

¿Influyen la clasificación molecular del cáncer de mama en los hallazgos visualizados en RM?

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: M^o Trinidad Fernández Sarabia, Rocio Mora Monago, Carolina Ortega Ruipérez, Antonio Cardenal Escarcena, Jose Pedro Mora Encinas

Objetivos

INTRODUCCION.

- Los carcinomas de mama (CM) representan un grupo heterogéneo de tumores, tanto en su comportamiento clínico como en su pronóstico. Se sabe que este comportamiento, puede llegar a ser distinto en tumores que comparten la misma histología, y eso es consecuencia, de sus características moleculares.
- La clasificación molecular se realiza en base a técnicas de microarrays de ADN. Debido a la complejidad de estas técnicas se tiende a realizar una aproximación de estudio genético en base a un número limitado de marcadores inmunohistoquímicos (IHQ).
- En el estudio IHQ se va a detectar la expresión de antígenos, especialmente proteínas mediante el uso de anticuerpos específicos. La expresión de determinadas proteínas, como los receptores de estrógenos (RE), progesterona (PR) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2+), va a ser diferente entre los distintos tumores, aportando información de carácter pronóstico y predictivo.
- En la 12th St Gallen International Conference del CM (2011) se clasificó a éste reconociendo 4 categorías, de acuerdo a la expresión de RE, RP, HER2 y el antígeno

de proliferación celular Ki-67. Los distintos subtipos son:

1. **Luminal A** (RE+ y/o RP+, HER2- y Ki-67 <14%), con baja expresión de genes proliferativos y buen pronóstico. Responden a tratamiento hormonal.

2. **Luminal B**. Presentan peor pronóstico que los luminal A. En algunos casos se benefician de la quimioterapia, aunque la respuesta es pobre. Se dividen en dos grupos:

2.1 **Luminal B HER2-** (RE+ y/o RP+, HER 2- y Ki \geq 14%), con mayor expresión de genes proliferativos.

2.2 **Luminal B HER2+** (RE+ y/o RP+, cualquier K1-67 y HER2+). Responden a tratamientos con anticuerpos monoclonales.

3. **HER2 (no luminales)**. (HER2+, RE- y RP-). A pesar de su agresividad, este tipo molecular suele mostrar buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y al tratamiento con anticuerpos monoclonales, aunque tienen un pronóstico pobre.

4. **Triple negativo (TN)** (RE-, RP- y HER2-). Se asocian con mayor agresividad, peor pronóstico, una tasa alta de recidiva local y metástasis precoces. Es el subtipo más sensible a la quimioterapia.

- Así pues, tanto el pronóstico como las diferentes alternativas de tratamiento dependen del tipo IHQ. De ello se deduce que hay un interés por tratar de conocer las características morfológicas y funcionales de cada tumor en Resonancia Magnética (RM), con el fin de realizar una correcta planificación terapéutica y poder entender cómo se comportan.

OBJETIVOS

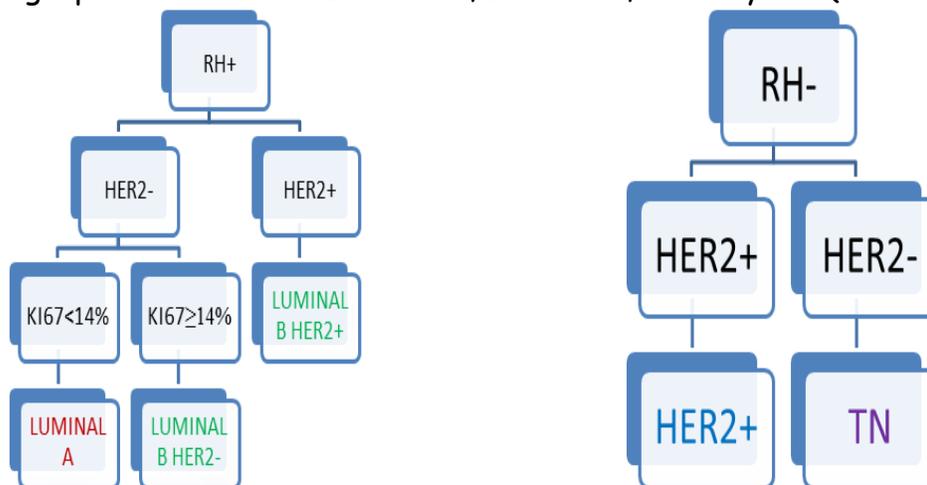
Tratar de evaluar si el estudio IHQ del CM infiltrante influye en los hallazgos visualizados en RM, atendiendo a la clasificación BI-RADS.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo con un criterio de inclusión de pacientes con el diagnóstico de CM invasivo, que han sido estudiadas con RM con fines diagnósticos de estadía loco-regional, y a las que se ha realizado BAG 14G seguida de cirugía, en la gran mayoría de casos, durante el periodo comprendido entre septiembre de 2012 y septiembre del 2015.

Una vez revisadas las resonancias se excluyeron seis pacientes. Tres pacientes debido a que por problemas técnicos no se les pudo realizar la determinación completa del patrón IHQ, otra, al no dar su consentimiento a la administración del contraste iv. para realizar la RM, y las dos últimas, por faltar datos de seguimiento en la historia al trasladarse a otra comunidad.

Los hallazgos radiológicos de la resonancia los hemos clasificado teniendo en cuenta el BI-RADS 5th edición. Atendiendo al patrón IHQ las pacientes han sido clasificadas en los distintos grupos moleculares: Luminal A, Luminal B, Her2+ y TN (Gráficos).



Revisamos a su vez los tipos histológicos de todos los CM diagnosticados en este intervalo de tiempo (165 pacientes) excluyendo a las seis pacientes antes reseñadas, y a los carcinomas ductales in situ (CDIS) que no son objeto de este estudio (11 pacientes). Valoramos el tipo de enfermedad (unifocal, multifocal, multicéntrica y /o bilateral) en los distintos grupos IHQ.

• Protocolo de RM utilizado:

Todas las pacientes fueron estudiadas con una RM General Electric de 1.5 T, y el protocolo utilizado ha sido:

Localizador en las 3 proyecciones del espacio, secuencia FSE potenciada en T2 en plano axial y pre y post contraste iv (0.1 mmol/kg Gd-DTA). Posteriormente se realiza el procesamiento de imágenes en estación de trabajo obteniendo imágenes de sustracción imágenes MIP con reconstrucción multiplanar y curvas de captación en el tiempo. Por problemas técnicos, la secuencia de difusión no se ha podido realizar en todas las pacientes, por lo que este parámetro no ha sido analizado.

• **Interpretación de los hallazgos encontrados:**

Se han analizado las características morfológicas y cinéticas siguiendo el léxico BI-RADS de RM de todas aquellas pacientes con carcinoma infiltrante de mama.

La realización del estudio estadístico se ha llevado a cabo con el programa IBM SPSS versión 20.

Resultados

- La **edad media** de las pacientes estudiadas (148 mujeres) ha sido de 59 ± 12 años, con un rango de edad comprendido entre los 34 y los 85 años.
- En el 18% de los pacientes habían **antecedentes de primer grado** de CM.
- **Localización:** La mama izquierda se ha visto afectada en el 50,6% y la derecha en el 49,4%. El cuadrante más afecto ha sido el superior externo (CSE) 35,6% .
- **Modo clínico de presentación:** En un 57,4% las pacientes referían tener algún síntoma (nódulo en la mama o axila, retracción de piel, retracción del pezón secreción sanguinolenta o zona de induración). El 42,6% estaban asintomáticas.
- En 9 mujeres se evidenciaron **metástasis a distancia** en el estudio de extensión. 4 de las pacientes tenían el patrón IHQ Luminal A, 2 el Luminal B, 1 el HER2 y las 2 últimas TN.
- El **tipo histológico** más frecuente de todas las pacientes fue el carcinoma ductal infiltrante (CDI) 75,3 %, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) 8,7% .En un 13,2% se trataban de carcinomas de estirpe no usual (CENU) ([Fig. 1](#)).
- Atendiendo al **grado histológico**, según la clasificación de Nottingham, en el patrón Luminal A predominó el G1 (bien diferenciado) 33,98% y el G2 (moderadamente diferenciado) 45,63%. En el resto de patrones predominó el G3 (mal diferenciado)

siendo del 57,89% en Luminal B, 57,14% Her 2 y 61,53% TN.

- Teniendo en cuenta la **clasificación IHQ**: 104 pacientes pertenecían al Luminal A (70,27%), 24 pacientes al Luminal B (16,21%), 8 pacientes al HER2 (5,4%) y 12 pacientes al TN (8,1%) ([Fig. 2](#)).

- En cuanto al **estudio de RM** se analizan varios hallazgos:

1. La **presencia de hiperseñal intratumoral en la secuencia FSE T2**. Está presente en 6 pacientes. Dos pacientes presentaban patrón IHQ Luminal B, otros dos TN, uno con patrón Luminal A ([Fig. 3](#)) y el último HER2.

2. **Según la presentación** ([Fig. 4](#), [Fig. 5](#), [Fig. 6](#) y [Fig. 7](#)):

2.1 **Unifocal**: 83% TN, Luminal B 54.2% ([Fig. 8](#)), el Luminal A 51,9% y el HER2 en 50%.

2.2 **Multifocal**: 37.5% HER2, 28.8% Luminal A ([Fig. 9](#)), 25% Luminal B ([Fig. 10](#)) y TN 8.3%.

2.3 **Multicéntrico**: 62.5% HER, 37.5% Luminal B, 24% Luminal A y 0% TN.

2.4 **Bilateral**: 5.8% Luminal A ([Fig. 11](#)). No se registró ningún caso con el resto de los grupos IHQ.

3. Según los **hallazgos en RM (REALCE MASA / REALCE NO MASA)** :

3.1 El 72% de las lesiones que presentaban **realce masa** ([Fig. 12](#)) tenían el patrón IHQ Luminal A, el 16% el Luminal B ([Fig. 13](#)), el 10% HER2 y el 10% TN.

3.2 El 63.9% de las lesiones con **realce no masa** ([Fig. 14](#)) pertenecían al grupo Luminal A ([Fig. 15](#)), el 22.9% al Luminal B, el 8.6% al HER2 ([Fig. 16](#)) y el 2.9% al TN.

3.3 En 10 pacientes hubo **realce nodular acompañándose de un realce no nodular**. Nosostros lo hemos clasificado como mixto ([Fig. 17](#)). El 80% de estos presentaban patrón Luminal A, 10% HER2 y 10% TN.

4. Si analizamos la **morfología** ([Fig. 18](#)), el **borde** ([Fig. 19](#)) y la el **patrón de captación** ([Fig. 20](#)) del **REALCE MASA** tenemos:

4.1 Luminal A :

4.1.1 **Morfología**: 47.1% redondos ([Fig. 21](#)), 14.7% ovalados y 38.2% irregulares ([Fig. 22](#)).

4.1.2 **Borde**: circunscrito 5.6% y no circunscrito 94.4%.

4.1.3 **Realce interno**: 31% homogéneo, 46.5% heterogéneo y 21.1% anillo

4.2 Luminal B:

4.2.1 **Morfología**: 56.3% redondo, 18.8% oval ([Fig. 23](#)), 25% irregular.

4.2.2 **Borde**: 100% no circunscrito.

4.2.3 **Realce interno:** 13.3% homogéneo, 53.5% heterogéneo y 33.3% anillo.

4.3 HER2:

4.3.1 **Morfología:** redondo 50% ([Fig. 24](#)) y 50% irregular.

4.3.2 **Borde:** Circunscrito 25% y no circunscrito 75%.

4.3.3 **Realce interno:** 13.3 % homogéneo, 53.5% heterogéneo y 33.3% anillo.

4.4 TN:

4.4.1 **Morfología:** Redonda 70%, Oval 10% e irregular 20%.

4.4.2 **Borde:** No circunscrito 100%.

4.4.3 **Realce interno:** Homogéneo 20%, heterogéneo 50% y anillo 30%.

5. Si analizamos la **distribución** ([Fig. 25](#)) y el **patrón de realce interno** ([Fig. 26](#)) de los CM con **REALCE NO MASA** tenemos:

5.1 Luminal A:

5.1.1 **Distribución:** 68.4% regional ([Fig. 27](#)), ([Fig. 28](#)), 26.3% segmentaria y 5.3% lineal.

5.1.2 **Realce interno:** 85% panel, 5% homogénea, 5% heterogénea y 5% punteado.

5.2 Luminal B:

5.2.1 **Distribución:** segmentario 50%, lineal 25%, focal 25% .

5.2.2 **Realce interno:** panel 66.3%, heterogéneo 33.3%.

5.3 HER 2+:

5.3.1 **Distribución:** segmentario 50% y regional 50%.

5.3.2 **Realce interno:** 50% heterogéneo y 50% punteado.

5.4 TN:

5.4.1 **Distribución:** Regional 100%.

5.4.2 **Realce interno:** Heterogéneo 100%.

6. Otros **hallazgos asociados** :

	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	TN
Engrosamiento cutáneo	7.5%	14.3%	25%	0%
Invasión del pezón (Fig. 29 , 30)	3.8%	8.3%	20%	0%
Adenopatías morfológicamente	41%	43.7%	52%	38.9%

sospechosas				
Retracción del complejo areola - pezón (Fig. 31)	5%	7.4%	16%	1%

7. Respecto a las curvas de relación de intensidad de señal en el tiempo:

7.1 **Luminal A**: 37.8% curva tipo I o inespecífica, 29.26% curva tipo II o meseta y 32.92% curva tipo III o lavado.

7.2 **Luminal B**: 21.05% curva tipo I, 52.63% curva tipo II y 26.31% curva tipo III.

7.3 **Her2**: 36.3 % curva tipo I, 37.6% curva tipo II y 26.1% tipo III.

7.4: **TN**: 37.5% curva tipo I, 50% curva tipo II y 12.5% curva tipo III.

