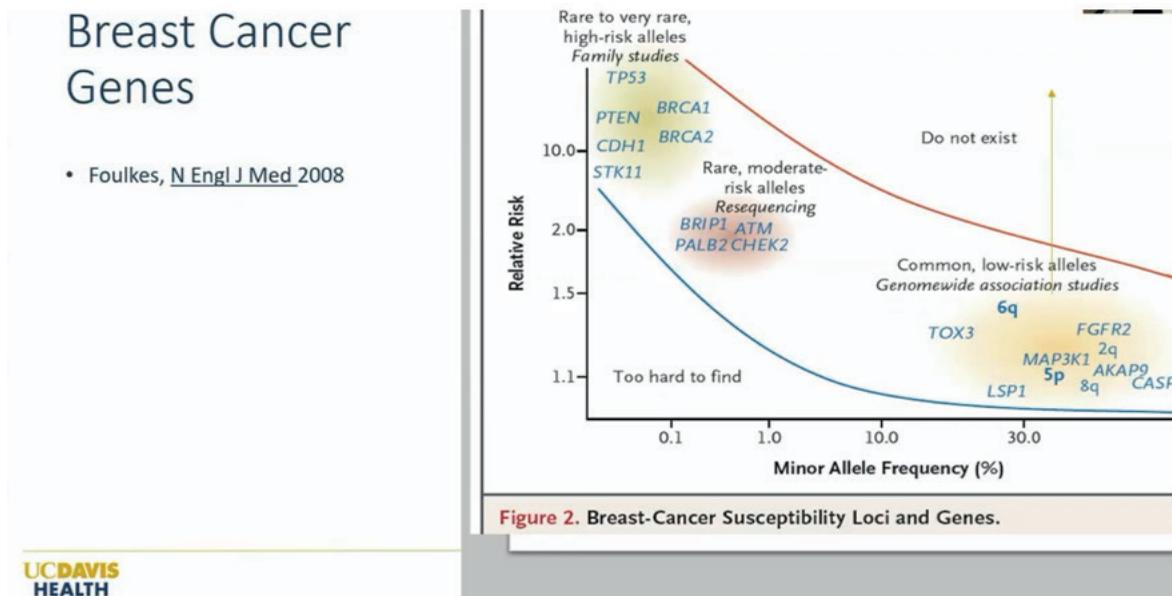


Figure 2. Breast-Cancer Susceptibility Loci and Genes.

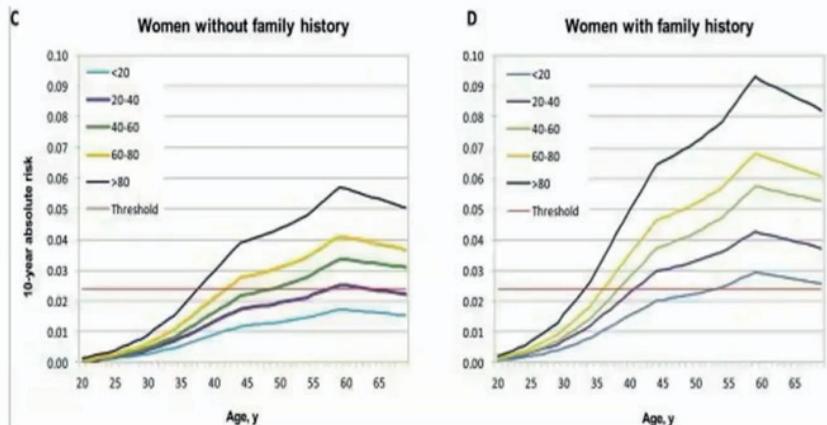
El polimorfismo puntual, denominado de un solo nucleótido o SNP, es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base. Si un SNP, ocurre en un gen, puede conducir a una variación en la secuencia de aminoácidos y predisponer enfermedades. En el gráfico 3 se pueden ver los diferentes SNP en tumores RE(+), la frecuencia alélica y las probabilidades de que la enfermedad se presente con esa variación específica. Se puede comparar también con la enfermedad RE(-).

Una manera de cuantificar SNPs es a través de un puntaje o "score" poligénico, conocido como PRS que se calcula observando la variabilidad genética. Su utilización en la práctica clínica está aún siendo desarrollada y tenemos la esperanza de que algún día podamos utilizarlo para predecir si una persona presenta un riesgo aumentado de padecer una enfermedad determinada. Es realmente importante



Gráfico 4.

