

PROGRAMA NACIONAL DE CONSENSOS INTER-SOCIEDADES

PROGRAMA ARGENTINO DE CONSENSOS DE ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS

Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano

Consenso nacional inter-sociedades

Julio de 2016

INSTITUCIONES PARTICIPANTES:

Asociación Médica Argentina

Instituto Nacional del Cáncer

Instituto Ángel H. Roffo

Sociedad Argentina de Patología

Sociedad Argentina de Mastología

Sociedad Argentina de Radiología

Sociedad Argentina de Cancerología

Asociación Argentina de Oncología Clínica

Asociación Argentina de Ginecología Oncológica

Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, ante la iniciativa de la Sociedad Argentina de Mastología, las entidades autoras, miembros del Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas y del Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, avalan este Consenso Multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por los profesionales que se encuentran involucrados en la prevención, diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Mama.

Las Instituciones autoras se comprometen a difundir y promover el uso del contenido de este documento en todas las áreas y entidades responsables del manejo de la Salud –Institutos Nacionales, PAMI, Provinciales, Municipales, Colegios Médicos, entidades de Medicina Prepaga, Obras Sociales, Mutuales, Superintendencia de Seguros de Salud de la Nación, Hospitales de Comunidad, Hospitales Universitarios y demás entidades relacionadas– así como su aplicación por todos los especialistas del país.

ÍNDICE

Factores pronósticos clínicos y quirúrgicos	15
Factores Pronósticos Clínicos	15
Tamaño Tumoral	15
Factores Pronósticos Quirúrgicos	15
Cirugía Axilar	16
<i>Bibliografía recomendada</i>	16
Factores anátomo-patológicos	17
Tamaño Tumoral	17
Márgenes	19
Tipo Histológico	20
Grado Tumoral	21
Ganglios Linfáticos	22
Receptores de Estrógeno y Progesterona	24
Ki67	24
HER2 NEU	25
<i>Bibliografía recomendada</i>	27
Plataformas genómicas	27
Perfiles Genómicos	27
Firmas Genómicas más conocidas	28
<i>Bibliografía recomendada</i>	30
Factores predictivos vinculados al tratamiento	31
Fenotipos de Cáncer de Mama	32
Resumen	32
<i>Bibliografía recomendada</i>	32

Factores pronósticos clínicos y quirúrgicos

Factores Pronósticos Clínicos

Las causas de menor supervivencia asociadas a cáncer de mama son multifactoriales; entre ellas, debemos destacar la falta de acceso a la atención y el diagnóstico tardío.

La edad es un factor pronóstico que arroja resultados contradictorios, aunque el peor pronóstico se ve en mujeres menores de 35 años y cuando se compara con la mayor supervivencia que tienen las pacientes mayores de 65 años.

En varios trabajos se demostró que la edad joven (menor de 50 años) es un factor pronóstico independiente de recurrencia local luego de cirugía conservadora.

Dentro de los factores considerados como variable independiente, el *tamaño tumoral* es el que cobra mayor importancia.

Tamaño Tumoral

Después del estado axilar, el tamaño tumoral es uno de los factores pronósticos anatómicos más consistentes y útiles en predecir riesgo de recaída sistémica y local, fundamentalmente en pacientes con ganglios negativos. Varios estudios han evaluado la relación entre tamaño tumoral y sobrevida demostrando que la probabilidad de recurrencia se incrementa a mayor tamaño tumoral;^{1, 2, 3, 4} sin embargo, los tumores que crecen lentamente a tamaños muy grandes (>5cm) sin compromiso axilar podrían tener menos probabilidad de metastatizar debido a un curso biológico menos agresivo.

En cuanto al tamaño metastásico en los ganglios axilares, las diferentes publicaciones concluyen que las células tumorales aisladas

(CTA < 0,2 mm y/o ≤ 200 células) no están vinculadas a un mal pronóstico. Las micrometástasis (0,2 a 2 mm) en el ganglio centinela podrían obviar el vaciamiento axilar, aunque no sería concluyente esta indicación en términos de pronóstico y tratamiento.

Las macrometástasis (> 2 mm) aún siguen siendo tema de discusión en cuanto a la conducta quirúrgica axilar ulterior.