Imágenes en esta sección:

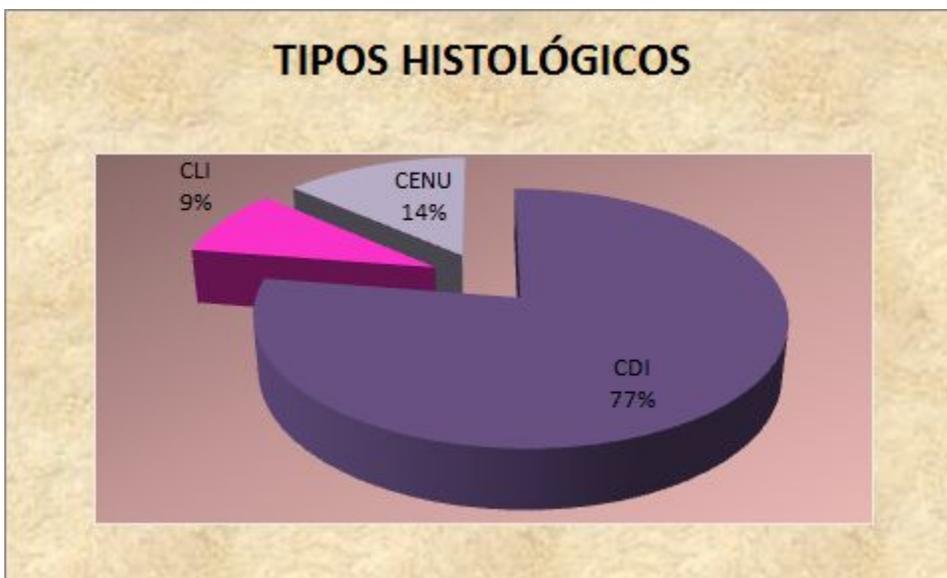


Fig. 1: Tipos histológicos de los carcinomas infiltrantes de nuestra serie.

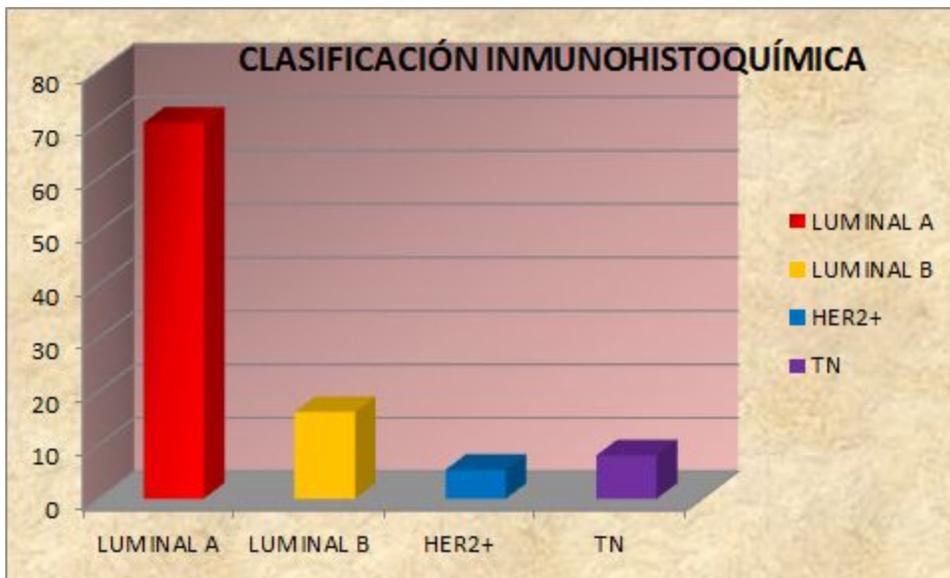


Fig. 2: Gráfico que muestra la proporción de los distintos patrones IHQ en nuestra serie.

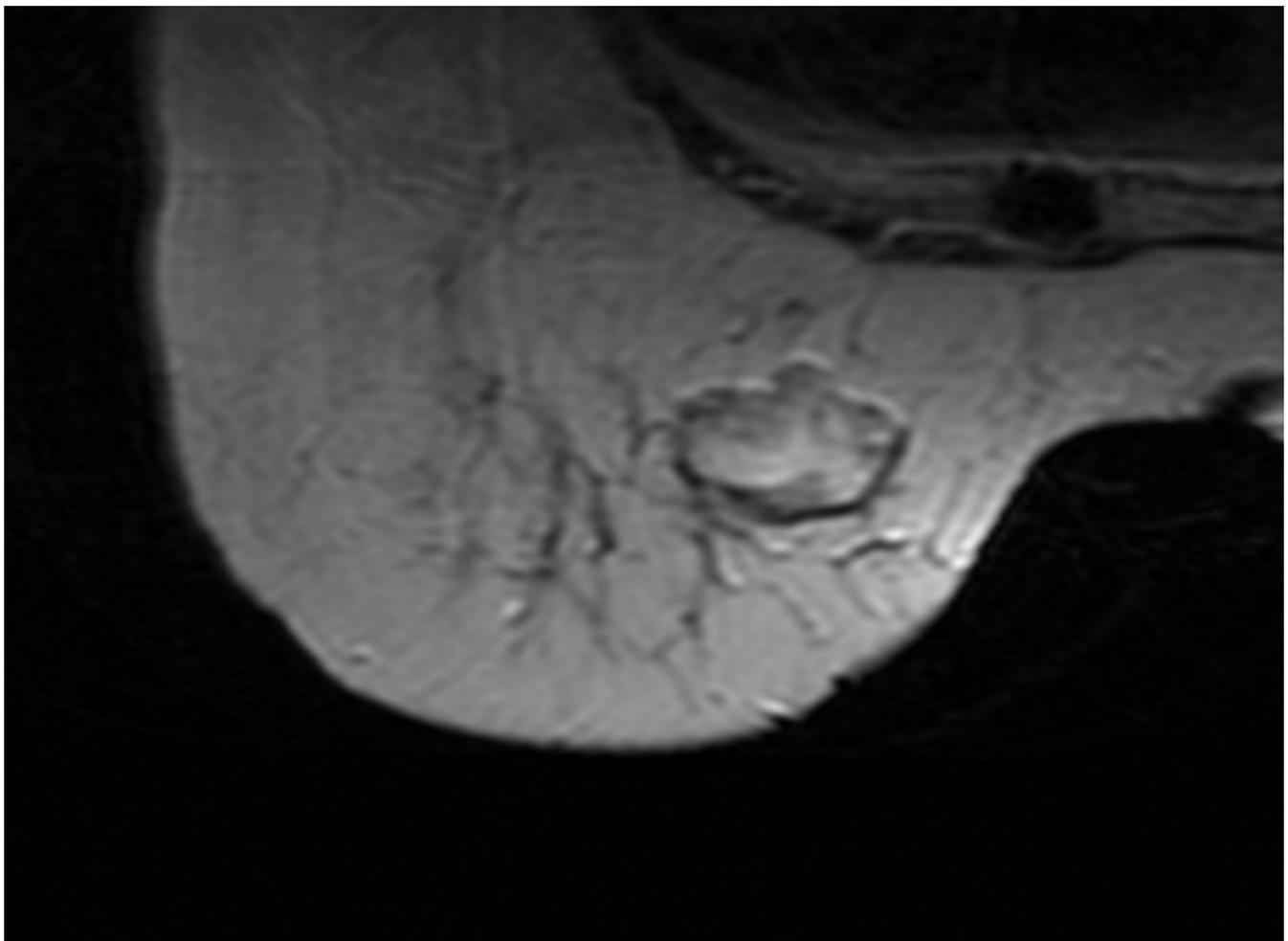


Fig. 3: CDI. Patrón IHQ Luminal A. Paciente de 80 años. Lesión redondeada, de bordes no bien circunscritos, que en secuencias T2 se muestra hiperintenso.

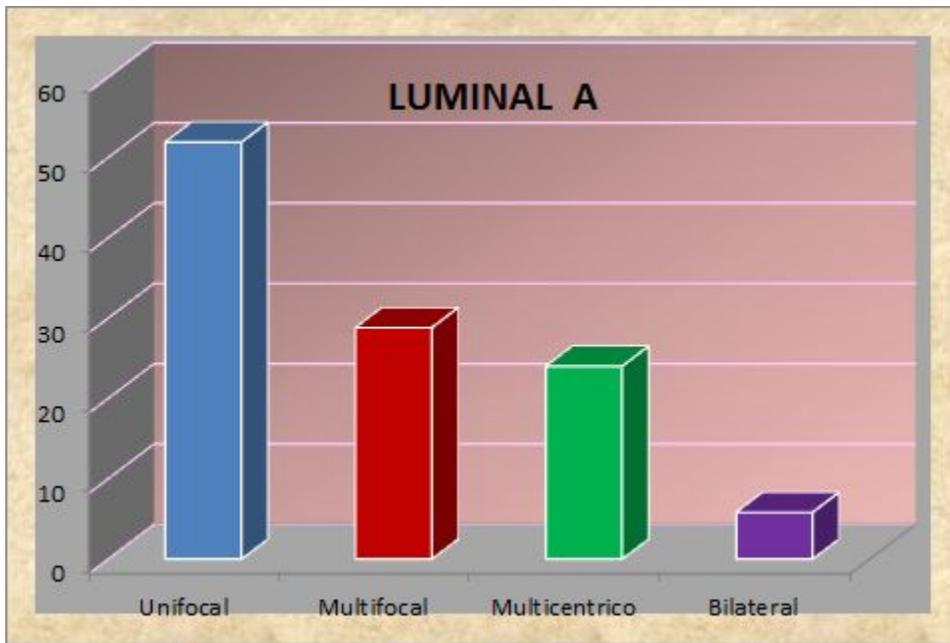


Fig. 4: Gráfico que muestra porcentajes de cómo se manifiesta el CM invasivo en el patrón Luminal A de nuestra serie.

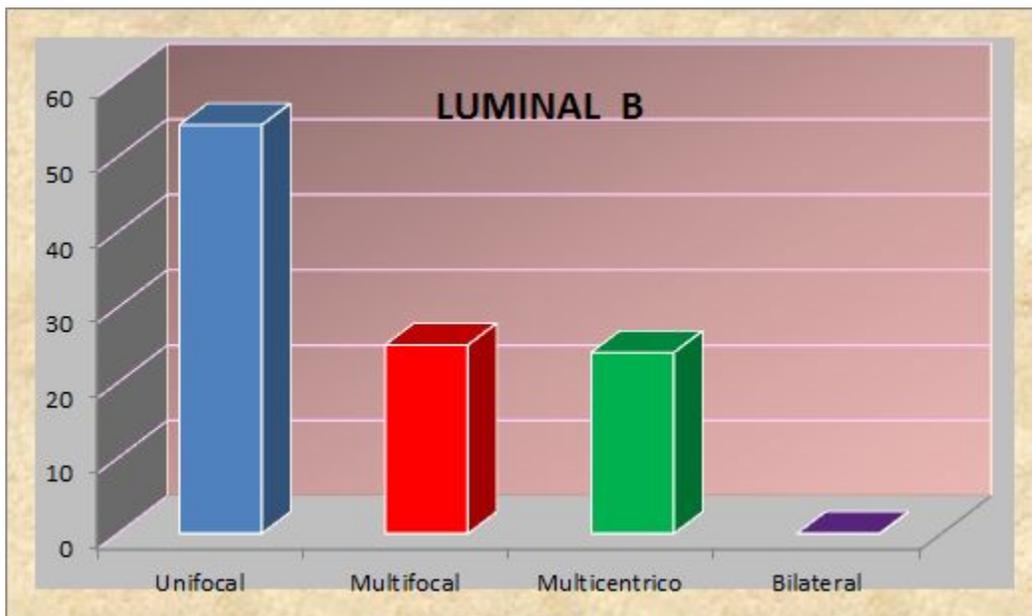


Fig. 5: Gráfico que muestra porcentajes de cómo se manifiesta el CM invasivo en el patrón Luminal B de nuestra serie.

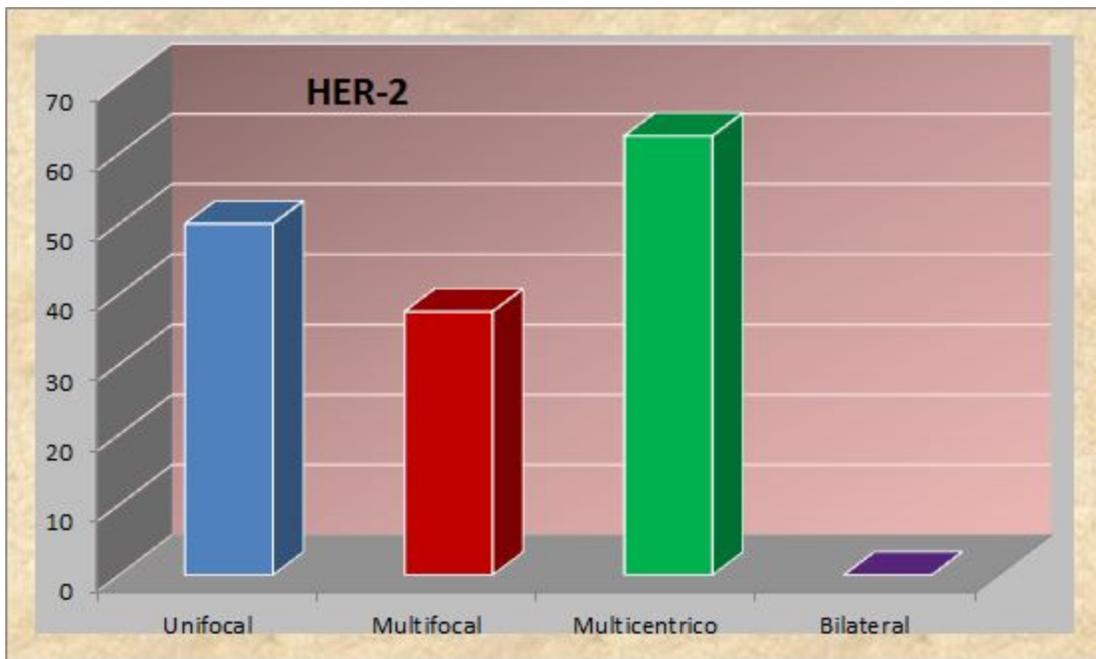


Fig. 6: Gráfico que muestra porcentajes de cómo se manifiesta el CM invasivo en el patrón HER2+ de nuestra serie.