### Cumulative & 10-year absolute risks of developing breast cancer by percentiles of the polygenic risk score (PRS)



Hay realmente muchos trabajos llevándose adelante sobre screening personalizado, en especial en Europa. En Estados Unidos el estudio Wisdom fue diseñado para saber si los SNPs son útiles para estratificar a las mujeres y poder hacer recomendaciones.

Lo importante es entender que, el riesgo poligénico se asocia con el riesgo individual de desarrollar la enfermedad y si es elaborado en base a una gran cantidad de SNPs, podría ser una herramienta de aceptable eficacia. Sin embargo, la mayor parte de los cánceres de mama ocurren en pacientes con riesgo poligénico bajo o intermedio, utilizando modelos basados en pocos SNPs, por lo que no creo que se utilicen en forma aislada para predecir riesgo.

Se investiga si la identificación de ADNc es de utilidad para predecir el desarrollo tumoral antes de que se haga visible en los estudios imagenológicos. Al día de hoy el screening a través de las biopsias líquidas no es de utilidad en cáncer de mama. Se podría utilizar en otras patologías con mayor carga tumoral. Sin embargo, creo que, en un futuro sí lo vamos a poder hacer.

Hoy debemos considerar al genotipo y también al medioambiente, donde todos los cambios genéticos ocurren. El fenotipo de los individuos surge de la combinación del genotipo y el medioambiente. Como radiólogos somos afortunados, ya que debemos enfocarnos en el fenotipo imagenológico. Las imágenes son poderosas y encierran gran cantidad de información. Históricamente los mayores avances

en tecnología informática se han focalizado en la discriminación imagenológica (cáncer vs no cáncer). Pero las imágenes no son fotos, pueden tener una gran cantidad de datos a los que podemos acceder mediante el análisis radiómico, observando la relación entre los píxeles. La información puede combinarse luego con la genómica y a ese análisis se lo conoce como radiogenómica.

### ¿Quién hace este tipo de trabajo?

Grandes equipos colaborativos integrados por individuos cuyos caminos antes nunca se hubiesen cruzado. Distintas instituciones se agrupan a través de analistas de sistemas e ingenieros informáticos para desarrollar algoritmos con el fin de interpretar las imágenes.

Existe vasta información a cerca de como el fenotipo imita al genotipo, voy a mostrar dos ejemplos. El primero es del grupo TCGA, Breast Phenotype Research Group, que recibe el apoyo del NCI. Utilizaron las imágenes obtenidas por resonancia magnética (RM), para saber si las firmas radiómicas son capaces de predecir qué tumores evolucionarán mal. Encontraron que los datos obtenidos a través de las imágenes son tan confiables como los obtenidos con las plataformas genómicas Oncotype DX®, PAM50, Mammaprint®. Es decir el fenotipo imagenológico puede predecir el riesgo de la misma manera que las plataformas genómicas. Esto es remarcable, porque demuestra que los hallazgos imagenológicos se correlacionan con la información genómica y la variabilidad genética.

En un trabajo que hicimos en MSKCC, pero con una muestra más pequeña, pudimos observar la misma correlación entre la información obtenida por las imágenes y el Oncotype Dx®. Entonces planteamos que esta podría ser una manera más económica de evaluar el riesgo de recurrencia o que al menos se podría asociar a una plataforma genómica. Creo que estos estudios son muy interesantes, porque muestran el potencial de las imágenes

