

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

**Estudio de la expresión inmunohistoquímica de
fascina en subtipos histológicos y moleculares del
carcinoma de mama**

Autora: María Hinojosa Villalobos

Director: Dr. José García Solano

Codirector: Alberto Sánchez Espinosa

Murcia, mayo de 2025

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

**Estudio de la expresión inmunohistoquímica de
fascina en subtipos histológicos y moleculares del
carcinoma de mama**

Autora: María Hinojosa Villalobos

Director: Dr. José García Solano

Codirector: Alberto Sánchez Espinosa

Murcia, mayo de 2025



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Hinojosa Villalobos	Nombre: María
DNI: 77773211-E	Grado Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Estudio de la expresión inmunohistoquímica de fascina en subtipos histológicos y moleculares del carcinoma de mama.	

El Dr. José García Solano tutor del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 2 de mayo de 2025

Fdo.:

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría expresar mi agradecimiento a mis tutores, al Dr. José García Solano y al Dr. Alberto Sánchez Espinosa por el tiempo dedicado, por guiarme y ayudarme a lo largo de la realización de mi Trabajo Fin de Grado.

Gracias de corazón a mi madre, mi padre y mi hermano por su apoyo incondicional, por confiar plenamente en mí siempre y por el esfuerzo que habéis hecho para que pudiera cumplir mis sueños. Os debo todo lo que soy.

A mis amigas de la universidad, gracias infinitas por compartir esta experiencia conmigo y hacer de estos años tan duros unos recuerdos inolvidables. No habría sido lo mismo sin vosotras.

A mis amigos de toda la vida por estar siempre, por vuestra paciencia y por no soltarme la mano en los momentos más difíciles. En especial a Rubén, por quererme y por lograr que me sintiera cerca de casa incluso en la distancia.

Por último, a Mamasita y Papisito, que siempre soñaron con ver a su nieta convertirse en médico. Todo lo que consiga será por y para vosotros.

ABREVIATURAS

BAG, biopsia aguja gruesa.

CHUC, Complejo Hospitalario de Cartagena.

FSCN, fascina.

FSCN1, fascina-1.

FSCN2, fascina-2.

FSCN3, fascina-3.

IHQ, inmunohistoquímica.

OMS, Organización Mundial de la Salud.

RE, Receptor de estrógeno.

RP, Receptor de progesterona.

SBR, Scarff-Blom-Richardson.

TN, triple negativo.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	11
RESUMEN	15
ABSTRACT.....	17
I - INTRODUCCIÓN.....	19
1.1. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS Y MOLECULARES CÁNCER DE MAMA.....	19
1.1.1. <i>Subtipos histológicos</i>	<i>19</i>
1.1.2. <i>Subtipos moleculares.....</i>	<i>20</i>
1.2. ¿QUÉ ES LA FASCINA?.....	21
1.3. IMPORTANCIA DEL TEMA.....	22
II - OBJETIVOS DEL TRABAJO	23
III - MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
3.1. MATERIAL DE ESTUDIO	25
3.1.1. <i>Criterios de inclusión.....</i>	<i>25</i>
3.1.2. <i>Criterios de exclusión.....</i>	<i>25</i>
3.2. METODOLOGÍA.....	26
3.2.1. <i>Procesado de muestras y técnicas especiales.....</i>	<i>26</i>
3.2.2. <i>Toma de muestra. BAG.....</i>	<i>27</i>
3.2.3. <i>Clasificación del cáncer de mama.....</i>	<i>28</i>
3.2.4. <i>Grado histológico SBR.....</i>	<i>29</i>
3.2.5. <i>Análisis estadístico.....</i>	<i>30</i>
IV - RESULTADOS	31
V - DISCUSIÓN	33
5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	34
5.2. IMPORTANCIA CLÍNICA DEL ESTUDIO.....	35
VI - CONCLUSIÓN	37
VII - ANEXOS	39
VIII - BIBLIOGRAFÍA	41
IX - TABLAS.....	45
X - FIGURAS	47

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama representa la neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad. La fascina (FSCN) es una proteína citoesquelética que se une a la actina y participa en la formación de protrusiones celulares, facilitando la migración, la invasión y la adhesión celular. Diversos estudios han evidenciado una sobreexpresión de FSCN en diferentes tipos de cánceres, asociándose con mayor agresividad tumoral y peor pronóstico.

Objetivos: Analizar la expresión inmunohistoquímica (IHQ) de FSCN en 62 casos de cáncer de mama, relacionando su presencia con las características histológicas y moleculares para determinar su posible papel invasivo.

Material y métodos: Se han analizado muestras de biopsias con aguja gruesa sobre un total de 62 casos de carcinomas mamarios del Servicio de Anatomía Patológica en el Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (Área II, Región de Murcia), para valorar la expresión IHQ de FSCN y su asociación con variables clínicas e histológicas.

Resultados: La expresión de FSCN mostró una asociación significativa con el subtipo histológico ($p < 0,001$), el subtipo molecular ($p = 0,037$) y el grado histológico ($p = 0,022$), sin relación con la edad de los pacientes ($p = 0,361$). Su expresión fue mayor en los carcinomas ductales NOS, en los tumores triple negativo (TN) y en los tumores de alto grado.

Conclusiones: La expresión de FSCN se relaciona con un comportamiento tumoral más agresivo, apoyando su utilidad como marcador pronóstico y potencial diana terapéutica en el cáncer de mama.

Palabras clave/Descriptor: fascina, inmunohistoquímica, mama, cáncer, histología.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer represents the most common malignancy in women worldwide and one of the main causes of mortality. Fascin (FSCN) is a cytoskeletal protein that binds to actin and participates in the formation of cell protrusions, facilitating cell migration, invasion and adhesion. Several studies have shown an overexpression of FSCN in different types of cancers, which is associated with greater tumor aggressiveness and a worse prognosis.

Objectives: To analyze the immunohistochemical expression (IHC) of FSCN in 62 cases of breast cancer, relating its presence to histological and molecular characteristics to determine its possible invasive role.

Materials and methods: Core needle biopsy samples have been analyzed on a total of 62 cases of breast carcinoma from the Pathological Anatomy Service at the University Hospital Complex of Cartagena (Area II, Region of Murcia), to assess IHC expression of FSCN and its association with clinical and histological variables.

Results: FSCN expression showed a significant association with histological subtype ($p < 0,001$), molecular subtype ($p = 0,037$) and histological grade ($p = 0,022$), unrelated to the age of the patients ($p = 0,361$). Its expression was higher in NOS ductal carcinomas, in triple negative (TN) tumors and in high-grade tumors.