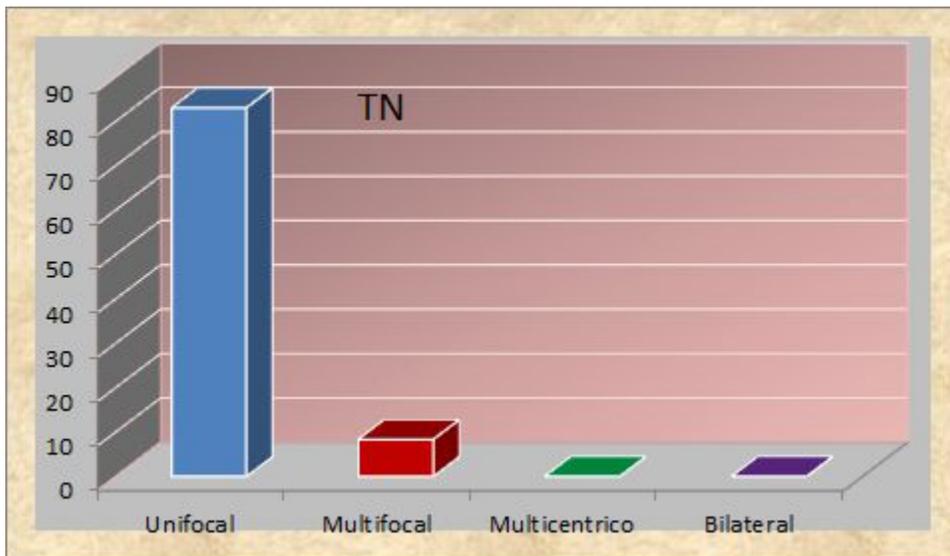


Fig. 7: Gráfico que muestra porcentajes de cómo se manifiesta el CM invasivo en el patrón TN de nuestra serie.

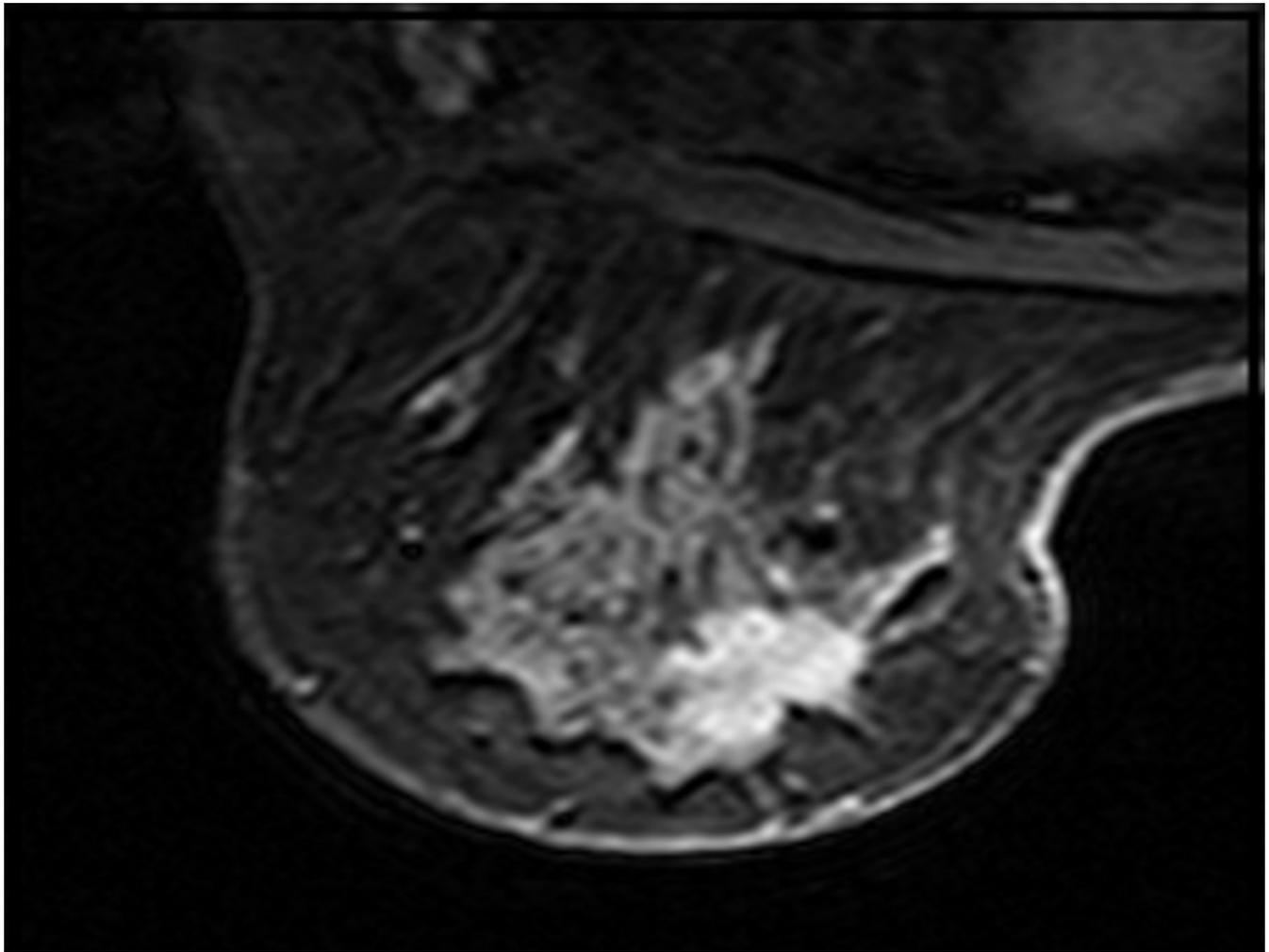


Fig. 8: CDI. Patrón Luminal A. Paciente 50 años. Masa ovalada (en nuevo BI-RADS suprimen morfología lobulada), bordes circunscritos, realce heterogéneo. Única lesión.

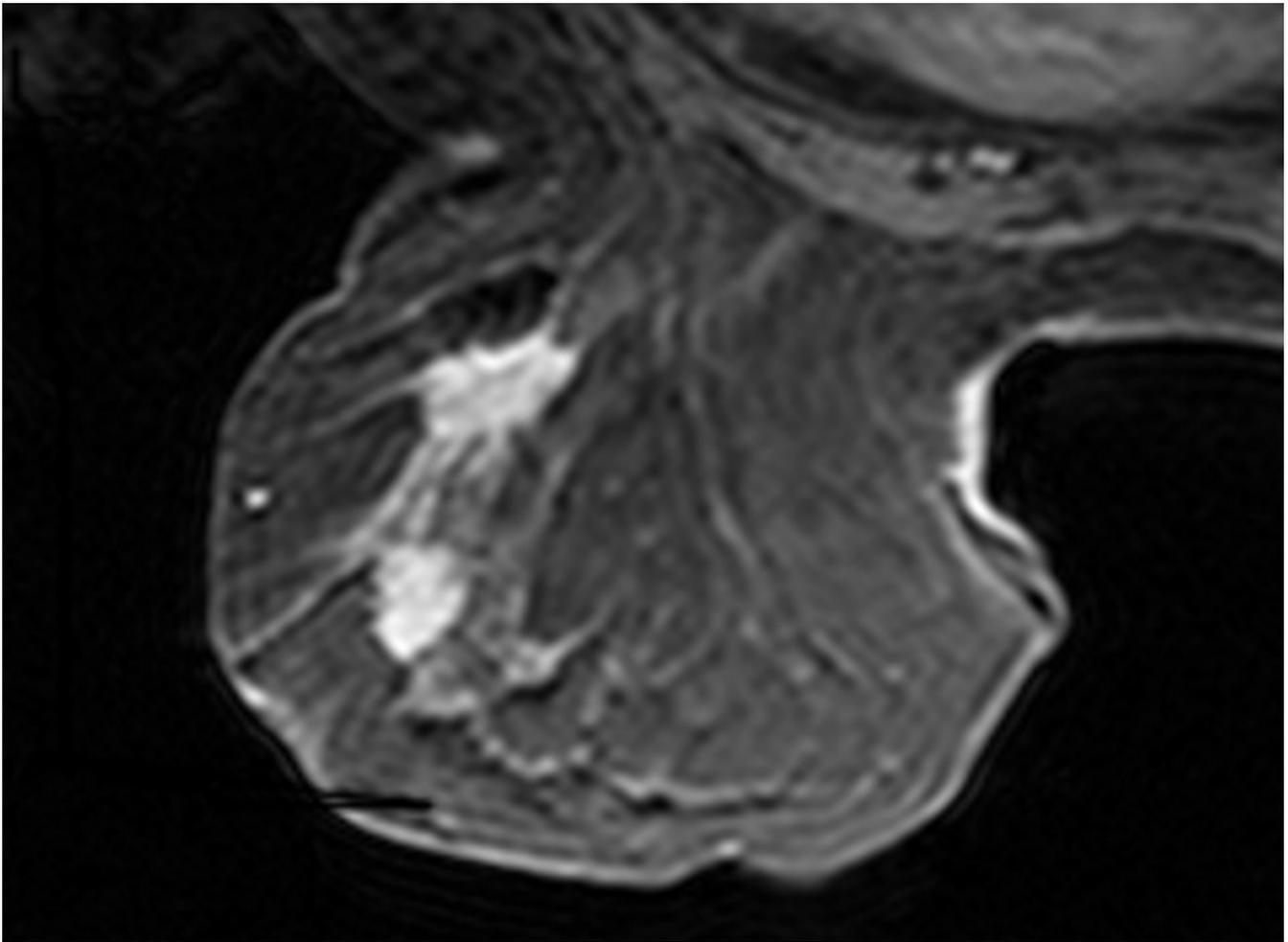


Fig. 9: CDI . Patrón Luminal A. Multifocalidad. Paciente 68 años. Se identifican dos focos nodulares, el más próximo a la pared de bordes espiculados y el otro de bordes no circunscritos. Ambos muestran realce heterogéneo.

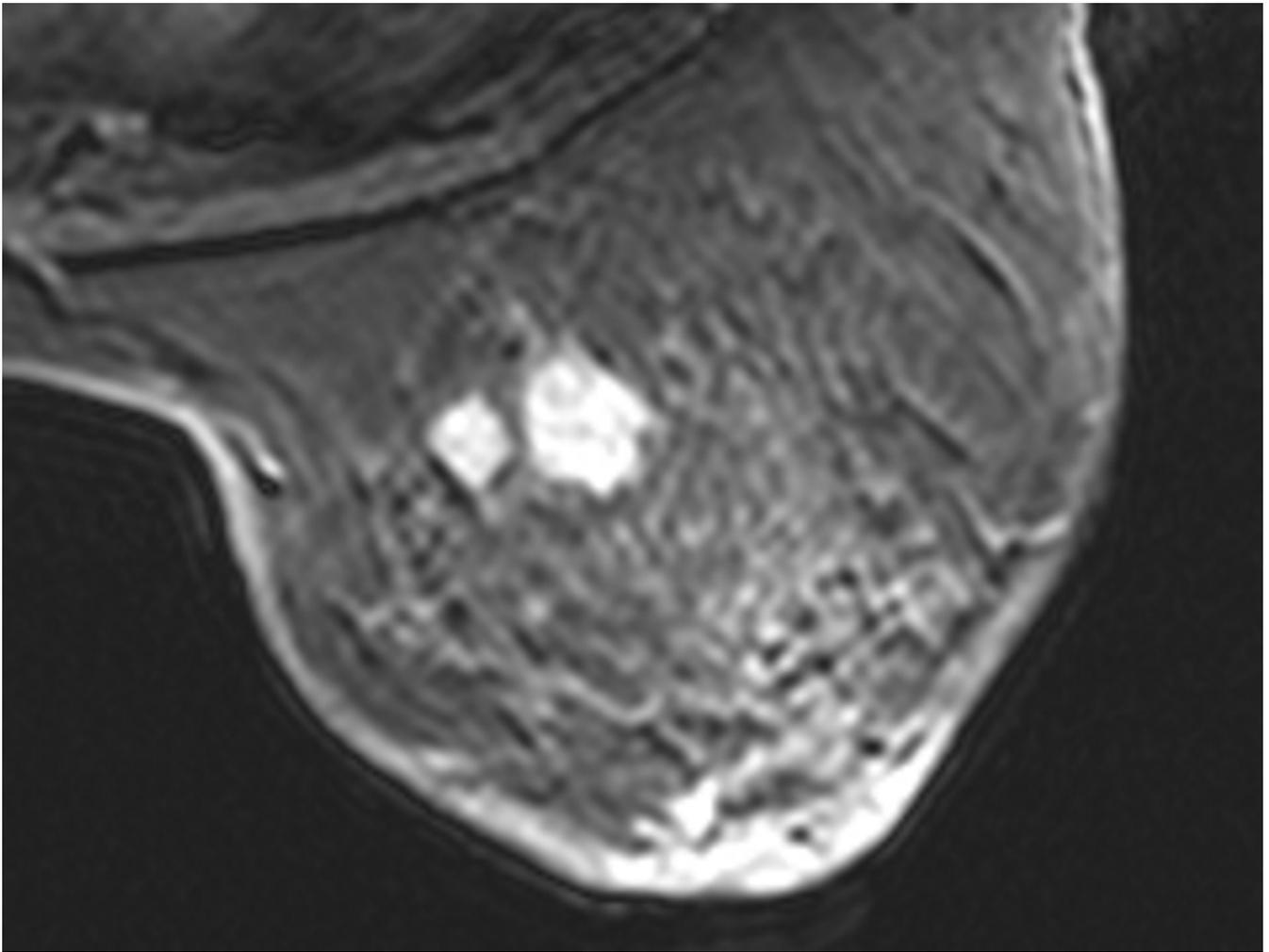


Fig. 10: Paciente 68 años. CDI. Patrón Luminal B. Multifocalidad. Dos realces nodulares de morfología redonda, bordes no circunscritos y realce heterogéneo.

