

seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA 24 MAYO
27 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

Objetivos Docentes

1. Describir las repercusiones prácticas del desarrollo de la clasificación molecular del cáncer de mama, desde el punto de vista de diferentes especialistas que participan en el equipo multidisciplinar:
 - Radiólogo
 - Anatomopatólogo
 - Cirujano/ginecólogo
 - Oncólogo
2. Ofrecer al radiólogo, al mismo tiempo, una visión global del manejo actual de esta enfermedad, desde el diagnóstico hasta el tratamiento.

Revisión del tema

- A través de la experiencia se ha evidenciado que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea.
- Para tratar de diferenciar unos casos de otros, se diseñó inicialmente una clasificación histológica, que utiliza criterios anatómicos y agrupa los tumores de mama en dos grandes bloques:
 - Intraductal o in situ.
 - Infiltrante.
- Más recientemente, gracias a los avances en genómica, se ha establecido una nueva clasificación molecular [1], que clasifica el carcinoma de mama infiltrante en diversos fenotipos biológicos.
- Se basa en el perfil de expresión genética del tumor, que mide la actividad de una gran cantidad de genes que regulan funciones como el crecimiento, la diferenciación o la muerte celular.

Revisión del tema

- Aunque se han descrito más subtipos moleculares o intrínsecos de carcinoma de mama, se han incorporado cuatro a la práctica clínica [2,3].

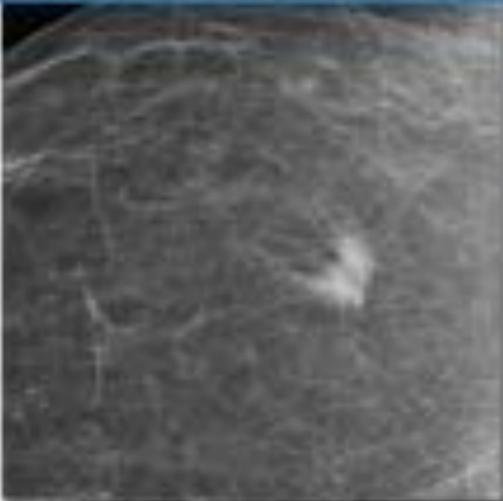
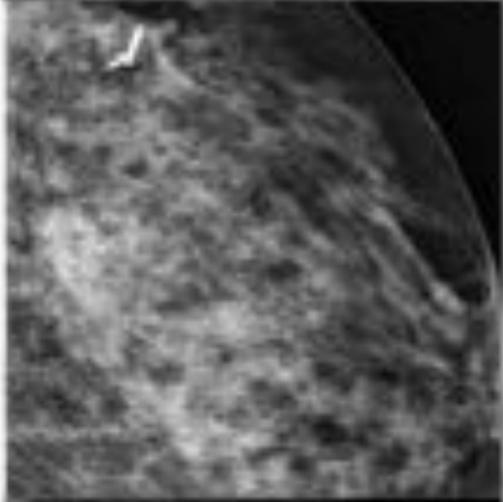
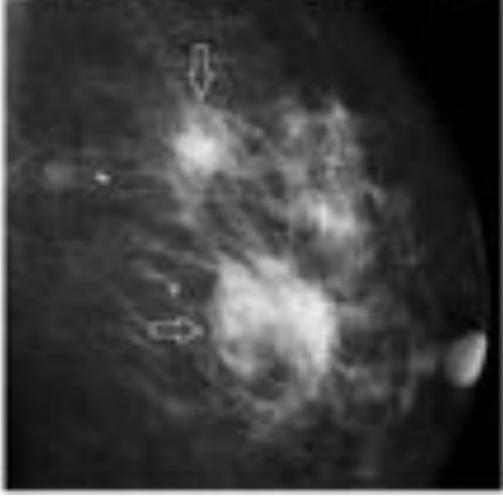
	Frecuencia	Pronóstico	Grado histológico	Metástasis	Tipo histológico
Luminal A	50-55%	Favorable	1, 2	Hueso	Tubular Mucinoso
Luminal B	10-20%	Intermedio	2, 3	Hueso	
HER2 enriquecido	15-30%	Intermedio	2, 3	Hueso Hígado Cerebro Pulmón	
Triple negativo	12-17%	Desfavorable	3	Cerebro Pulmón Ganglios	Medular Metaplásico

- En general, existen unos subtipos que se caracterizan por expresar receptores hormonales, denominados luminales, y otros que no.
- Las pruebas genómicas son el método más preciso para identificar el subtipo molecular, sin embargo, no están indicadas de rutina.