Conclusions: FSCN expression is related to a more aggressive tumor behavior, supporting its usefulness as a prognostic marker and potential therapeutic target in breast cancer.

Keywords/Descriptors: fascin, immunohistochemistry, breast, cancer, histology.

I - INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más común entre las mujeres a nivel mundial¹. Representa aproximadamente el 25% de todos los diagnósticos de cáncer en mujeres. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022 se registraron más de 2,3 millones de casos nuevos en el mundo. En España, el cáncer de mama también es el más diagnosticado en mujeres, con alrededor de 36.395 casos nuevos estimados en 2024, lo que representa cerca del 30% de todos los cánceres femeninos². Las proyecciones indican que este número continuará en aumento en los próximos años debido al envejecimiento de la población y a factores de riesgo modificables, como el consumo de alcohol, la obesidad y el sedentarismo³.

El cáncer de mama es, además, la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres en España. Sin embargo, los avances en la detección temprana a través de programas de cribado poblacionales y las mejoras en los tratamientos han incrementado significativamente la tasa de supervivencia, que alcanza un 86% a cinco años tras el diagnóstico en Europa².

1.1. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS Y MOLECULARES CÁNCER DE MAMA

La clasificación histológica y molecular del cáncer de mama constituye una herramienta esencial para comprender la biología de esta enfermedad, establecer su pronóstico y determinar las estrategias terapéuticas más adecuadas. En este trabajo se aborda la definición de los principales tipos histológicos empleados en el análisis de los casos estudiados, así como de los subtipos moleculares más relevantes.

1.1.1. Subtipos histológicos

- **Carcinoma ductal infiltrante (NOS, del inglés *no other subtype*):** Es el tipo más frecuente de cáncer de mama invasivo. Representa un 75% de los casos y se caracteriza por su heterogeneidad morfológica y molecular⁴.

- **Carcinoma lobulillar infiltrante:** Representa entre el 5-15% de los casos, con características como la pérdida de expresión de E-cadherina, que resulta en una infiltración más difusa y menor cohesión celular⁴.
- **Carcinoma medular:** Es un subtipo poco común de carcinoma invasivo que representa del 3 al 5% de todos los casos. Destaca por un microambiente rico en linfocitos y células plasmáticas. Tiene un pronóstico más favorable en comparación con otros tumores de tipo basal⁴.

1.1.2. Subtipos moleculares

- **Luminal A:** Caracterizado por expresión positiva de receptores de estrógeno y progesterona (RE y PR) definida con un valor $\geq 20\%$, HER2 negativo y baja proliferación (Ki67 bajo, $< 20\%$). Se asocia a mejor pronóstico⁵.
- **Luminal B HER2-:** Similar al luminal A, pero con expresión baja de PR ($< 20\%$), con alta proliferación (Ki67 alto, $> 20\%$) y menor sensibilidad al tratamiento hormonal⁵.
- **Luminal B HER2+:** Expresa RE y HER2, el índice de Ki-67 puede variar, al igual que la expresión de PR. Es más agresivo, pero se beneficia de tratamientos dirigidos contra HER2⁵.
- **Triple negativo (TN):** Carece de expresión de RE, RP y HER2. Su comportamiento es más agresivo y carece de terapias específicas, el tratamiento se basa en quimioterapia⁵.

El grado histológico de los tumores es un factor pronóstico clave en el cáncer de mama, ya que permite estimar su agresividad y comportamiento clínico. En este contexto, la escala de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) constituye uno de los métodos más utilizados para evaluar el grado de diferenciación tumoral en carcinomas mamarios. En ella se valoran las siguientes características histológicas fundamentales: la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el índice mitótico, proporcionando una puntuación total que clasifica los tumores en tres grados: bien diferenciado (grado 1), moderadamente diferenciado (grado 2) y pobremente diferenciado (grado 3).

1.2. ¿QUÉ ES LA FASCINA?

La FSCN es una proteína de 55 kDa citoesquelética codificada por un gen localizado en el cromosoma 7p22, que se une a la actina⁶. En los mamíferos, la familia de FSCN incluye tres subtipos: FSCN1, FSCN2 y FSCN3⁷.

La FSCN1 es la más estudiada, se expresa principalmente durante el desarrollo embrionario y su expresión en adultos se limita a neuronas, células gliales y células endoteliales, encontrándose de forma escasa en células epiteliales⁶. La FSCN2 se expresa en células del cabello y la retina, mientras que la FSCN3 está presente en los testículos y los espermatozoides en desarrollo⁷.

Se ha demostrado que es la responsable de la reticulación de los microfilamentos de F-actina necesaria para la formación de estructuras migratorias ricas en actina (como los filopodios, lamelipodios o invadopodios)⁸. Además, se encarga de empaquetar dichos filamentos en estructuras terciarias dentro de las estructuras dinámicas celulares, lo que resulta en un aumento de la motilidad, migración y adhesión celular⁹.

Estudios recientes nos han revelado que se ha observado una sobreexpresión de FSCN1 en varios tipos de neoplasias como la de pulmón¹⁰, colon¹¹, estómago¹², esófago¹³ y mama⁶. Por ejemplo, en el caso de los carcinomas colorrectales se ha demostrado que la expresión de FSCN1 se incrementa progresivamente desde los adenomas hasta los adenocarcinomas con mayor potencial de invasión, lo que sugiere un rol importante en la transición de lesiones premalignas a malignas¹¹. Ocurre de manera similar en el cáncer gástrico y el cáncer de esófago, en los que la sobreexpresión de FSCN1 ha sido asociada con un aumento de la capacidad invasiva de las células tumorales y una mayor incidencia de las metástasis a distancia^{12,13}.

1.3. IMPORTANCIA DEL TEMA

La FSCN es una proteína clave en la organización del citoesqueleto de actina, esencial para la formación de estructuras como filopodios y lamelipodios, que facilitan la migración y la invasión de células neoplásicas⁸. En el contexto del cáncer de mama, especialmente en subtipos agresivos como el carcinoma TN, se ha observado una sobreexpresión de FSCN, correlacionándose con una mayor capacidad invasiva y un pronóstico desfavorable⁶.

En este estudio, evaluaremos la expresión de FSCN mediante IHQ para determinar su implicación en la invasión tumoral y su potencial como diana terapéutica. La inhibición de su actividad podría limitar la invasión y formación de metástasis. Investigaciones recientes han diseñado inhibidores específicos de FSCN, como la imipramina y el raltegravir, ambos aprobados por la FDA para otras indicaciones. Estos compuestos han demostrado un efecto antitumoral en modelos *in vitro* e *in vivo* (pez cebra), reduciendo la migración e invasión de células tumorales. Estos hallazgos respaldan el potencial de FSCN como diana terapéutica en neoplasias con alta expresión de esta proteína, como ciertos subtipos de cáncer de mama y colorrectal¹⁴.