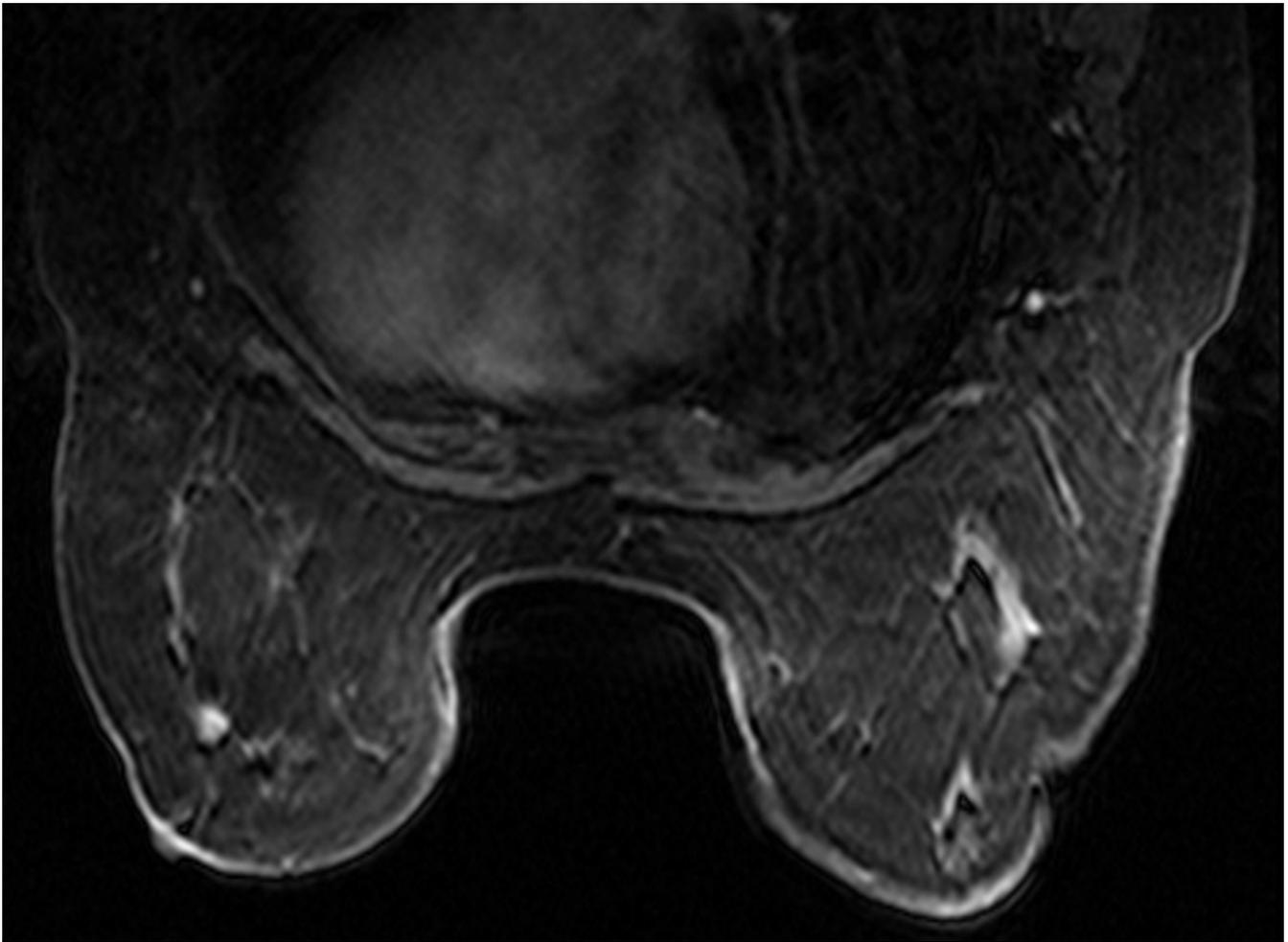


Fig. 11: Paciente 74 años. CDI bilateral. Patrón Luminal A. En la mama izquierda se identifica realce nodular y en la contralateral realce lineal.

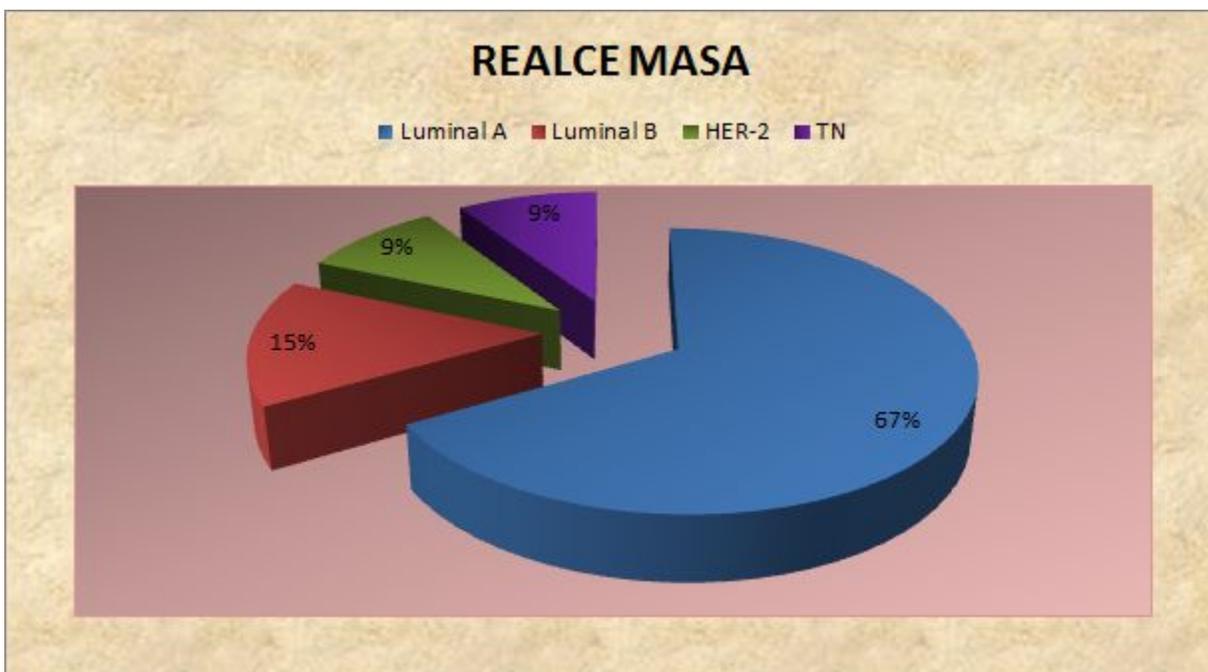


Fig. 12: Realce masa.

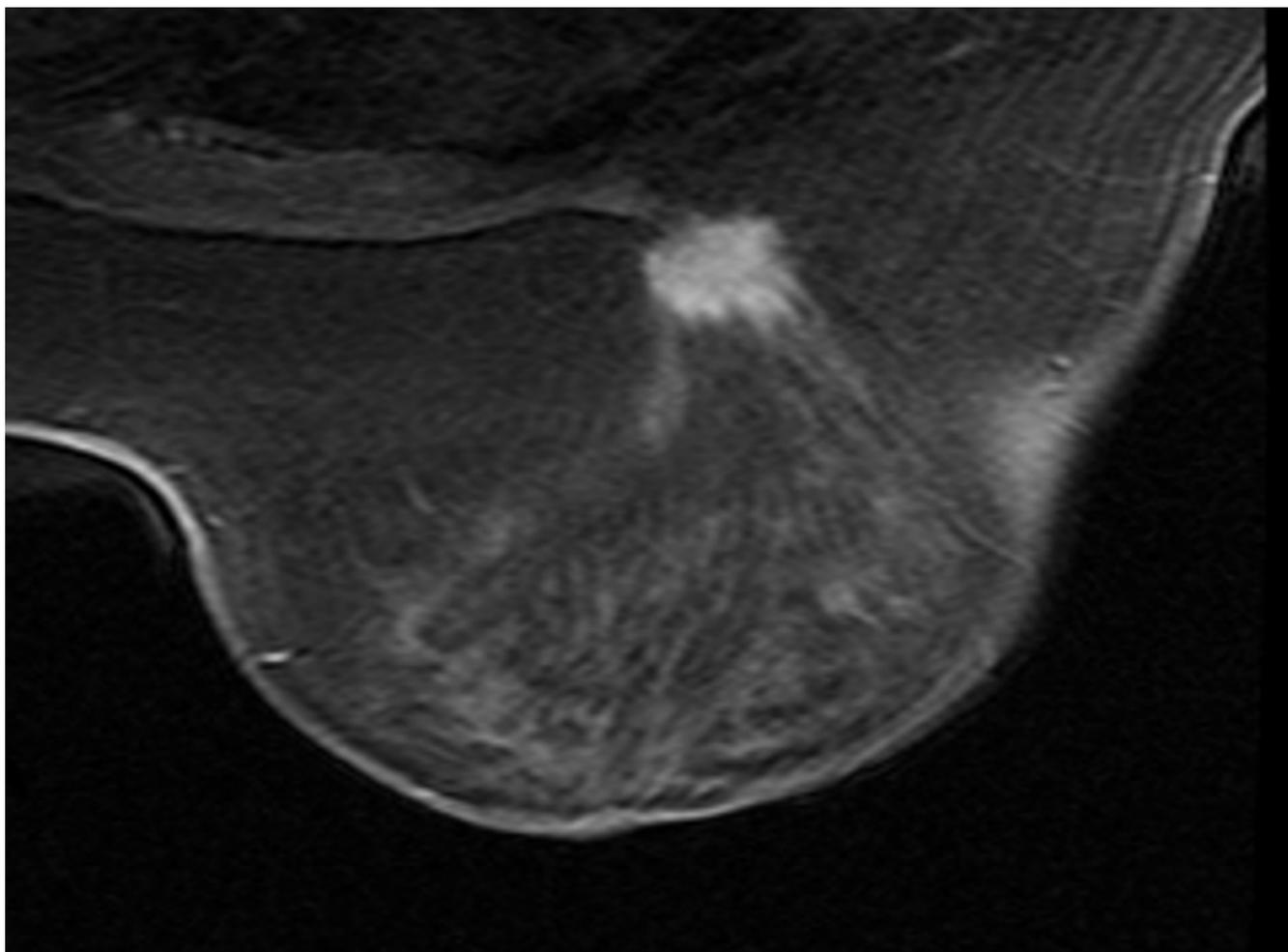


Fig. 13: Paciente 68 años. CDI. Patrón Luminal B. Masa redondeada, de bordes no circunscritos (espiculados) y realce heterogéneo.



Fig. 14: Realce no masa.

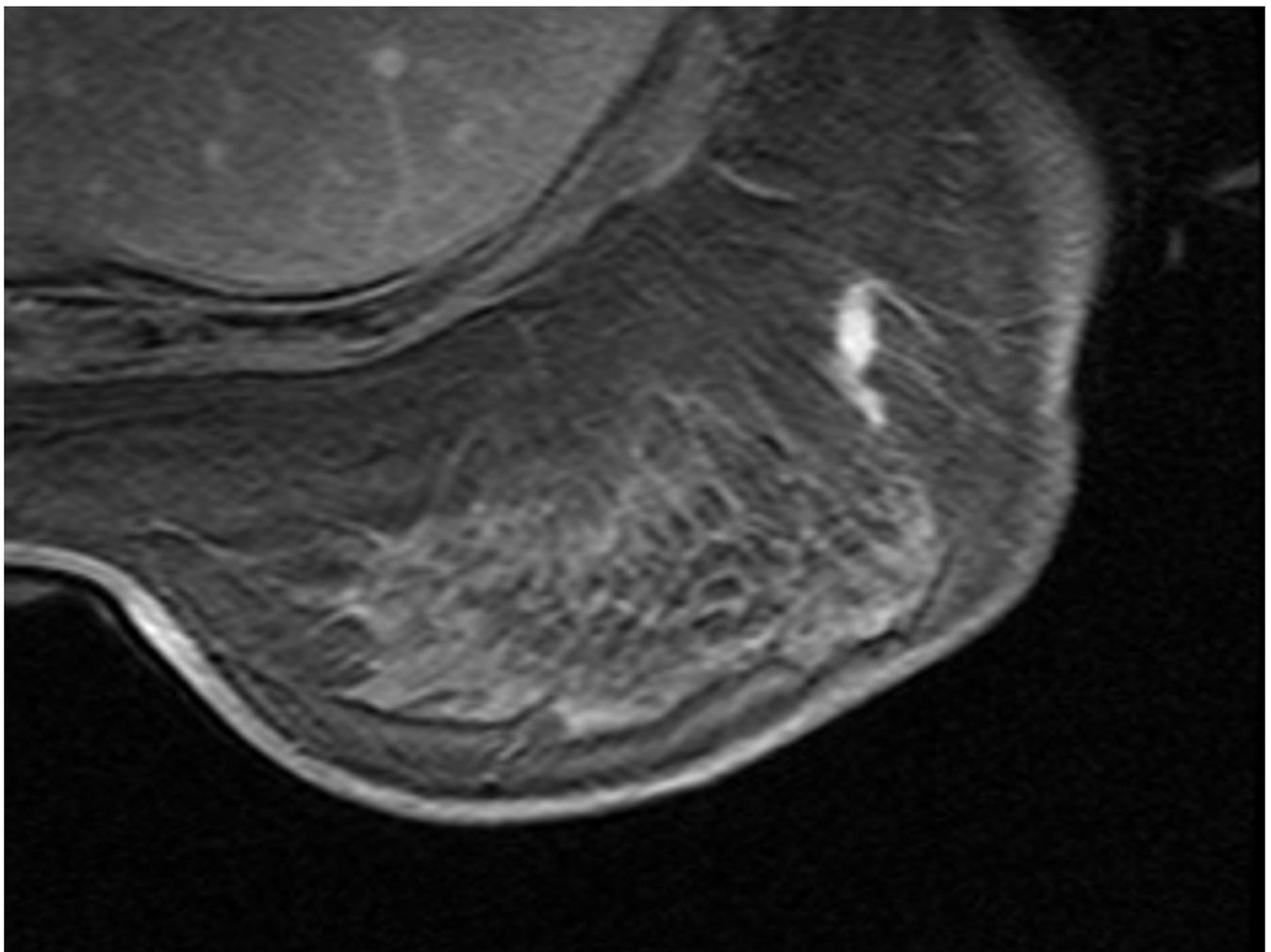


Fig. 15: Paciente 75 años. CDI. Patrón Luminal A. Realce no masa, lineal, heterogéneo.