Revisión del tema

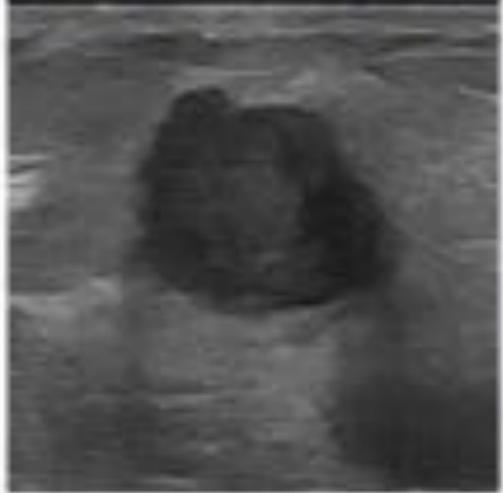
- El cáncer de mama tiene en la actualidad un enfoque multidisciplinar.
- La incorporación de la clasificación molecular ha tenido un alto impacto en la práctica clínica.
- A continuación, describimos en qué medida afecta a los siguientes especialistas en su labor diaria:
 - Radiólogo
 - Anatomopatólogo
 - Cirujano/ginecólogo
 - Oncólogo

Radiología

Subtipo intrínseco	Imagen de ejemplo	Hallazgos específicos
Luminal A/B		Ninguno
HER2 enriquecido		Ninguno
Triple negativo		Ninguno

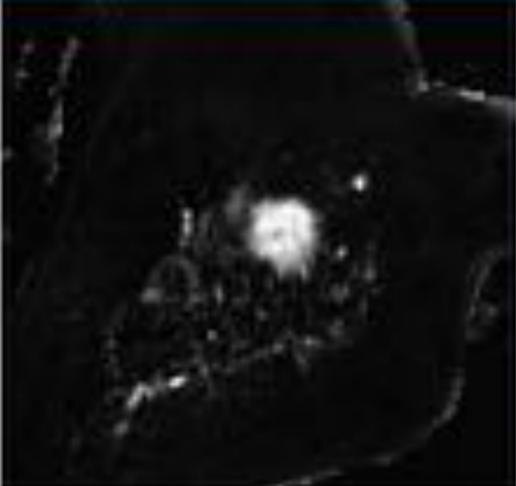
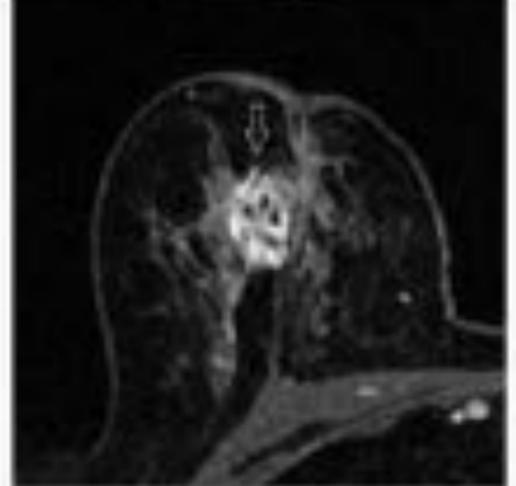
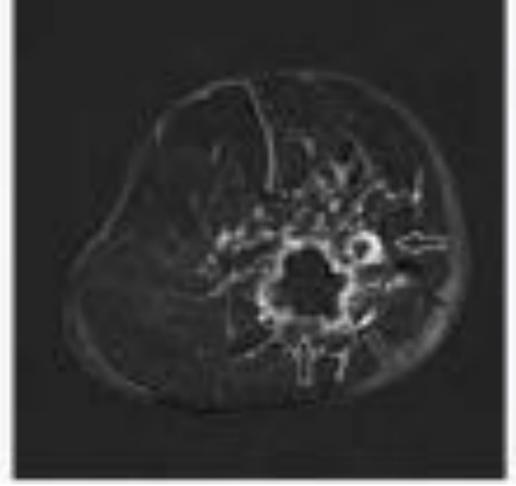
- A RECORDAR: las microcalcificaciones pleomórficas o lineales finas ramificadas, con una masa de márgenes espiculados, son típicas del HER2 positivo [4,5].