II - OBJETIVOS DEL TRABAJO

1. Valorar la expresión proteica mediante IHQ de FSCN en el cáncer de mama.
2. Valorar si existe correlación entre la expresión de FSCN y la edad de la paciente.
3. Valorar la expresión de FSCN en los subtipos histológicos y moleculares de cáncer de mama y analizar si existen diferencias estadísticamente significativas.
4. Valorar si el grado histológico del cáncer de mama medido por la escala SBR influye en la expresión de FSCN.
5. En vista de nuestros resultados, deducir qué tipo de repercusiones terapéuticas para la paciente supone la expresión o no de FSCN en el cáncer de mama.

III - MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo anonimizado. Las muestras utilizadas en este estudio se han obtenido del Servicio de Anatomía Patológica de Complejo Hospitalario de Cartagena (CHUC) del Área II de la Región de Murcia. Utilizando la base de datos de este servicio, almacenada en el programa de gestión PAT-Win, se han estudiado de manera retrospectiva un total de 62 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama por biopsia con aguja gruesa (BAG) entre los años 2013 y 2023. Se han elegido consecutivamente los tres subgrupos histológicos más frecuentes de cáncer de mama.

3.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad, raza y sexo.
- Pacientes con biopsias incisionales con diagnóstico de “carcinoma” de mama a partir del 1 enero de 2013, independientemente de su subtipo histológico, hasta el 30 de diciembre de 2023.
- Disponer de un número de registro inicial en el servicio de Anatomía Patológica del CHUC.
- Presencia física de los bloques parafinados dentro del archivo de muestras del servicio de Anatomía Patológica del CHUC.
- Suficientes datos clínicos y/o asistenciales a fecha máxima del día 31 de diciembre de 2023.

3.1.2. Criterios de exclusión

- Muestra mal conservada, con escaso o sin lesión residual (estudios con otros estudios moleculares que han agotado el material) tras estudio anatomopatológico asistencial.
- Muestras de centros externos cuyos bloques parafinados no están disponibles para posteriores estudios.
- Casos consultas que no dispongan de datos clínicos suficientes.

- No disponer de un número de registro inicial en el servicio de Anatomía Patológica del CHUC.

3.2. METODOLOGÍA

3.2.1. Procesado de muestras y técnicas especiales

Las biopsias BAG se dejan fijando en formol al 4%, no menos de 8 horas y no más de 48 horas. Después de este tiempo, se procesan para sustituir el agua que contienen por parafina, un hidrocarburo alcano. Se han utilizado los procesadores Excelsior AS de la casa comercial Thermo Fisher Scientific y Logos One Evo de la casa comercial Milestone Medical. Se sigue un protocolo estándar sumergiendo las muestras en alcoholes crecientes hasta el 100% para conseguir una deshidratación total de la muestra. Posteriormente se sumergen en xilol y por último se realizan bloques parafinados. Esto permite obtener una consistencia adecuada para realizar cortes histológicos con un microtomo estándar, logrando secciones de entre 2 y 5 micras, que se colocan en un portaobjetos para su posterior tinción o realización de técnicas.

La inmunotinción se realiza de forma automática en equipo BenchMark Ultra de la casa comercial Ventana con el anticuerpo primario monoclonal IgG1 κ de conejo para diagnóstico in vitro. Con una presentación en forma de dispensador de la casa comercial Cell Marque para muestras fijadas en formol y parafinadas. Se han utilizado los vasos sanguíneos como control interno, aunque existen otros controles, como las células de Reed-Sternberg de linfomas de Hodgkin clásico, que puede emplearse como control externo.

Para la valoración IHQ de FSCN se ha considerado tanto el porcentaje de tumor que expresa FSCN y la intensidad de tinción en células tumorales. Para ello, se han utilizado un sistema semicuantitativo con 4 variantes (referenciadas con letras A-D). Para el porcentaje de expresión: A (sin expresión o <10%), B (10-50%), C (50-75%) y D (>75%). Para la intensidad de tinción: A (sin tinción), B (tinción débil), C (tinción moderada) y D (tinción intensa). Estas dos clasificaciones se han combinado en el denominado “Grado

de Expresividad Fascina”: “Baja expresión” (si no contiene la letra C y/o D en alguno de los puntos previos: porcentaje de células teñidas e intensidad de la señal) y “Alta expresión” (si contiene las letras C y/o D en alguno de los puntos previos: porcentaje de células teñidas e intensidad de la señal).

En nuestra investigación, se usaron diferentes métodos que permiten una clasificación precisa y fundamentada al analizar nuestras muestras tumorales. La selección de estos se debe a su amplia aceptación en la literatura oncológica y su gran relevancia clínica. Se implementaron tres enfoques principales: obtención de muestras mediante la BAG, clasificación histológica y molecular basada en el libro de la WHO y la Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen y la evaluación del grado histológico mediante la escala SBR.

3.2.2. Toma de muestra. BAG

Para garantizar una correcta obtención del tejido tumoral se realizaron punciones guiadas por imagen. Elegimos este procedimiento por ser menos invasivo que otras biopsias quirúrgicas y por su alta rentabilidad diagnóstica.

Tradicionalmente, una de las pruebas más usadas para el diagnóstico histopatológico de lesiones sospechosas es la biopsia incisional, que consiste en la extracción quirúrgica de una muestra de tejido anormal preservando su arquitectura histológica. Suele emplearse cuando se necesitan muestras más grandes, un diagnóstico más preciso o cuando otras técnicas no son concluyentes. Sin embargo, es más invasiva y con mayor riesgo de complicaciones, por lo que queda reservada para casos específicos¹⁵.

En nuestro caso, optamos por la realización de la BAG, una alternativa mínimamente invasiva en el que se utiliza una aguja gruesa para extraer pequeños cilindros de tejido. Suele guiarse por imagen (ecografía, tomografía computarizada o mamografía), es una técnica rápida, segura, ambulatoria y con mínima molestia para el paciente. Por ello, su aplicación es especialmente útil en el abordaje de lesiones mamarias, hepáticas, pulmonares y de tejidos blandos, entre otras¹⁵.

3.2.3. Clasificación del cáncer de mama

La clasificación histológica y molecular supone un estándar internacional que permite correlaciones clínicas y pronósticas.