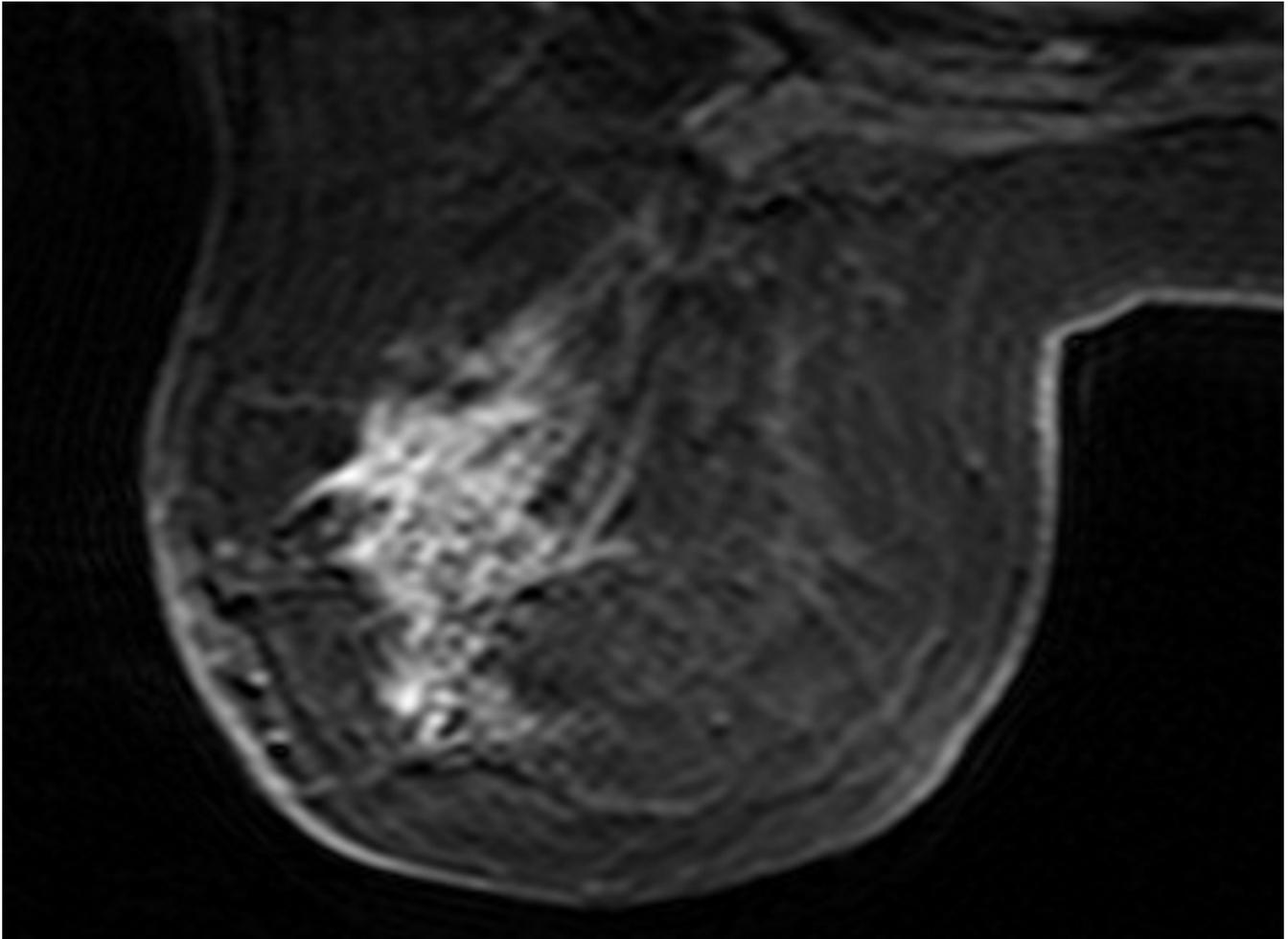


Fig. 16: Paciente 57 años. CLI. Patrón Her 2+. Realce no masa, tipo segmentario con realce interno en panal. La paciente al diagnóstico presentaba metástasis en hueso, hígado, ovarios y piel.

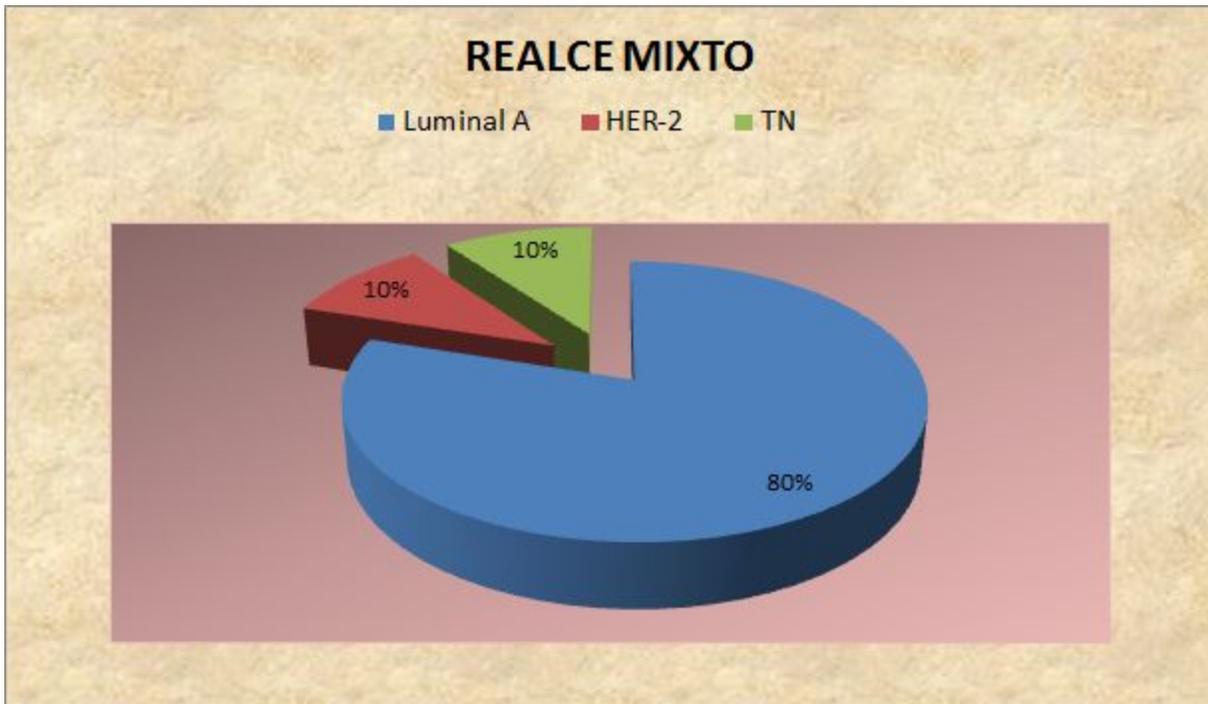


Fig. 17: Realce mixto. Esta entidad no está descrita como tal en BI-RADS. Hemos catalogado aquí a las pacientes con realce masa y no masa a la vez.

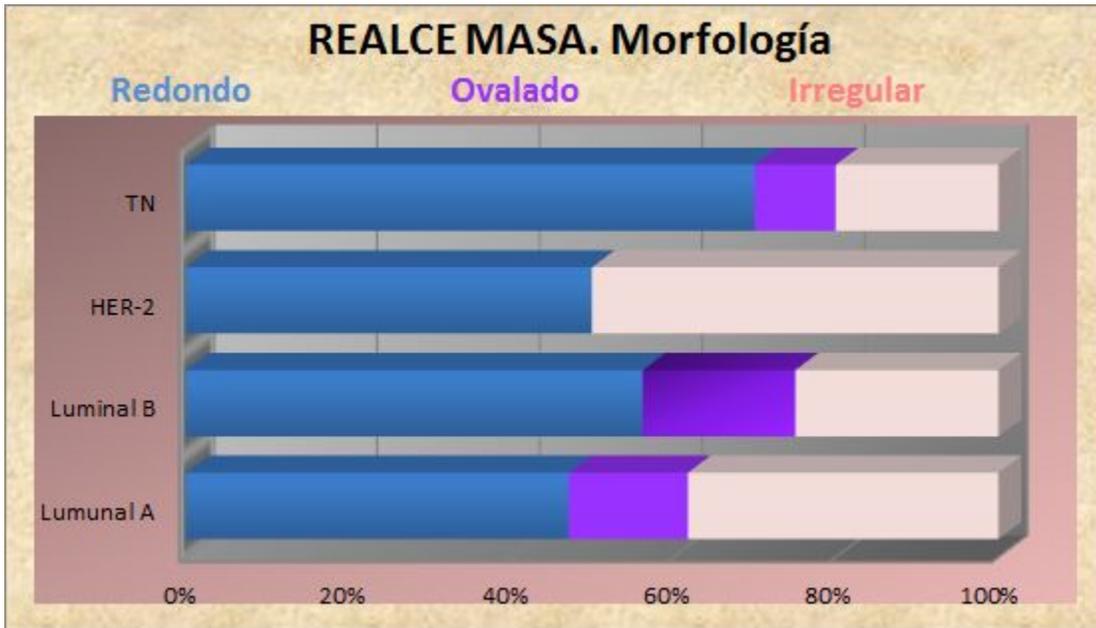


Fig. 18: Realce masa. Morfología.

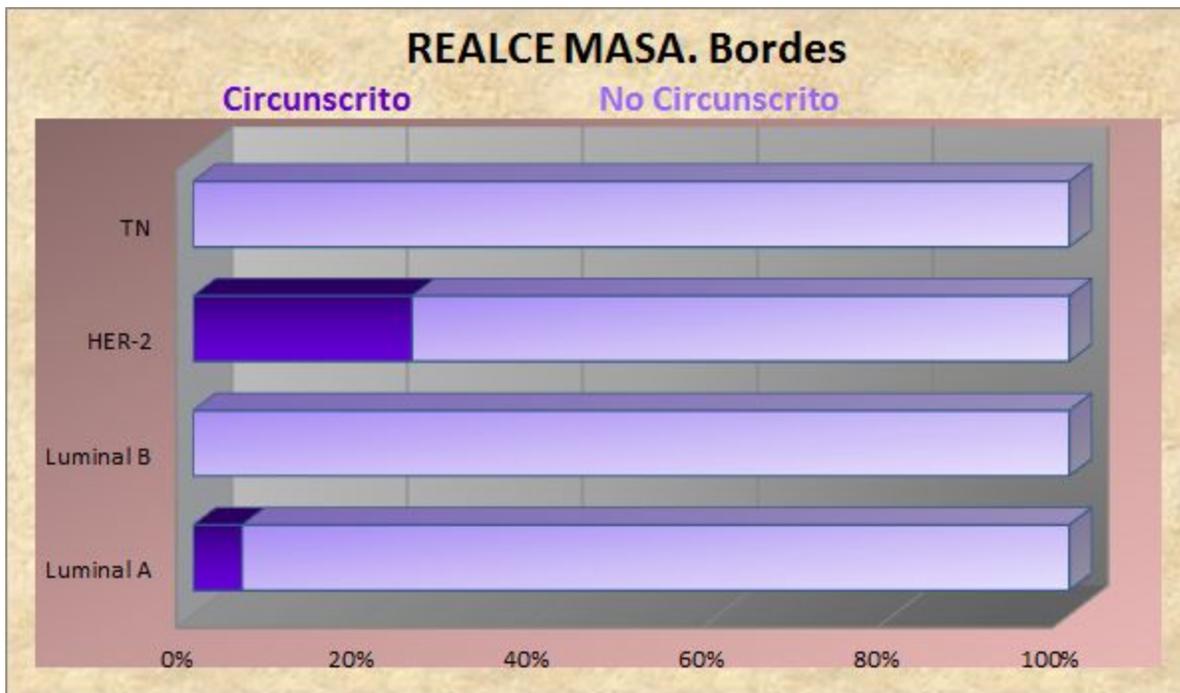


Fig. 19: Realce masa. Bordes.

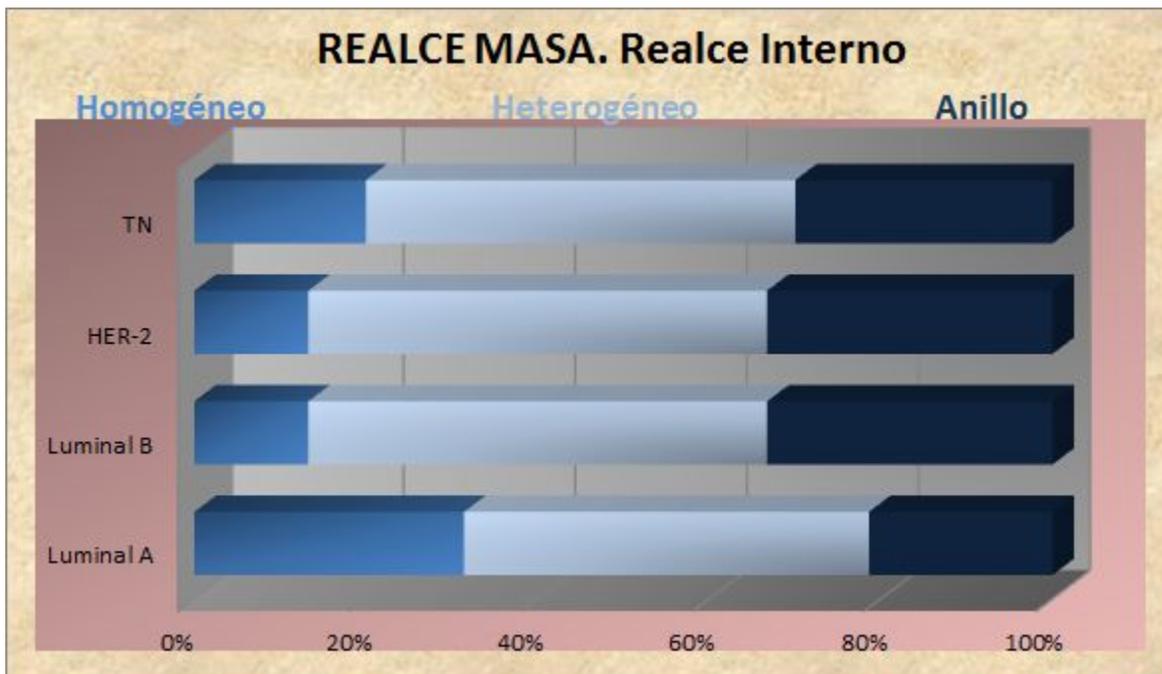


Fig. 20: Realce masa. Realce interno.