Radiología

Subtipo intrínseco	Imagen de ejemplo	Hallazgos específicos
Luminal A/B		Ninguno
HER2 enriquecido		Ninguno
Triple negativo		Ninguno

- A RECORDAR: el 15-20% de casos triple negativo presentan un aspecto inicial de benignidad (forma redondeada u ovalada, margen bien delimitado y refuerzo acústico posterior) [4,5,6].

Radiología

Subtipo intrínseco	Imagen de ejemplo	Hallazgos específicos
Luminal A/B		Ninguno
HER2 enriquecido		Ninguno
Triple negativo		Ninguno

- A RECORDAR: el triple negativo se caracteriza por hiperintensidad en T2 por necrosis intratumoral y realce en anillo (alto VPP para malignidad) [6].

Radiología

- Todas las lesiones mostradas (excepto el subtipo triple negativo en ecografía) son sospechosas de malignidad en las pruebas de imagen, y adoptan patrones diferentes.
- Sin embargo, no se han descrito rasgos específicos de ningún subtipo molecular en mamografía, ecografía ni en resonancia magnética, sino que son variables y superponibles.
- Por esa razón, el radiólogo debe sospechar que está ante un carcinoma infiltrante de mama, pero no es capaz de predecir con certeza el subtipo molecular.

Anatomía Patológica

- El papel del patólogo en este contexto es primordial.
- Es el responsable de identificar en un primer momento el subtipo molecular.
- En las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama infiltrante se recomienda el análisis de cuatro marcadores subrogados inmunohistoquímicos [7].
- Su estado en las células tumorales genera distintos patrones, que se corresponden con los subtipos intrínsecos definidos molecularmente [8].

Luminal A	Luminal B		HER2 enriquecido	Triple negativo
	HER2 -	HER2 +		
RE positivo	RE positivo	RE positivo	RE negativo	RE negativo
HER2 negativo	HER2 negativo	HER2 positivo	HER2 positivo	HER2 negativo
RP alto	RP bajo	Cualquier RP	RP negativo	RP negativo
Ki67 bajo	Ki67 alto	Cualquier Ki67	Ki67 alto	Ki67 alto

HER2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano; Ki67: valor del índice proliferativo Ki67; RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona.

Anatomía Patológica

- En el informe anatomopatológico de un carcinoma infiltrante de mama, tanto en la biopsia percutánea como en la pieza quirúrgica, se incluye de rutina la información referente al inmunofenotipo tumoral.

Descripción Microscópica:

1.- Fragmentos cilíndricos que muestran ambos una tumoración de carácter epitelial maligna e infiltrante, constituida por proliferación de células epiteliales ductales, atípicas, que han resultado Positivas para CK 19 + y E-Cadherina +, de mediano tamaño, núcleos irregulares e hipercromáticos con nucleolos prominentes y figuras mitóticas, que con un patrón de crecimiento en trabéculas anchas y cordones sólidos formando algunas estructuras ductales infiltran un estroma fibrodesmoplásico, observándose mínimos focos de componente mucinoso. No se observa componente intraductal en la muestra remitida.

Inmunofenotipo Tumoral:

- Receptores de Estrógenos: POSITIVOS, ++/+++ , en el 90% de las células tumorales.
- Receptores de Progesterona: POSITIVOS, ++/+++ , en el 90% de las células tumorales.
- Gen Inmunosupresor P53: Positividad nuclear débil y parcheada en menos del 10% de las células tumorales.
- Índice Proliferativo Ki 67: Positivo nuclear en el 60-70% de las células tumorales. Alta actividad proliferativa.
- Hercep-Test (CB11): Negativo (1+).

- Simultáneamente, es posible evaluar las anomalías del gen supresor de tumores p53 en inmunohistoquímica, cuyo valor pronóstico no está aún bien establecido.
- Por otro lado, es de utilidad biopsiar la recidiva del carcinoma en la mama, ya que no siempre el subtipo molecular coincide con el del tumor primario.