Según la 5ª edición del libro “*WHO Classification of Breast Tumors*” (2020), se reconocen múltiples subtipos histológicos de carcinoma mamario, entre los cuales destacan:

- Carcinoma ductal infiltrante
- Carcinoma lobulillar invasivo
- Carcinoma tubular
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma medular
- Carcinoma metaplásico
- Carcinoma micropapilar invasivo
- Carcinoma cribiforme invasivo
- Carcinoma apocrino
- Carcinoma secretor
- Carcinoma adenoide quístico
- Carcinoma con características endocrinas
- Carcinoma de células en anillo de sello
- Carcinoma lipídico y rico en glucógeno
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma con células gigantes tipo osteoclasto

Estos subtipos presentan diferentes patrones morfológicos y comportamientos biológicos, con implicaciones pronósticas específicas.

La Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen ha establecido una clasificación de subtipos moleculares del cáncer de mama basada en marcadores inmunohistoquímicos, sirviendo de guía para decisiones terapéuticas en la práctica clínica. A lo largo de las ediciones de 2009, 2011, 2013 y 2015, se han realizado actualizaciones significativas en esta clasificación. En la de 2015, se elevó el punto de corte de Ki-67 del 14% al 20% para diferenciar entre los subtipos luminal A y luminal B, pero enfatizando que

su interpretación debe ajustarse a los estándares de cada laboratorio. La clasificación resultante es:

- Luminal A: ER+ y PR alto ($\geq 20\%$), HER2-, Ki-67 bajo.
- Luminal B HER2-: ER+, PR bajo ($< 20\%$) y/o Ki-67 alto ($> 20\%$), HER2-.
- Luminal B HER2+: ER+, HER2+, con Ki-67 variable.
- HER2 + (no luminal): ER-, PR-, HER2+.
- TN: ER-, PR-, HER2-.

3.2.4. Grado histológico SBR

Se eligió la escala SBR por su relevancia pronóstica, que se correlaciona con la agresividad del tumor y su aplicabilidad en la práctica clínica. Este sistema evalúa tres parámetros histológicos fundamentales:

- Formación de túbulos: porcentaje de la tumoración que forma estructuras tubulares similares al epitelio mamario normal.
 - 1 punto: $> 75\%$ de formación tubular.
 - 2 puntos: 10–75%.
 - 3 puntos: $< 10\%$.
- Pleomorfismo nuclear: variación en el tamaño y forma de los núcleos tumorales.
 - 1 punto: núcleos pequeños y uniformes.
 - 2 puntos: moderada variación nuclear.
 - 3 puntos: núcleos grandes, irregulares y pleomórficos.
- Índice mitótico: número de mitosis por 10 campos de gran aumento (depende del tamaño del campo del microscopio, habitualmente expresado por mm^2).
 - 1 punto: bajo índice mitótico.
 - 2 puntos: moderado.
 - 3 puntos: alto número de mitosis.

La suma total de los puntos (entre 3 y 9) determina el grado histológico final:

- Grado 1 (bien diferenciado): 3–4 puntos.

- Grado 2 (moderadamente diferenciado): 5–7 puntos.
- Grado 3 (pobremente diferenciado): 8–9 puntos.

3.2.5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa *IBM SPSS Statistics* (Versión 30). En primer lugar, se procede a un estudio descriptivo de las variables que incluyen: frecuencia, media, mediana y rango. Se han dispuesto gráficos de sectores (diagramas sectoriales) para reflejar la distribución de los subtipos histológicos y moleculares.

Para el análisis inferencial y para el estudio del grado de correlación entre dos o más variables nominales se utilizó χ^2 de Pearson. El nivel de significación estadística para todos los estudios de inferencia e hipótesis se definió como significativo si $p < 0,05$.

IV - RESULTADOS

De los informes de Anatomía Patológica se han seleccionado 62 pacientes y se han incluido los datos clínicos de edad, sexo, subtipo histológico, subtipo molecular y grado tumoral (SBR) del cáncer de mama con el objetivo de valorar si existe relación con la expresión de FSCN.

El análisis demográfico reveló que la cohorte estaba compuesta por mujeres (100%, n=62). La edad media fue de 48 años y la mediana de 49 años (rango 28-75 años).

La expresión de FSCN se agrupó dicotómicamente en: “Baja expresión” (n=42, 67,7%) y “Alta expresión” (n=20, 32,2%) (ver Imagen 1). Al comparar la edad de las pacientes por rangos de 10 años respecto a la expresión de FSCN, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,361$, tabla 1), indicando que la edad no influye en la expresión de la FSCN, por lo que ambos grupos pueden considerarse homogéneos en este aspecto.

En cuanto a los subtipos histológicos, se identificaron tres categorías: 34 carcinoma ductal NOS (54,8%), 15 carcinoma lobulillar infiltrante (24,2%) y 13 carcinoma con patrón medular (21%). El análisis inferencial evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la expresión de FSCN según el subtipo histológico ($p<0,001$, tabla 2). El carcinoma ductal NOS presentó la mayor proporción de “Alta expresión” de FSCN (20,9%) en relación con el total de casos, seguido del carcinoma medular (9,7%), mientras que en el carcinoma lobulillar infiltrante predominó la “Baja expresión” (22,6%).

Dentro de los subtipos moleculares del carcinoma de mama, se identificaron: 15 luminal A (24,2%), 5 luminal B HER2+ (8,1%), 24 luminal B HER2- (38,7%), 14 TN (22,6%) y 4 muestras no concluyentes. El análisis de la expresión de FSCN reveló una asociación estadísticamente significativa con el subtipo molecular ($p=0,037$, tabla 3). La “Alta expresión” de FSCN fue más frecuente en los tumores TN (17,7%), seguido de los luminal B HER- (8,1%),

los Luminal A (3,2%) y, finalmente, los luminal B HER2+ (0%). En todos los subtipos luminales predominó la “Baja expresión”.

Mediante gráficos de sectores podemos visualizar la cuantificación de los subtipos de carcinoma mamario (ver Imagen 1).

Respecto al grado tumoral, evaluado mediante SBR, los tumores se agruparon en tres categorías: 5 carcinomas de bajo grado (SBR 3-4, 8,1%), 34 carcinomas de grado intermedio (SBR 5-6-7, 54,8%) y 23 carcinomas de alto grado (SBR 8-9, 37,1%). Se encontró una relación significativa entre el grado tumoral y la expresión de FSCN ($p=0,022$, tabla 4). En relación con el total de casos, el 19,3% de los tumores de alto grado presentó una “Alta expresión” de FSCN, en comparación con el 9,6% en los tumores de grado intermedio y el 3,2% en los de bajo grado. Estos hallazgos sugieren que la expresión IHQ de FSCN podría estar relacionada con mayor agresividad tumoral y un peor pronóstico.

V - DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente y la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres a nivel mundial, con aproximadamente 670.000 muertes registradas en 2022³. En España, hubo cerca de 34.750 casos nuevos y 6.600 fallecimientos. La incidencia en España es alta, pero la mortalidad es menor gracias a la detección temprana y tratamientos avanzados¹⁶.

En este estudio, nos hemos centrado en analizar el papel de la FSCN, una proteína de unión a actina que promueve diferentes formas de migración celular¹⁷.

En la literatura, la ausencia o baja expresión de FSCN en los epitelios normales se ve alterada de forma drástica en muchos carcinomas humanos, y su sobreexpresión puede desempeñar un papel importante en el comportamiento biológico tumoral ya que suele estar relacionada con mal pronóstico, comportamiento agresivo y una menor supervivencia de los pacientes^{18,19}.

En nuestro trabajo observamos que la expresión de FSCN en el total de cánceres de mama recogidos en nuestra muestra es del 32,2%. Este resultado, está en consonancia con los obtenidos por *Wang et al*²⁰ en el que recogen que la tasa de expresión positiva de FSCN era 31,5% incluyendo un 16,8% de casos con fuerte expresión. En otros dos estudios realizados en Madrid, se observó una expresión positiva de FSCN en menor porcentaje, un 25,4% y 20.7% respectivamente^{21,22}.

En cuanto al subtipo molecular de cáncer de mama con mayor expresión de FSCN, hemos observado que es el TN con un 17,7%, al igual que en otros estudios, como el de *Min et al*⁹ cuyos resultados comparando los diversos subtipos moleculares revelaron que existía una expresión significativamente mayor en el subtipo TN con respecto a los subtipos luminal A, luminal B o HER2 ($p=0,001$) y *Esnakula et al*²³, que confirma una fuerte asociación entre el

TN y la FSCN. *Wang et al*²⁰ afirma que la FSCN podría ser usada como marcador de screening para subtipos de cáncer de mama TN mediante IHQ, lo que podría simplificar el proceso diagnóstico y su carga económica.

Los resultados que hemos obtenido han identificado una correlación entre la FSCN y los subtipos histológicos-moleculares, que no han sido documentados en todas las investigaciones, por ejemplo, *Abbasi et al*⁶ no encontraron una relación estadísticamente significativa entre los subtipos histológicos y la expresión de FSCN ($p > 0,099$). *Erdoğan et al*¹⁸ con su estudio de la expresión de FSCN en el carcinoma ductal infiltrante, llegaron a la conclusión de que la expresión de FSCN era significativamente más alta en el grupo con compromiso de ganglios linfáticos, en comparación con los casos sin afectación ganglionar. Por lo que se asocia su sobreexpresión a una mayor frecuencia de invasión linfovascular y estadios más avanzados, sugiriendo un comportamiento tumoral más agresivo.

No hemos encontrado ninguna relación estadísticamente significativa con la expresión de FSCN en función de la edad de nuestras pacientes, al igual que los resultados reportados por *Lee et al*²⁴ con un valor $p = 0,428$.

Con respecto a la asociación la FSCN con la escala SBR, la cual hemos usado en nuestra investigación para estadificar el grado histológico, encontramos una asociación significativa en concordancia con estudios previos^{9,24}. La sobreexpresión de FSCN se ha asociado con tumores de mayor grado histológico dentro de dicha escala.

5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Es importante señalar que este trabajo forma parte de una Tesis Doctoral en desarrollo, llevada a cabo por D. Alberto Sánchez Espinosa, médico especialista del Servicio de Anatomía Patológica del Área II y doctorando por la Universidad Católica San Antonio de Murcia. Dado que la población analizada en este estudio es limitada en comparación con el total de pacientes contemplados en la Tesis (aproximadamente 300 casos), las conclusiones extraídas deben interpretarse con cautela. Como ya ha sido mencionado, una

de las principales limitaciones es el tamaño de la muestra analizada, en este tipo de estudios, una cohorte más amplia permitiría obtener conclusiones más robustas y representativas de la población general. Además, aunque los pacientes han sido seleccionados de forma aleatoria, el tamaño reducido de nuestra muestra puede limitar la generalización de los resultados.

A pesar de que variables como la edad o el subtipo histológico no mostraron grandes diferencias, sí observamos algunas limitaciones en la representatividad de ciertos grupos, especialmente en sexo y subtipos moleculares.

Por ejemplo, en nuestra cohorte no se incluyó ningún paciente de sexo masculino. Además, algunos subtipos moleculares estuvieron infrarrepresentados, como es el caso del subtipo HER2+, que solo estuvo presente en 5 de los 62 casos analizados, y en los cuales no se detectaron expresión de FSCN (0%).

Estas limitaciones deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados, y resaltan la necesidad de realizar estudios futuros con mayores tamaños muestrales y una distribución más equilibrada entre los distintos subtipos y las diferentes características clínicas.

En conclusión, con los resultados que hemos obtenido reforzamos la hipótesis de que la expresión de FSCN puede desempeñar un papel clave en la progresión y agresividad del carcinoma mamario, abriendo nuevas perspectivas de investigación con potencial en aplicación clínica del tratamiento individualizado y pronóstico de esta enfermedad.

5.2. IMPORTANCIA CLÍNICA DEL ESTUDIO

Hemos seleccionado este estudio por su relevancia actual ya que forma parte de uno de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo en hospitales del Sistema Murciano de Salud, bajo la dirección del grupo de investigadores del Hospital General Universitario Santa Lucía en Cartagena, liderados por el Dr. D. Pablo Conesa y Dr. D. Ginés Luengo Gil. El ensayo

evalúa la eficacia del tratamiento anti-FSCN mediante Imipramina (antidepresivo tricíclico) en pacientes con carcinoma de mama y cáncer colorrectal. Los resultados preliminares han mostrado una reducción superior al 50% en la migración de las líneas celulares cuando fueron tratadas con la Imipramina, lo cual representa un hallazgo prometedor¹⁴. Este enfoque terapéutico podría tener un impacto clínico significativo, especialmente en los subtipos tumorales más agresivos y con opciones terapéuticas limitadas, en los que se ha identificado una fuerte asociación con la expresión de FSCN.

VI - CONCLUSIÓN

1. Se ha observado expresión IHQ de FSCN en 20 de los 62 cánceres de mama analizados (32,2%).

2. No se ha observado relación estadísticamente significativa entre la edad de las pacientes y la expresión de FSCN ($p=0,361$).