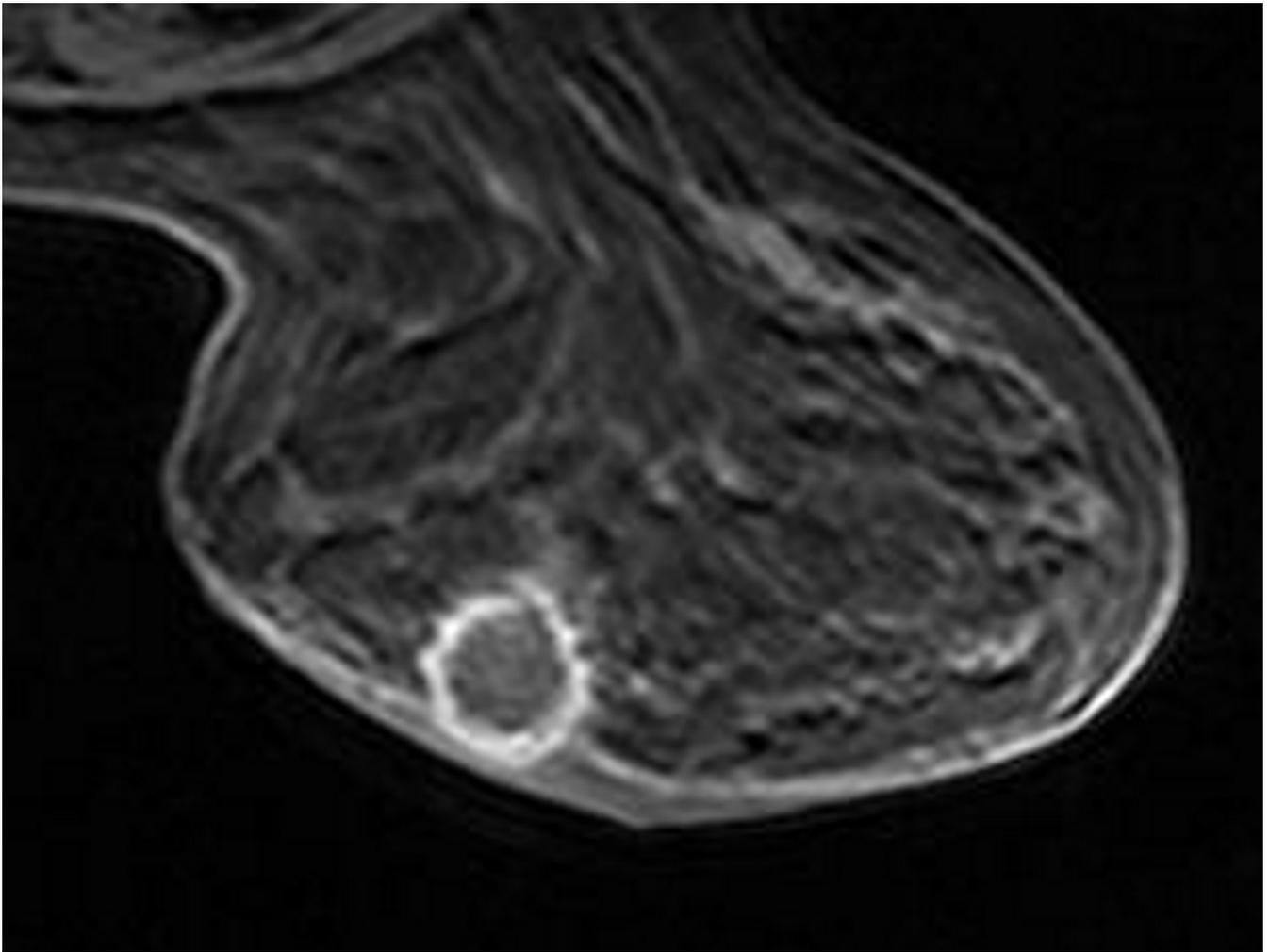


Fig. 21: CDI. Patrón Luminal A. Paciente 69 años. Realce tipo masa, morfología redondeada, bordes no circunscritos y realce en anillo.

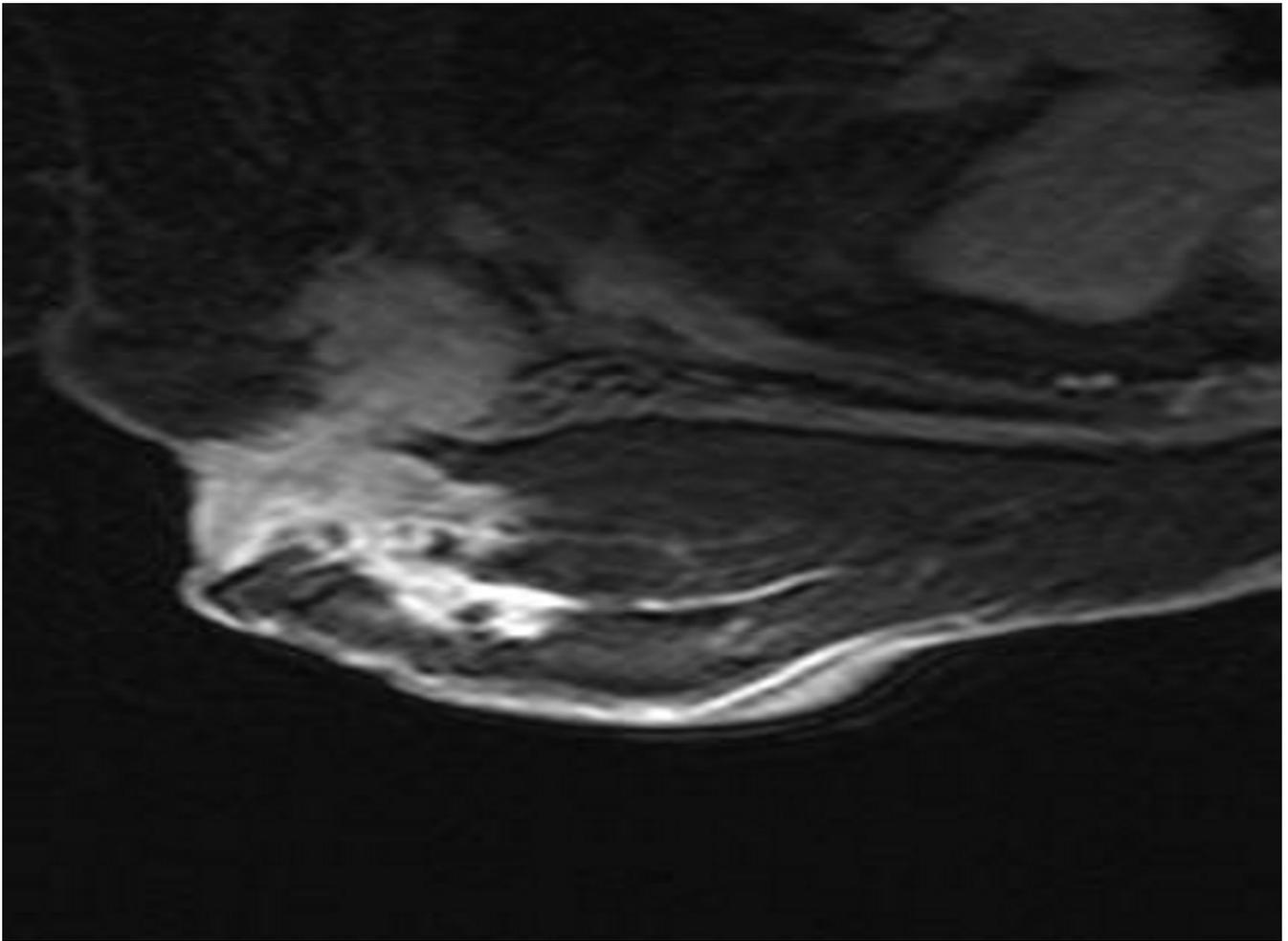


Fig. 22: Paciente 63 años. CDI. Patrón Luminal A. Gran masa irregular, de contornos no circunscritos, con realce heterogéneo, que se acompaña de conglomerado adenopático axilar patológico, engrosamiento en la piel y retracción de la misma y afectación metastásica costal.. La paciente en el momento del diagnóstico presentaba metástasis pulmonares y hepáticas.

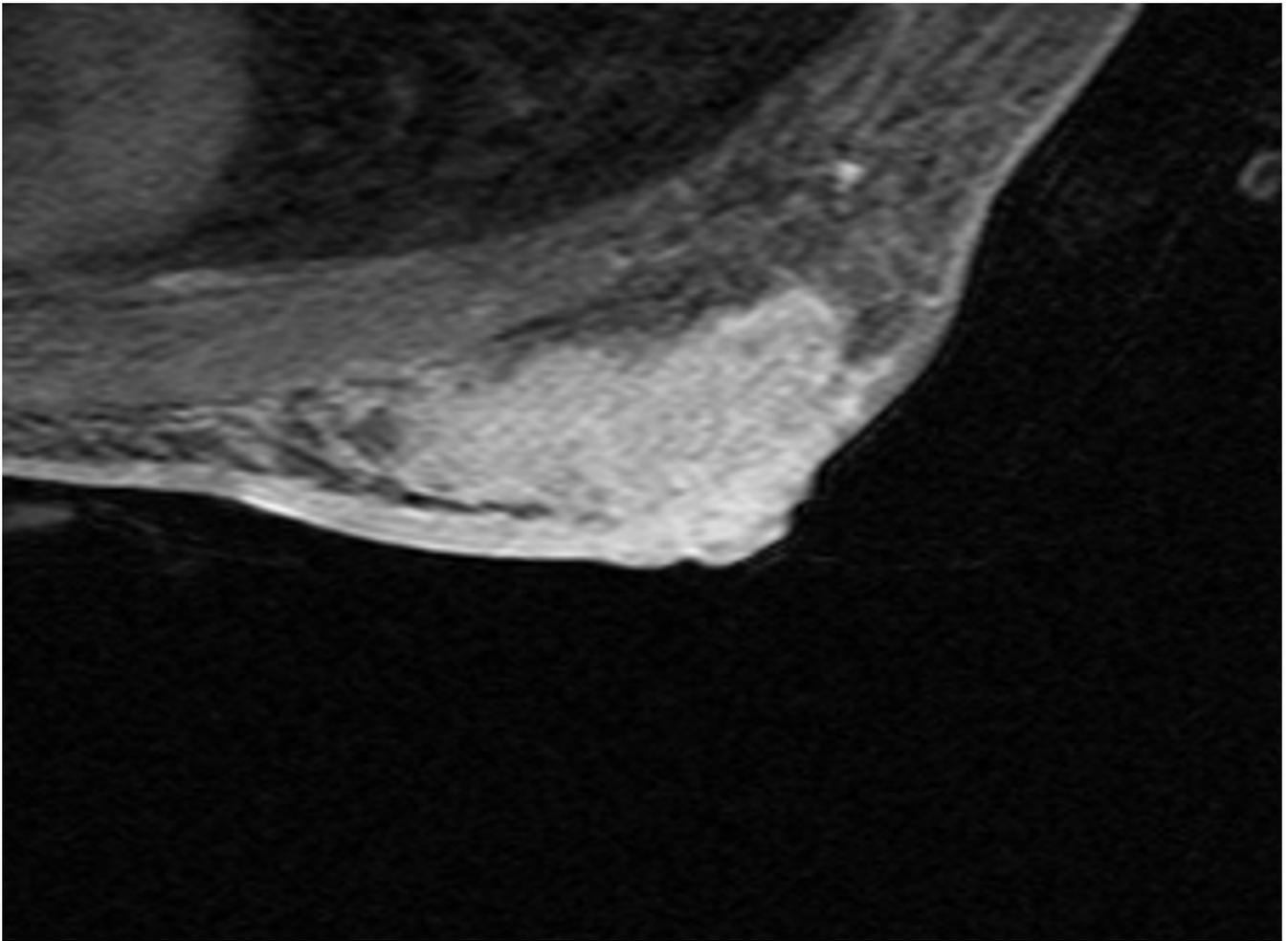


Fig. 23: CDI. Patrón Luminal B. Paciente 45 años. Gran masa ovalada, de contornos no circunscritos y realce heterogéneo, que se acompaña de marcado engrosamiento de la piel. Adenopatía axilar. En el estudio de extensión la paciente sufría metástasis hepáticas, pulmonares y óseas.

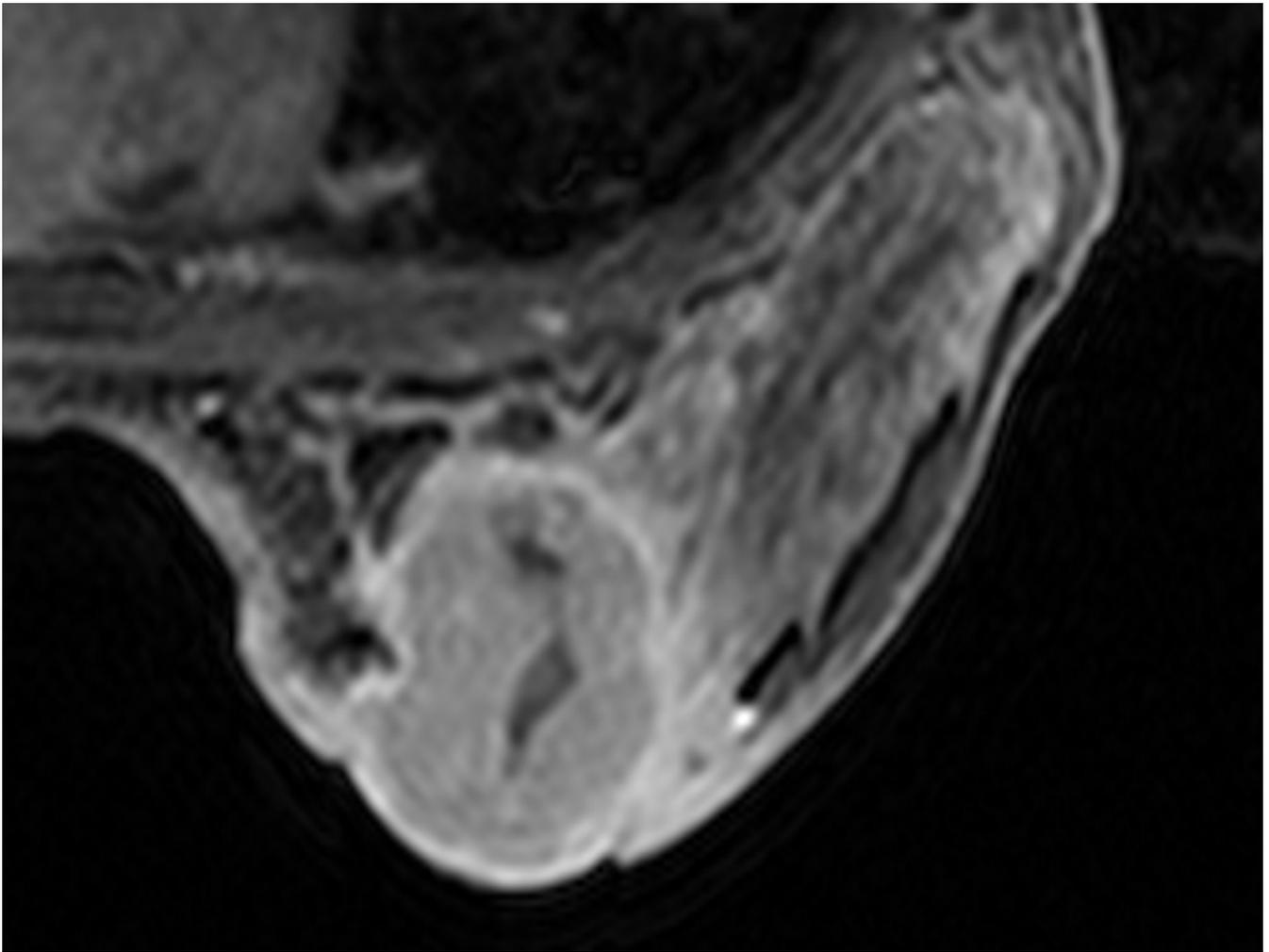


Fig. 24: CDI. Patrón HER2+. paciente 43 años. Realce masa, nodular, de contornos no circunscritos, con realce heterogéneo. zona central necrótica. Se acompaña de infiltración en piel.