Para definir mejor la categoría de pacientes que podrían ser excluidas de tratamiento sistémico (QT) adyuvante, algunos estudios han estimado la probabilidad de recurrencia en tumores pequeños (T1a-b) con ganglios negativos. Análisis de datos del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) indican que pacientes con tumores menores a 1 cm tienen un riesgo de recaída a 20 años del 10-12%.^{5, 6} En estas pacientes con factores anatómicos favorables (tamaño < 1 cm, axila negativa), el perfil de IHC (RH/HER2) definiría el tratamiento sistémico adyuvante, siendo útiles en este contexto el uso de firmas genéticas en situaciones individualizadas.

Factores Pronósticos Quirúrgicos

En la reunión de consenso sobre el tratamiento del cáncer de mama temprano en Saint Gallen 2015,⁷ se consensuaron diferentes normas sobre el manejo en estas instancias.

El margen quirúrgico libre es la distancia que hay entre el borde del tumor y la tinta china. Es independiente de las características del tumor, de la edad y del subtipo biológico.

Se considera margen suficiente cuando el tumor no contacta con la tinta china.

Puede indicarse cirugía conservadora en los tumores multifocales si el margen de resección es amplio y es seguido de tratamiento radiante.

Cirugía Axilar

De acuerdo con los últimos trabajos diseñados para abandonar el vaciamiento axilar, los distintos estudios demuestran que es seguro prescindir de toda la exploración ante la presencia de 1 o 2 ganglios con micrometástasis en la Biopsia del Ganglio Centinela (BGC).

La investigación del ganglio centinela debe ser realizada por un cirujano que haya completado la curva de aprendizaje. Para esto, según los diferentes autores, se requieren al menos entre 20 a 30 procedimientos. Según Cox, en un estudio publicado en 1999, con 25 casos se logra un 90% de identificación y con 53, un 95%.

Para tal fin se inyectará 1 cm³ de azul patente al 1% subareolar o peritumoral, y/o se utilizarán radioisótopos que permitan identificarlo.

Morrow y col.,⁸ en un estudio randomizado prospectivo en el que se comparan las dos técnicas habituales para la identificación del ganglio centinela, no encontraron diferencias entre ambos métodos en cuanto al porcenta-

je de identificación, valor predictivo y tiempo en la identificación.

La presencia de micrometástasis puede relacionarse con ganglios no centinelas positivos en un 15% y la de Células Tumorales Aisladas (CTA) en menos del 10%, aunque estos hallazgos no parecerían influir en la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).

Se diseñaron estudios para comparar los resultados con BGC positivos tratados con linfanelectomía con un grupo que no recibió tratamiento adicional en la axila.^{10, 11, 12}

El objetivo principal fue comparar SLE y también las tasas de recurrencia axilar y de complicaciones de la cirugía. Algunos grupos de expertos, en pacientes seleccionadas,⁷ concluyeron que, en presencia de 1 o 2 ganglios centinelas comprometidos con micro o macrometástasis, podría abandonarse la disección axilar si se irradia con campos tangenciales la región inferior de la axila. Sin embargo, el vaciamiento axilar sigue siendo el estándar ante la presencia de macrometástasis.

Bibliografía recomendada

1. Carter CL *et al.* Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
2. Fisher B *et al.* Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24: 1071-1080.
3. Nemoto T *et al.* Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980; 45: 2917-2924.
4. Koscielny S *et al.* Breast Cancer: relationship between the size of primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709-715.
5. Rosen P *et al.* Pathological prognostic factors in Stage I (T1N0M0) and Stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with medial follow-up of 18 years. *JCO* 1989; 1239-1251.
6. Fisher B *et al.* Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *JNCI* 2001; 93: 112-120.
7. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer, 2015. A. S. Coates, E. P. Winer, A. Goldhirsch, R. D. Gelber, M. Gnant, M. Piccart-Gebhart, B. Thürlimann, H.-J. Senn and Panel members.