3. El subtipo histológico de cáncer de mama que más FSCN expresa es el carcinoma ductal NOS (20,9%) y en el subtipo molecular es el TN (17,7%) con $p<0,001$ y $p=0,037$ respectivamente, en comparación con los demás subtipos histológicos y moleculares.

4. La expresión de FSCN se incrementa con el grado histológico medido con SBR, observándose mayor expresión en los de alto grado (19,3%) ($p=0,022$).

5. En vista a nuestros resultados, las pacientes con cáncer de mama que más se beneficiarían con un tratamiento anti-FSCN serían las pacientes con cáncer de mama ductal NOS, TN y alto grado histológico medido con SBR.

VII - ANEXOS



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º En reunión celebrada el 25 de febrero de 2025, el CEI ha valorado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio:

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
No costa	No procede
Estudio de la expresión inmunohistoquímica de fascina en subtipos histológicos y moleculares de carcinoma de mama.	
Protocolo	07/02/25
HIP	N-P
Promotor:	no

Evaluando los aspectos del estudio:

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II/VIII de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:

D^a María Hinojosa Villalobos, Alumna Medicina UCAM.
Servicio implicado: Anatomía Patológica Área II de Salud.



Lo que firmo en Cartagena, 25 de febrero de 2025

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

CEI.25-14. TFG-2025_MHV

1 de 2



C/ Mezquita s/n, Paraje los Arosos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia
Tlf 968 110752 - houslinvestigacion@gmail.com

1º El CEI de las Áreas II y VIII tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

2º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente:	D. A. Javier Trujillo Santos	Jefe Servicio Medicina Interna/Infecciosa.
Secretaría:	Dª Laly Gómez Sannicolás,	Secretaría Unidad Investigación.
Vocales:	D. Francisco Sánchez Rodríguez	Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
	D. Blas García Rojo	Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación.
	D. Federico Soria Arcos	Médico Adjunto Servicio Cardiología.
	Dª Mª Teresa Roldan Chicano	Enfermera Diplomada.
	Dª Ruth L. Manrique Medina	Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud
	D. José M. Allegue Gallego	Jefe Sº Medicina Intensiva
	D. Luis Escondrillas Gómez	Responsable Farmacia del HGUSL
	D. Manuel Jesús Cuenca Burgos	Médico adjunto Sº Pediatría, Vocal C. Bioética, Hospital HJLMM.
	D. Ginés Luengo Gil Sºd	Adjunto Sº APA
	Dª Cecilia Egoavil	Farmacóloga Clínica.
	D. José Balsalobre Yago	Médico Adjunto Sº Oncología Médica

* En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

VIII - BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022; 95:20211033.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. Madrid: SEOM; [citado 2025 ene 20]. Disponible en: <https://seom.org>
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834. PMID: 38572751.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast tumours.* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO Classification of Tumours series, 5th ed.; vol. 2). <https://publications.iarc.fr/581>.
5. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533–46.
6. Abbasi A, Noroozina F, Anvar S, Abbasi M, Hosseinzadeh S, Mokhtari S. Fascin overexpression is associated with higher grades of breast cancer. *Pol J Pathol.* 2019;70(4):264-268. doi: 10.5114/pjp.2019.93128. PMID: 32146795.
7. Gupta, I.; Vranic, S.; Al-Thawadi, H.; Al Moustafa, A.-E. Fascin in Gynecological Cancers: An Update of the Literature. *Cancers* 2021, 13, 5760. <https://doi.org/10.3390/cancers13225760>
8. Sarantelli E, Mourkakis A, Zacharia LC, Stylianou A, Gkretsi V. Fascin-1 in cancer cell metastasis: old target-new insights. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11253. doi: 10.3390/ijms241411253.

9. Min KW, Chae SW, Kim DH, Do SI, Kim K, Lee HJ, et al. Fascin expression predicts an aggressive clinical course in patients with advanced breast cancer. *Oncol Lett.* 2015;10(1):121-30. doi: 10.3892/ol.2015.3191.
10. Pelosi G, Pastorino U, Pasini F, et al: Independent prognostic value of fascin immunoreactivity in stage I nonsmall cell lung cancer. *Br J Cancer* 88: 537-547, 2003.
11. Hashimoto Y, Skacel M, Lavery IC, et al: Prognostic significance of fascin expression in advanced colorectal cancer: An immunohistochemical study of colorectal adenomas and adenocarcinomas. *BMC Cancer* 6: 241, 2006.
12. Hashimoto Y, Shimada Y, Kawamura J, et al: The prognostic relevance of fascin expression in human gastric carcinoma. *Oncology* 67: 262-270, 2004.
13. Hsu KF, Lin CK, Yu CP, et al: Cortactin, fascin, and survivin expression associated with clinicopathological parameters in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 22: 402-408, 2009.
14. Albuquerque González B. Diseño y caracterización de inhibidores de la fascina para el bloqueo de la invasión y la metástasis en cáncer colorrectal [tesis doctoral]. Murcia: Universidad Católica de Murcia; 2022.
15. Pina L, Apesteguía L, de Luis E, Sáenz Bañuelos J, Zornoza G, Domínguez Cunchillos F. Técnicas de biopsia para el diagnóstico de lesiones mamarias no palpables. *An Sist Sanit Navar.* 2004;27(3):345–358.
16. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022 [citado 2025 abr 1]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
17. Lamb MC, Tootle TL. Fascin in cell migration: more than an actin bundling protein. *Biology.* 2020;9(11):403. doi:10.3390/biology9110403.

18. Erdoğan G, Peştereli HE, Çolak T, Karaveli FŞ, Akaydın M. Fascin expression in invasive ductal carcinoma of breast. *Turk J Pathol.* 2010;26(2):130-5. doi: 10.5146/tjpath.2010.01009.
19. AlMalki RH, Al-Nasrallah HK, Aldossry A, Barnawi R, Al-Khaldi S, Almozyan S, Al-Ansari MM, Ghebeh H, Abdel Rahman AM, Al-Alwan M. Comparative analysis of breast cancer metabolomes highlights fascin's central role in regulating key pathways related to disease progression. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7891. doi: 10.3390/ijms25147891.
20. Wang CQ, Tang CH, Chang HT, Li XN, Zhao YM, Su CM, Hu GN, Zhang T, Sun XX, Zeng Y, Du Z, Wang Y, Huang BF. Fascin-1 as a novel diagnostic marker of triple-negative breast cancer. *Cancer Med.* 2016 Aug;5(8):1983-8. doi:10.1002/cam4.746.
21. Sarrio D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D, et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res* 2008; 68:989–97. [PubMed: 18281472]
22. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12:1533–9. [PubMed: 16533778]
23. Esnakula AK, Ricks-Santi L, Kwagyan J, Kanaan YM, DeWitty RL, Wilson LL, Gold B, Frederick WAI, Naab TJ. Strong association of fascin expression with triple negative breast cancer and basal-like phenotype in African American women. *J Clin Pathol.* 2014 Feb;67(2):153-60. doi:10.1136/jclinpath-2013-201698.
24. Lee HJ, An HJ, Kim TH, Kim G, Kang H, Heo JH, Kwon AY, Kim S. Fascin expression is inversely correlated with breast cancer metastasis suppressor 1 and predicts a worse survival outcome in node-negative breast cancer patients. *J Cancer.* 2017;8(16):3122-9. doi:10.7150/jca.22046.