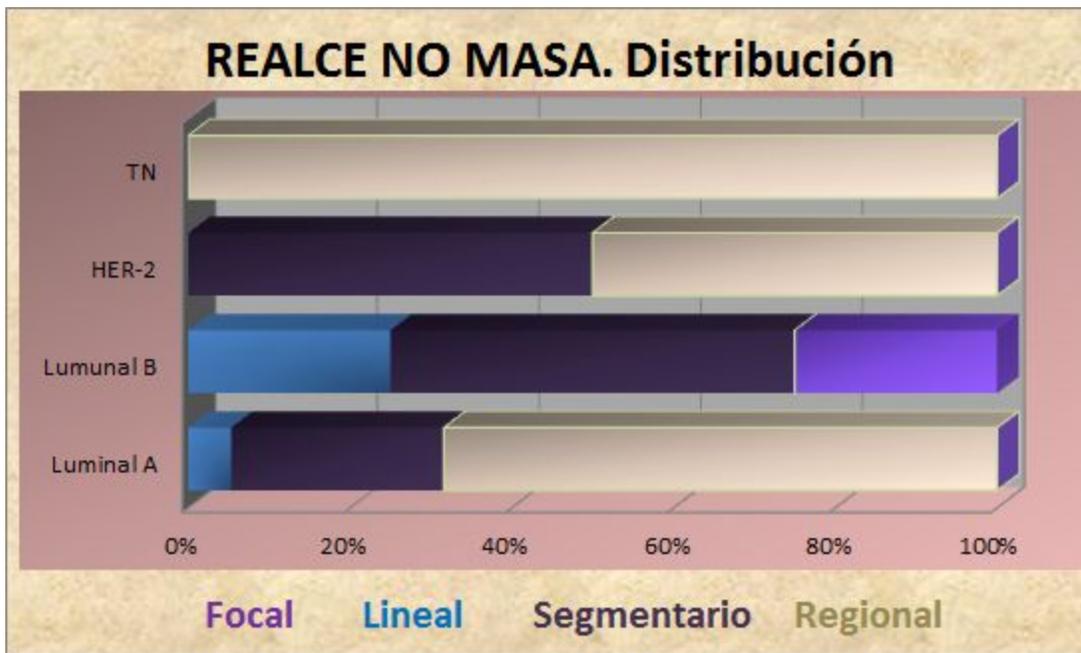


Fig. 25: Realce no masa. Distribución.

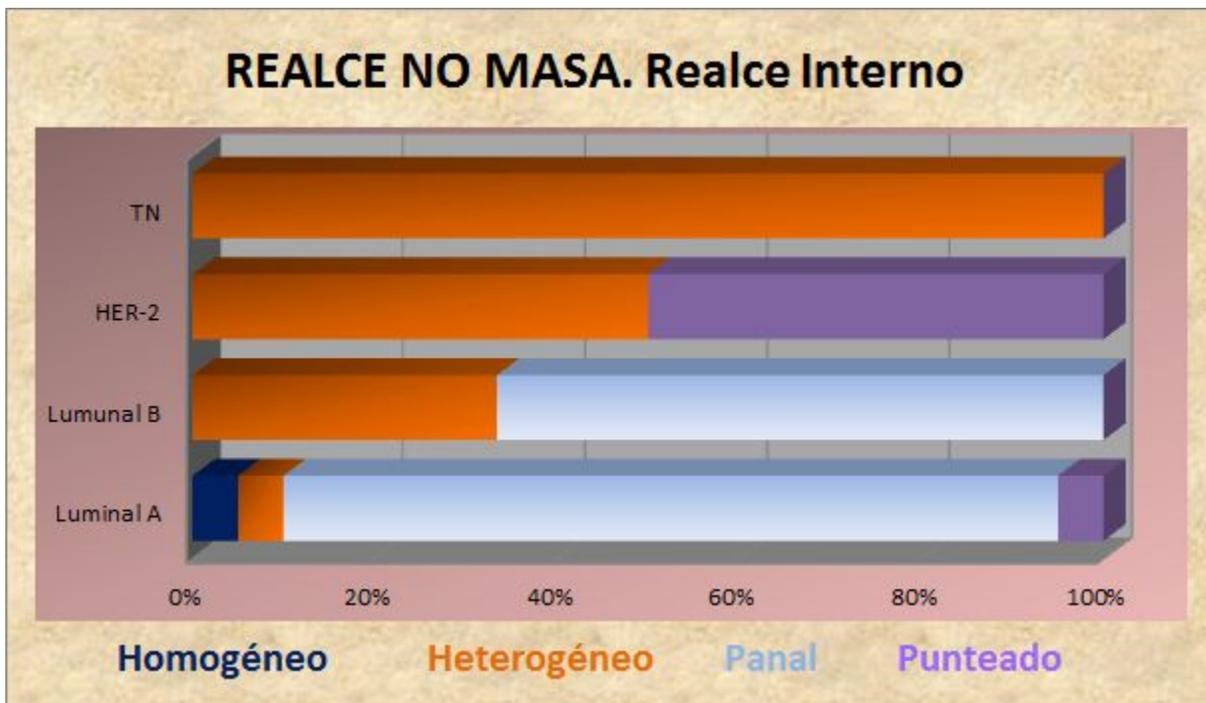


Fig. 26: Realce no masa Realce interno.

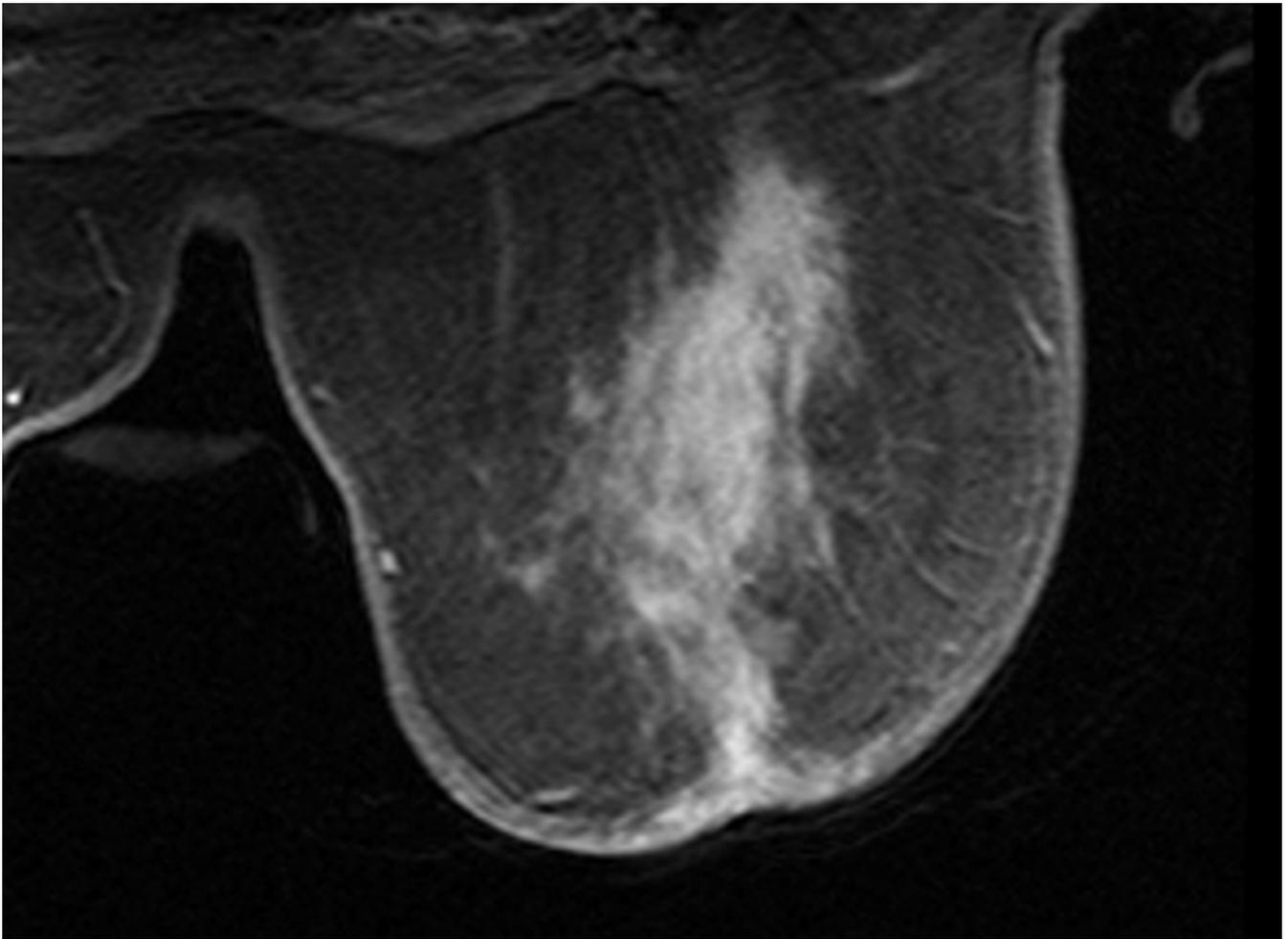


Fig. 27: CDI. Patrón Luminal A. Paciente 82 años. Realce no masa extenso, de distribución regional, con realce heterogéneo, que se acompaña de engrosamiento en la piel

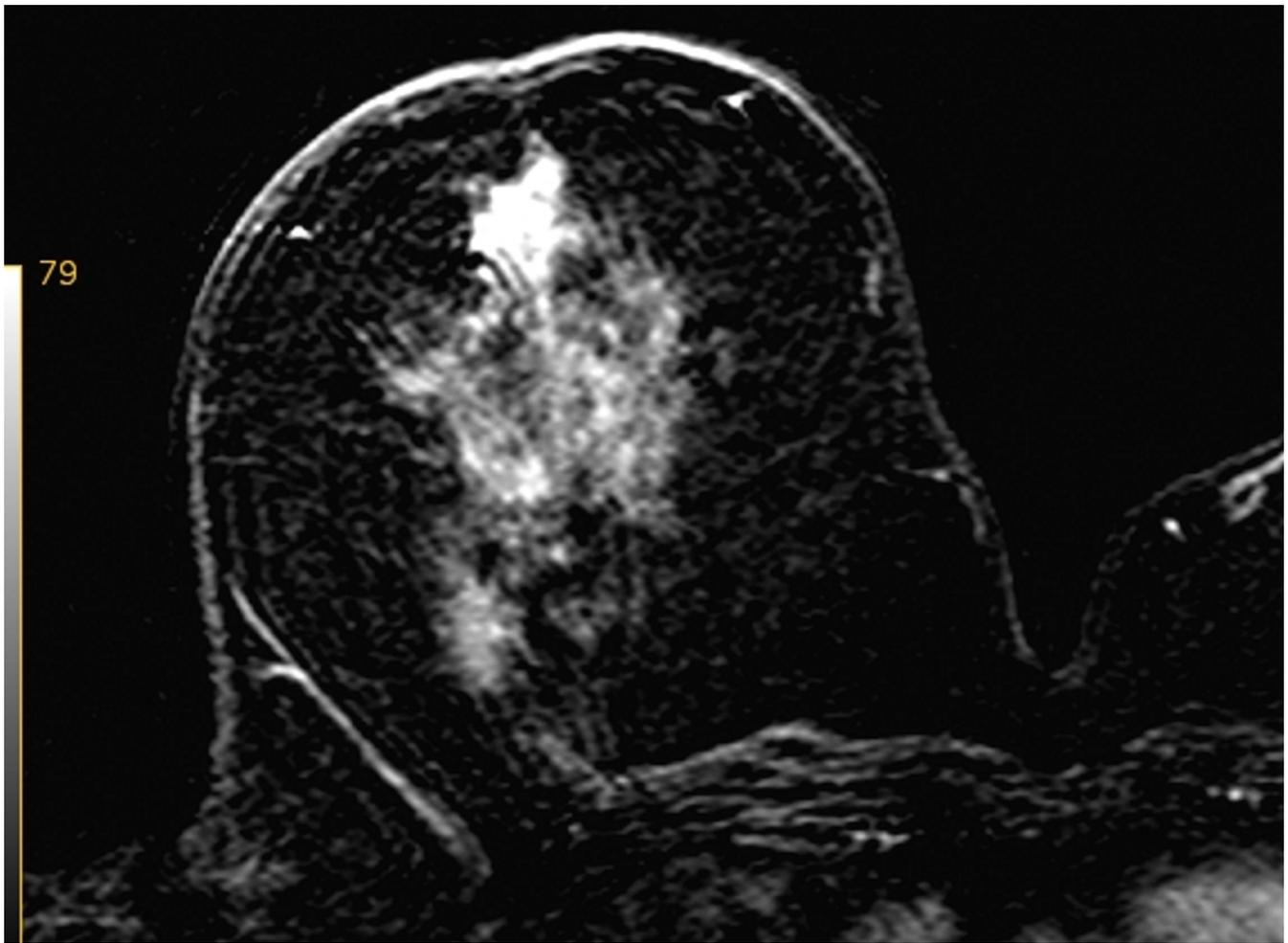


Fig. 28: Sustracción. Misma paciente que en el ejemplo anterior.