Cirugía/Ginecología

- El subtipo intrínseco no se incluye entre los criterios para seleccionar la técnica quirúrgica en la mama [9] ni en la axila [10].
- Por tanto, el perfil genético no influye directamente en la labor del especialista encargado de la cirugía.

	Cirugía conservadora	BSGC
Indicaciones	Estadio 0, I, II	Carcinoma infiltrante T1, T2 y T3, con axila negativa
		CDIS con indicación de mastectomía
Contraindicaciones	Tumor grande en mama pequeña (resultado pobre estéticamente)	Sospecha de metástasis axilares en US y PAAF positiva
	Márgenes positivos tras extirpación del tumor	Carcinoma inflamatorio
	Tumor multicéntrico o CDIS extenso	Radioterapia axilar a dosis de 50 Gy
	Localización central o afectación del pezón/piel	Carcinoma localmente avanzado (ganglios +) si no neoadyuvancia
	Contraindicación de radioterapia	
	Preferencia de mastectomía por la paciente	

Oncología

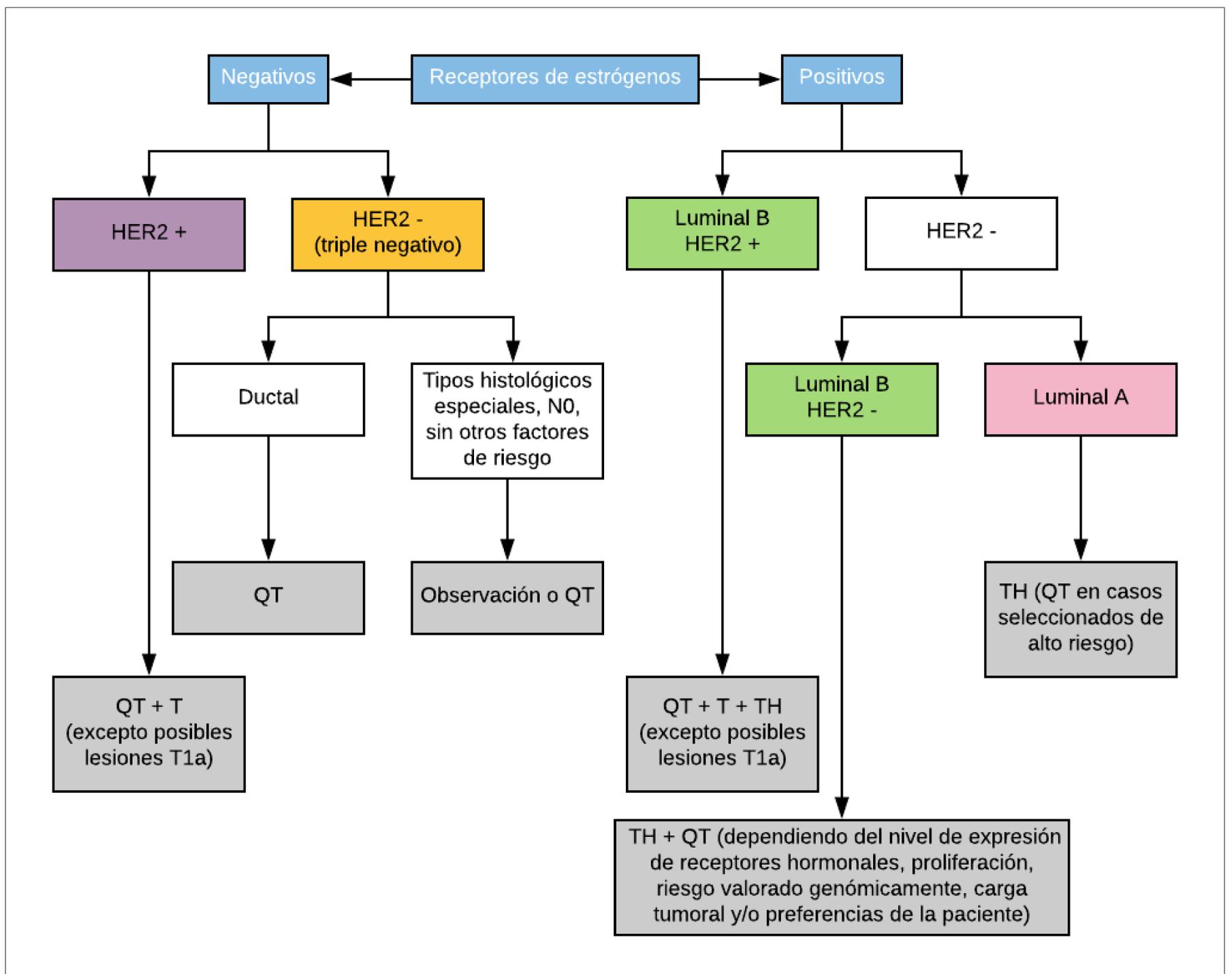
- El abordaje oncológico del carcinoma de mama está muy influenciado por la clasificación molecular.
- Los subtipos intrínsecos difieren entre sí en el pronóstico y en las dianas terapéuticas que expresan.
- El oncólogo dispone hoy en día de fármacos para actuar específicamente frente a ellas:



- Este hecho es la base para el diseño de terapias sistémicas personalizadas, que ha permitido:
 - Indicar tratamientos que se prevén beneficiosos.
 - Eliminar la toxicidad de aquellos con mayores posibilidades de ser inefectivos.
 - Aumentar la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.

Oncología

- Recomendaciones de tratamiento sistémico en el cáncer de mama en estadio precoz, según las Guías de Práctica Clínica de la ESMO [5]:



HER2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano; QT: quimioterapia; TH: terapia hormonal; T: trastuzumab.

FUENTE: adaptado del esquema original de Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:v8-30.

Oncología

- Adicionalmente, las pruebas genómicas evalúan la conveniencia de administrar o no quimioterapia adyuvante en el carcinoma de mama [7].
- En el Sistema de Salud de Castilla y León (SACYL), donde está basado nuestro trabajo, el test disponible es Prosigna[®] (PAM50), que informa de:
 - Riesgo de recidiva a distancia a 10 años.
 - Probabilidad de recidiva a distancia a 10 años.
 - Clasificación del riesgo en grupos.
 - Subtipo intrínseco de tumor.
- Los criterios de indicación no son homogéneos en todas las comunidades autónomas. En el SACYL se emplean los siguientes:

Criterios generales (deben cumplirse todos)

Cirugía completa por carcinoma infiltrante de mama

Receptor de estrógeno positivo y HER2 negativo

Tamaño tumoral: pT1 ó pT2 con tamaño <31 mm

Afectación axilar: pN0 ó pN1mi

Criterios de riesgo (deben cumplirse al menos uno y dos máximo)

Grado histológico 2

Ki67 intermedio 14-30%

Receptor de progesterona negativo/débil (<21%)

Receptor de estrógeno débil/moderado (+/++ ó <51%)

Conclusiones

1. La incorporación de la clasificación molecular del cáncer de mama ha tenido un alto impacto en la práctica clínica, aunque no influye en la misma medida en los distintos especialistas implicados en esta enfermedad.
2. No se han descrito hallazgos específicos de ningún subtipo intrínseco en las pruebas de imagen.
3. El subtipo molecular se identifica rutinariamente en inmunohistoquímica, a través del análisis de cuatro marcadores subrogados.
4. El perfil de expresión genética del tumor no influye en la selección de la técnica quirúrgica.
5. Esta clasificación es fundamental en oncología, ya que permite actuar frente a dianas terapéuticas específicas en cada paciente, lo que se traduce en una mejora significativa del pronóstico.

Referencias

1. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
2. Trop I, LeBlanc SM, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M, et al. Molecular classification of infiltrating breast cancer: toward personalized therapy. *Radiographics*. 2014;34:1178-95.
3. Bertos NR, Park M. Breast cancer-one term, many entities. *J Clin Invest*. 2011;121:3789-96.
4. Ko ES, Lee BH, Kim HA, Noh WC, Kim MS, Lee SA. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol* 2010; 20:1111-7.
5. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, et al. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology* 2008;246:367-75.
6. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:1160-6.
7. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v8-30.
8. 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;26:1533-46.
9. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR; Biedenkopf Expert Panel Members. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*. 2010;116:1184-91.
10. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol*. 2014;47:22-32.