IX - TABLAS

χ^2 de Pearson
 $p=0,361$

Edad	“Baja expresión” fascina	“Alta expresión” fascina	Total
<30	0	1	1
30-39	4	2	6
40-49	14	10	24
50-59	21	6	27
60-69	2	0	2
70-79	1	1	2
Total	42	20	62

Tabla 1: χ^2 de Pearson de expresión de FSCN respecto a edad agrupada.

χ^2 de Pearson
 $p<0,001$

Subtipo histológico	“Baja expresión” fascina	“Alta expresión” fascina	Total
Medular	7	6	13
Nos; ductal	21	13	34
Lobulillar infiltrante	14	1	15
Total	42	20	62

Tabla 2: χ^2 de Pearson de expresión de FSCN respecto a los subtipos histológicos de cáncer de mama.

χ^2 de Pearson
 $p=0,037$

Subtipo molecular	“Baja expresión” fascina	“Alta expresión” fascina	Total
Triple negativo	3	11	14
Luminal B HER2-	19	5	24
Luminal HER2+	5	0	5
Luminal A	13	2	15
Total	40	18	58

Tabla 3: χ^2 de Pearson de expresión de FSCN respecto a los subtipos moleculares de cáncer de mama.

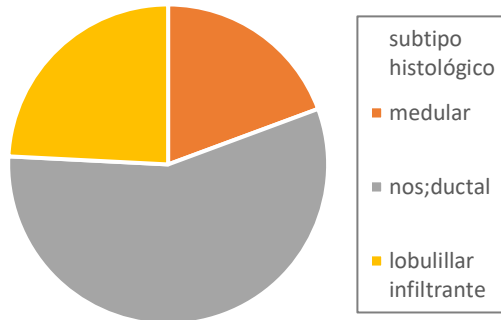
χ^2 de Pearson
 $p=0,022$

SBR	“Baja expresión” fascina	“Alta expresión” fascina	Total
3-4 (bajo)	3	2	5
5-6-7 (intermedio)	28	6	34
8-9 (alto)	11	12	23
Total	42	20	62

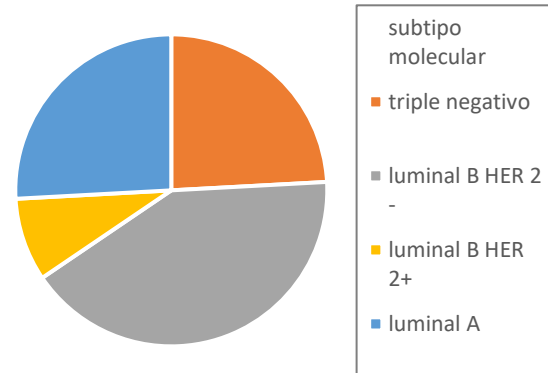
Tabla 4: χ^2 de Pearson de expresión de FSCN respecto a SBR agrupado.

X - FIGURAS

1a: Subtipos histológicos.



1b: Subtipos moleculares.



1c: Expresión de FSCN en el total de casos analizados.

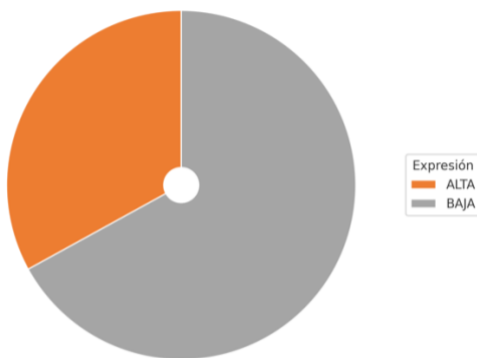


Figura 1: Diagramas de cuantificación de los diferentes subtipos de carcinoma mamario y de la expresión agrupada de FSCN.