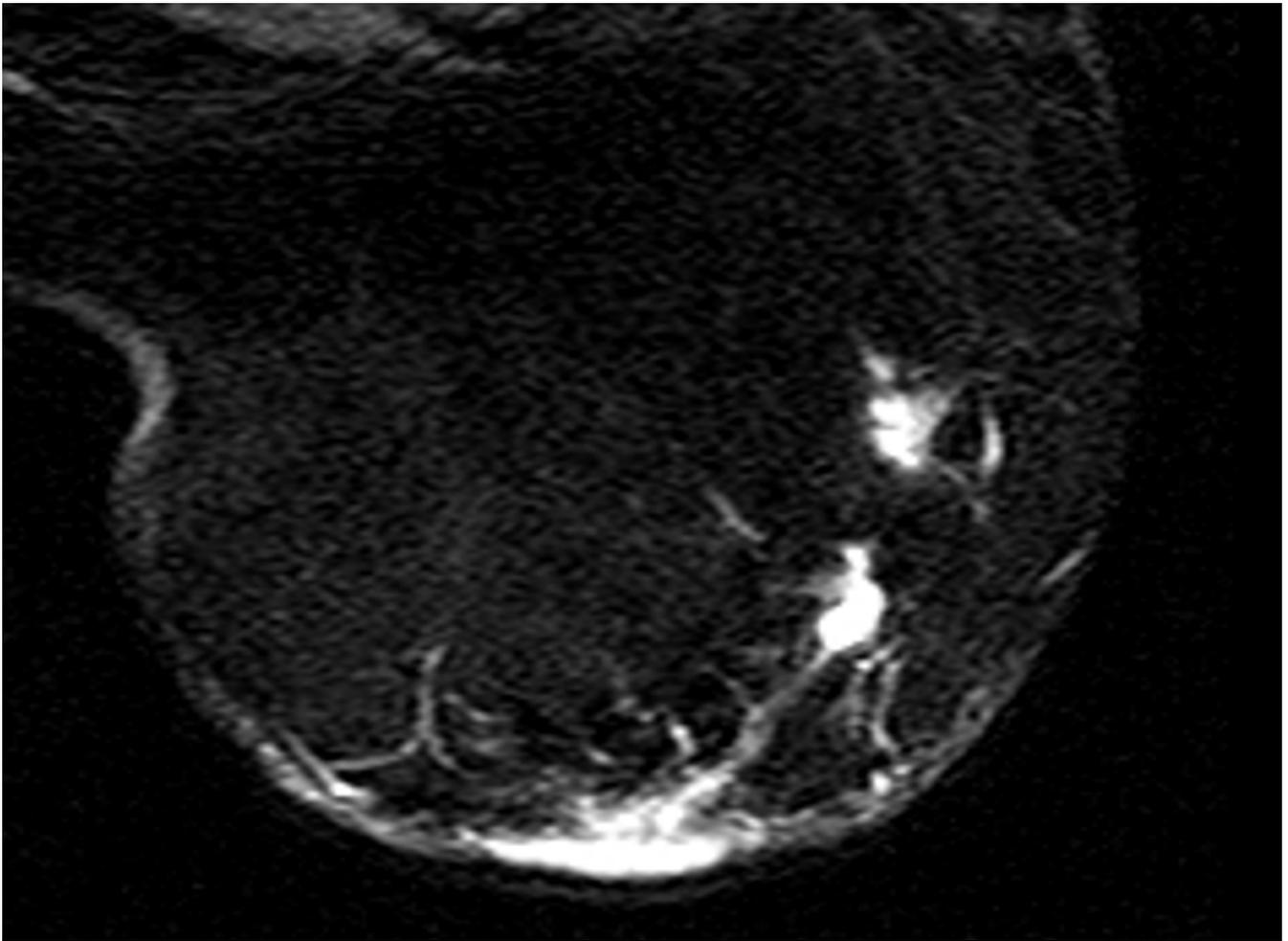


Fig. 29: CDI. Patrón HER 2. Multifocalidad. Multicentricidad. Con técnica de saturación grasa se identifican múltiples focos de realce masa, morfología redondeada y bordes no circunscritos. Afectación del complejo pezón areola.

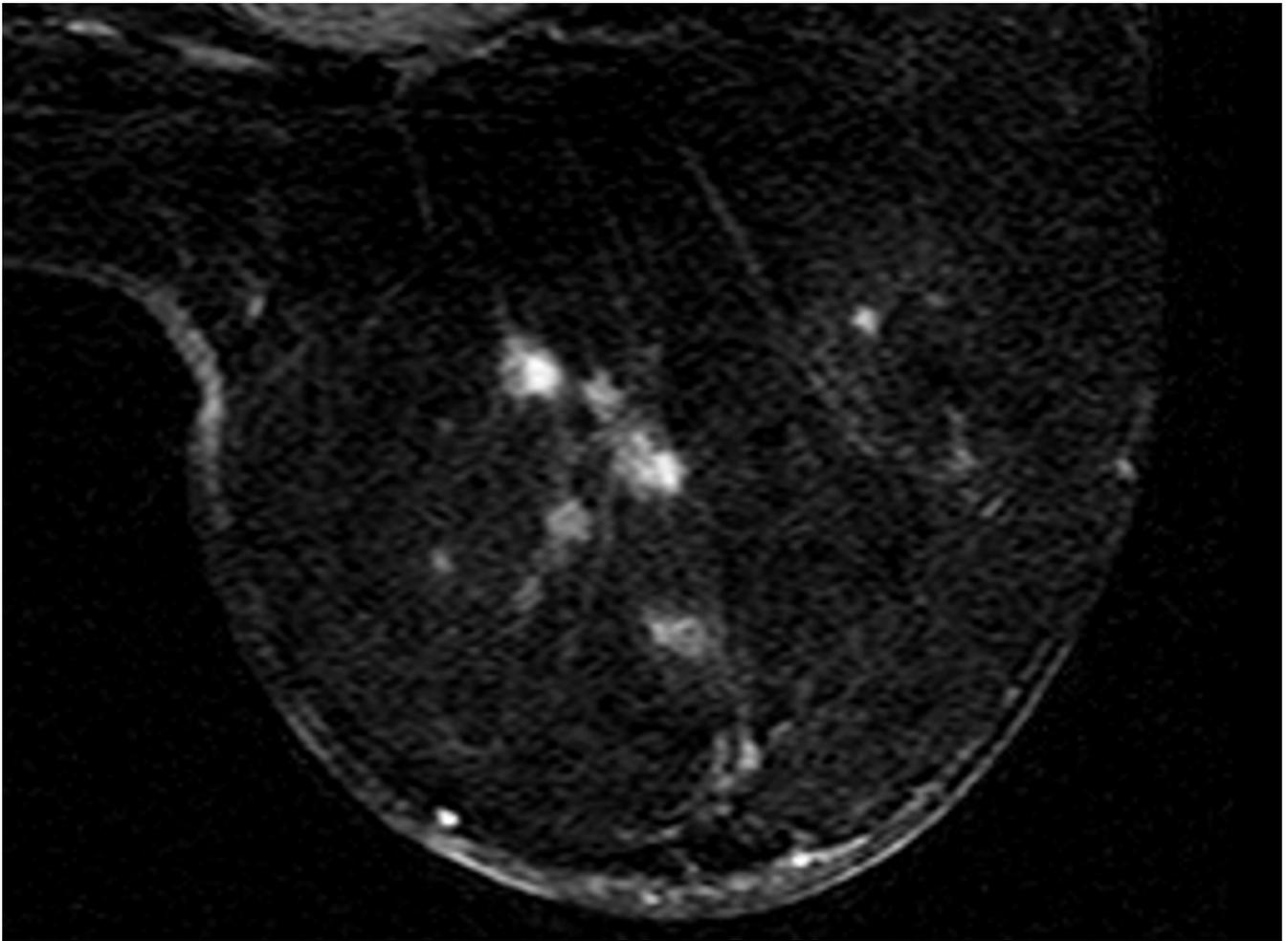


Fig. 30: Se trata del mismo paciente que el de la figura 28.

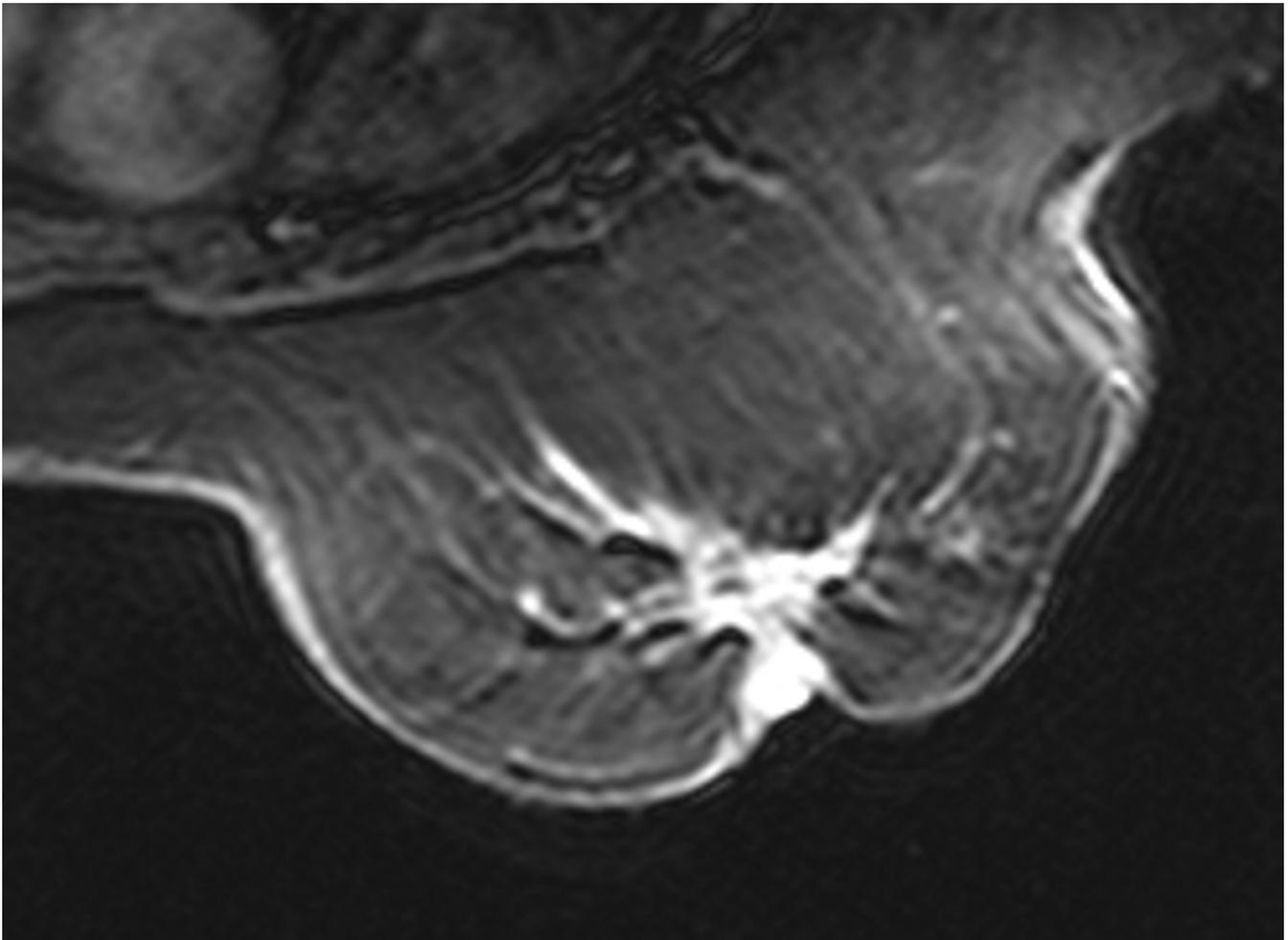


Fig. 31: CLI. Patrón TN. Paciente 77 años. Lesión retroareolar que tracciona del complejo areola- pezón.

Conclusiones

- El patrón IHQ más frecuente hallado ha sido el Luminal A, seguido del Luminal B, TN y HER2. De ellos, el que presenta con mayor frecuencia un pobre grado de diferenciación histológica (G3) es el TN.
- La mayor afectación ganglionar se identificó en los patrones Luminal B y HER 2+. La presencia de multifocalidad y/o multicentricidad en el HER 2+.
- En los cuatro tipos IHQ cuando se identifica en RM, el CM como "realce masa", la morfología redonda de bordes no circunscritos y realce heterogéneo ha sido el patrón más frecuentemente hallado. En la literatura, varios autores reseñan como algo característicos que los TN muestran bordes circunscritos y realce en anillo

Creemos, que nuestros resultados se deben, al bajo número de pacientes en nuestra serie con este tipo de patrón.

- Cuando el CM se muestra como "realce no masa" la distribución segmentaria es el patrón que más predomina en todos ellos. En el caso de los HER2 la proporción de una distribución segmentaria o regional es la misma.
- En cuanto a las curvas de captación no hemos encontrado que en ninguno de los patrones predomine la tipo III o washout.
- Suponemos que una base de pacientes más amplia nos podría ofrecer comportamientos radiológicos más específicos de cada patrón IHQ.

Bibliografía / Referencias

- Grim LJ, Johnson KS, Marcon PK, Baker JA, Soo MS. Can breast cancer molecular subtype help to select patients for preoperative MR imaging?. *Radiology* 2015; 274: 352-358.
- Extano J, García-Lallana Valbuena A, Antón Ibáñez I, Elizalde A, Pina L, García-Foncillas J, et al. Evaluación de la reproducibilidad de un protocolo de resonancia magnética dinámica para el estudio farmacocinético de los tumores de mama. *Radiologia*. 2015;57:44-9.
- Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Molecular subtypes of breast cancer: Prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34:219-33.

- Ha R, Jin B, Mango V, Friedlander L, Miloshev V, Malak S, Wynn R. Breast cancer molecular sbtype as a predictor of the utility of preoperative MRI. *AM J Roentgeno* 2015; 204: 1354-60.