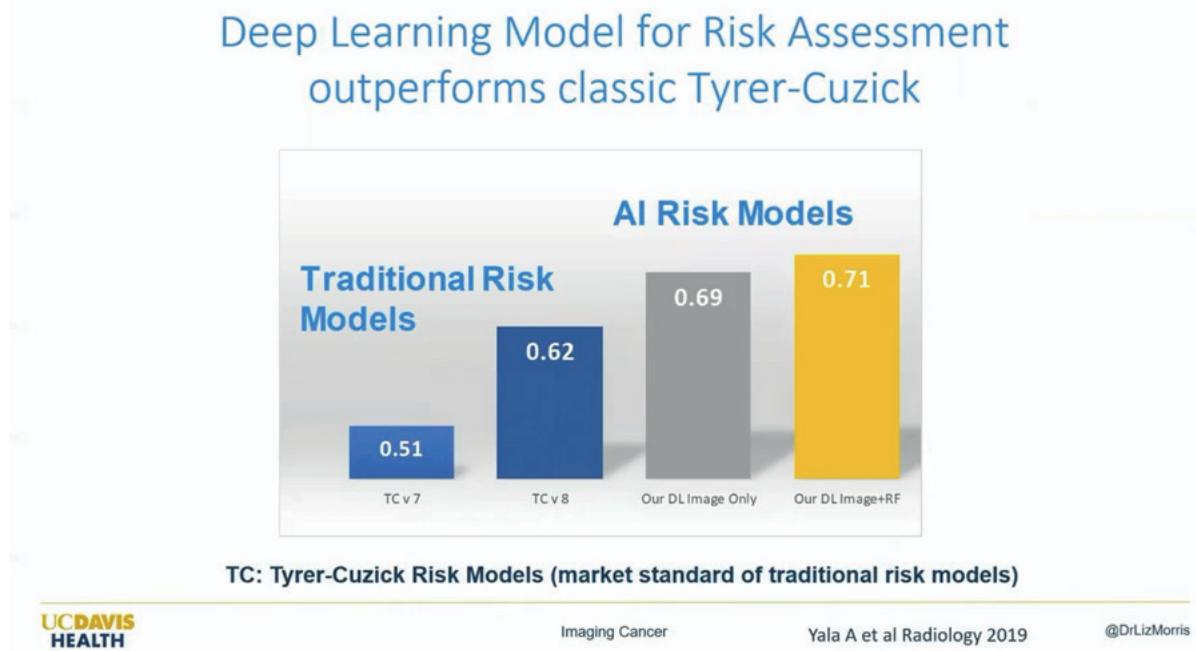
El segundo caso que quiero compartir con ustedes es mediante el análisis de imágenes mamográficas. Estamos familiarizados con el concepto de densidad mamaria, el cual no solo se asocia a mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama, sino que también tiene un efecto de enmascaramiento de las lesiones. Las mujeres que poseen mamas densas presentan mayor dificultad para la detección de cáncer de mama. También sabemos que las mamas no son siempre iguales. No importa si analizamos las imágenes de RM o las ecográficas, nunca hay dos mamas iguales. Cada mujer tiene un patrón

imagenológico, su tejido realza de una manera única en la RM, sería similar a su huella digital. Nos brinda no solo información pasada, como si estuvo embarazada, si amamantó, sino que también puede predecir en el futuro quien tiene un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer de mama.

Un grupo del MSKCC y del MIT analizaron una muestra de pacientes sobre la que utilizando inteligencia artificial, aplicaron un algoritmo de patrones imagenológicos con el fin de identificar a aquellas pacientes con mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama y también recolectaron datos de la evolución de las mismas. El algoritmo resultó extraordinario.

El mejor test comercialmente disponible para predecir el riesgo es el de Tyrer-Cuzick, que ahora incluye la variable densidad mamaria en su 8va versión. El algoritmo resultó igual o mejor (gráfico 5). Concluyeron que los modelos de estimación de riesgo de inteligencia artificial pueden predecir el riesgo de una manera sustancialmente mejor que el modelo de Tyrer-Cuzick, incluso si se lo utiliza para distintas etnias. El test de Tyrer-Cuzick, es criticado por estar basado en datos de mujeres del norte de Europa.

Gráfico 5.



Esto es muy interesante, porque nos demuestra que la imagen, como una huella digital individual, podría predecir el riesgo futuro.

En conclusión, hoy utilizamos la información genética para indicar screening de alto riesgo. La información obtenida de los estudios genómicos es muy importante y difícilmente pueda ser ignorada y sin duda será incluida en los algoritmos de screening para todas las mujeres en un futuro. Pero quiero dejar en claro el concepto de que el fenotipo imagenológico provee tanta información como las pruebas genómicas, y que seguramente en las imágenes hay datos que aún no podemos entender, pero que sirven para predecir el riesgo. Herramientas basadas en inteligencia artificial se han comenzado a desarrollar para diagnóstico mamario y creo que van a modificar y rediseñar la forma en que manejaremos a las pacientes en el futuro.

Agradezco nuevamente la invitación.

### **Conflictos de interés:**

#### **Investigación:**

- GRAIL
- GE
- Hologic
- Komen

#### **Juntas/Comités/Acuerdo de consultas:**

- Medscape
- Bayer
- Hologic

**Speaker** de Guerbert