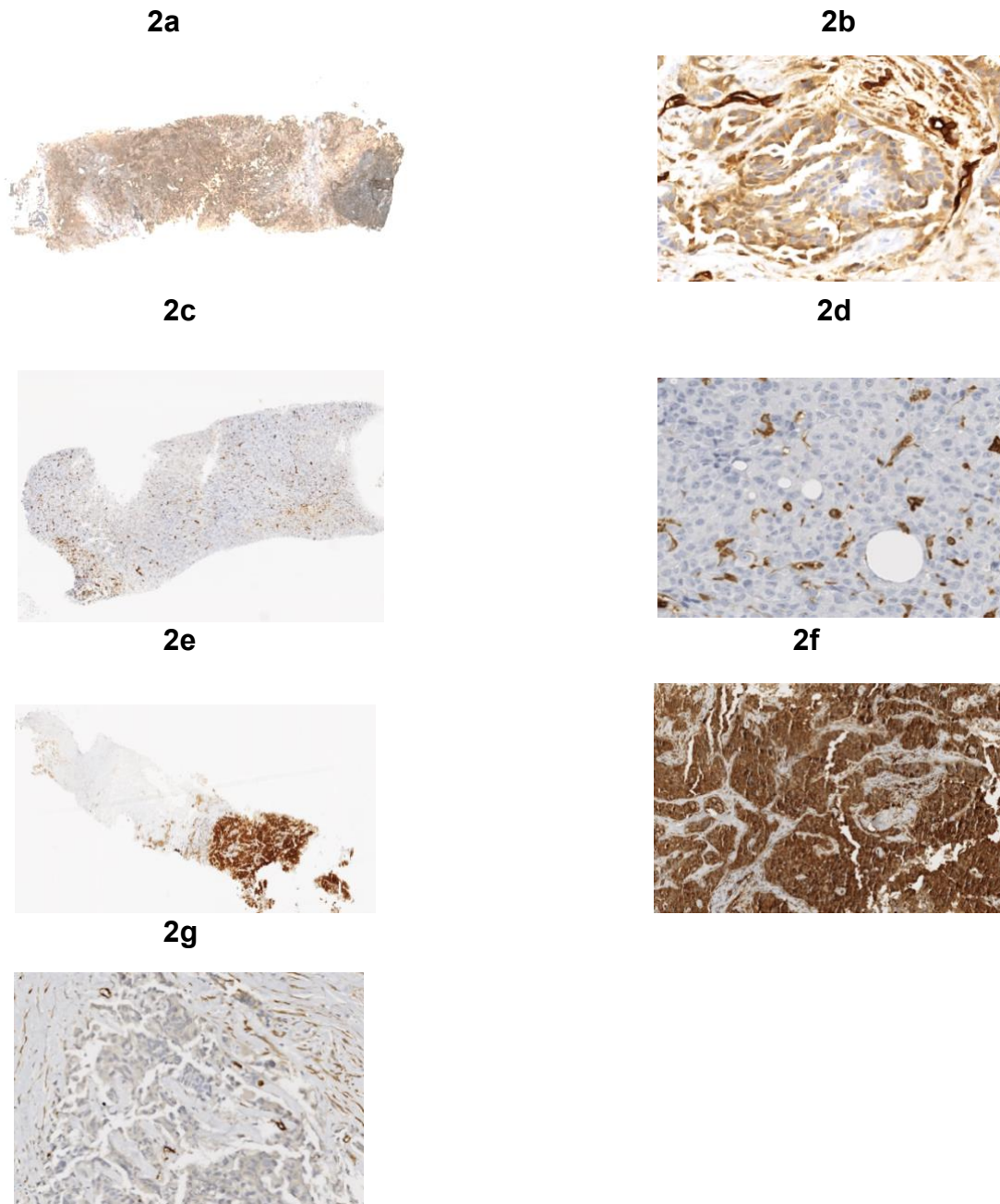
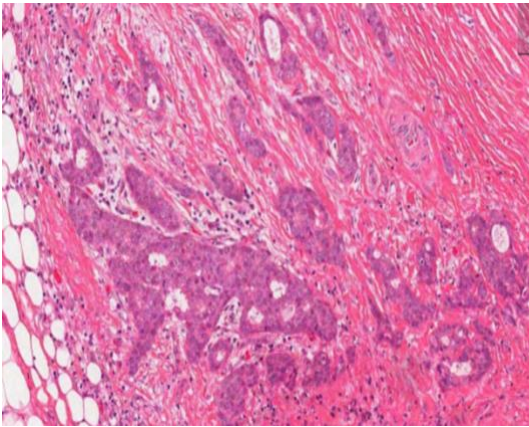
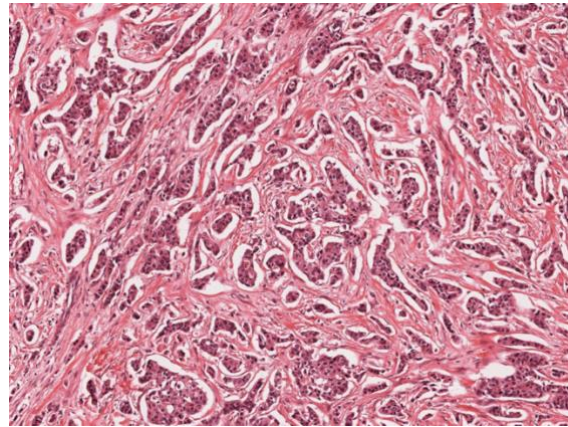


Figura 2: 2a: Se aprecia una intensidad de expresión en la totalidad del tumor (D) de intensidad moderada (C), 2b: Se aprecia una intensidad moderada (C). Control interno de vasculatura con la máxima intensidad (D), 2c: Se aprecia una ausencia de tinción inmunohistoquímica (A) en la totalidad de la lesión (A). Control interno de vasculatura con la máxima intensidad (D), 2d: Se aprecia una ausencia de tinción (A). Control interno de vasculatura con la máxima intensidad (D), 2e: Se aprecia una máxima intensidad de tinción en la totalidad de la neoplasia (D) en >75% de totalidad de su extensión (D), 2f: Se aprecia una máxima intensidad de tinción (D), 2g: Se aprecia una intensidad débil de tinción (B).

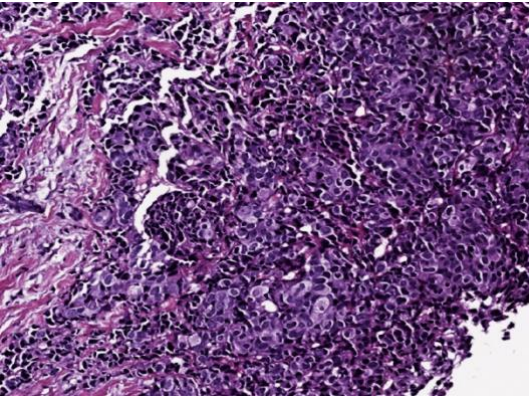
3a



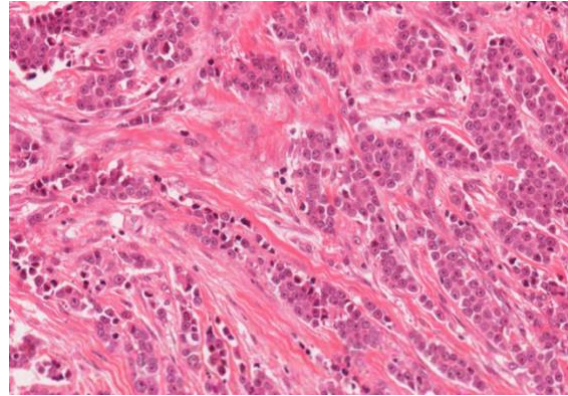
3b



3c



3d



3e

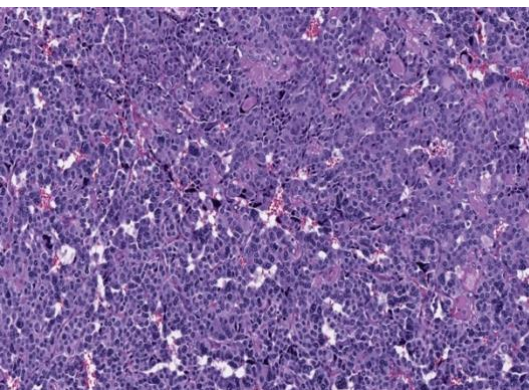


Figura 3: 3a (Carcinoma ductal NOS): SBR 3-5, 3b (Carcinoma ductal NOS): SBR 6-7, 3c (Carcinoma ductal NOS): SBR 8-9, 3d: Histología carcinoma lobulillar infiltrante, 3e: Histología carcinoma NOS con patrón medular.