8. Morrow M, Rademaker AN, Bethke KP *et al.* Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques surgery. *Surgery* 1999; 126: 714-22.
9. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV *et al.* Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2011, February; 305 (68): 569-575.
10. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G *et al.* IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *Lancet Oncol* 2013, April; 14 (4): 297-305.
11. Giuliano AE, Mc Call, Beitsch P *et al.* Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010; 252 (3): 426-432.
12. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G *et al.* Sentinel Node Identification Rate and Nodal Involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1854-1861.

Factores anátomo-patológicos

Tamaño Tumoral

El tamaño de un carcinoma invasor es un factor pronóstico importante. La frecuencia de metástasis ganglionares en pacientes con tumores menores de 1 cm es del 10 al 20%, y los pacientes con ganglios negativos y tumores menores de 1 cm tienen una tasa de Supervivencia Libre de Enfermedad a 10 años del 90%.

Es necesario realizar una estimación precisa del tamaño tumoral para la correcta estratificación de los pacientes, particularmente desde que la mamografía de *screening* ha resultado en un incremento de la proporción de tumores pT1.

El tumor se debe medir en sus tres dimensiones y, de no ser posible, se consignará la mayor dimensión. El tamaño medido macroscópicamente debe ser verificado por el examen microscópico; si hubiera discrepancia entre ambas medidas, se debe considerar la medida microscópica del componente inva-

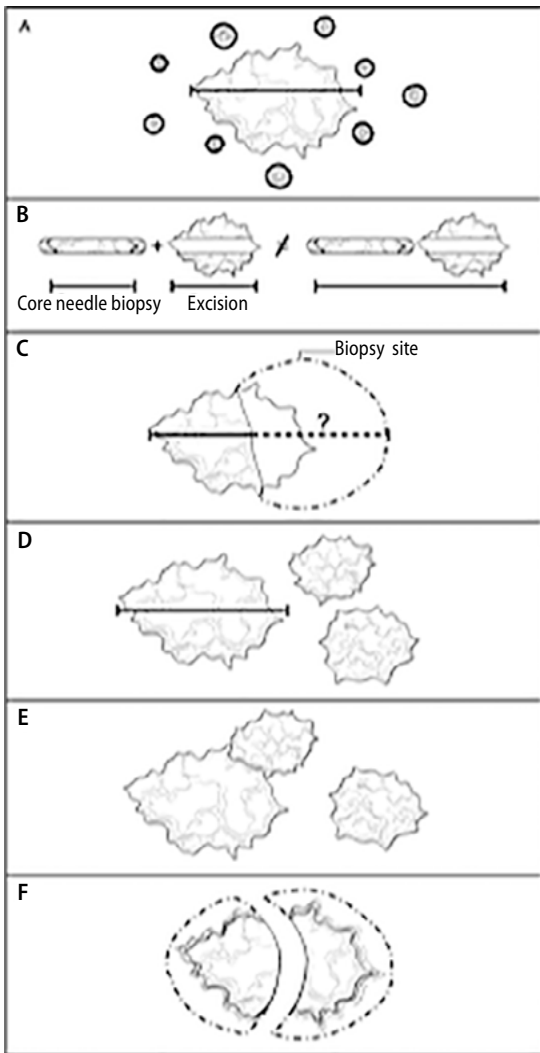
sor. En los tumores con componente invasor e *in situ*, solo se debe considerar el tamaño del área invasora a los fines de estadificación.

Se considera Microinvasión (Carcinoma Microinvasor) a aquella invasión del estroma de hasta 1 mm (0,1 cm).

En los tumores subcentimétricos, adquiere mayor importancia la evaluación conjunta de los datos imagenológicos, macroscópicos e histológicos. El tamaño definitivo no es siempre el observado en la pieza quirúrgica, especialmente en los casos con punción previa en los cuales se debe considerar la mayor dimensión del carcinoma en ambos especímenes así como el tamaño estimado por imágenes antes de la biopsia por punción. Si el tamaño debiera ser evaluado en el material de biopsia por punción percutánea, se debe medir el diámetro mayor observado en los cilindros.

En caso de que el paciente presente más de un nódulo, se consignarán todos los tamaños, pero el de mayor tamaño será el que brinde el valor pronóstico.

Figura 1. Determinando el tamaño de un carcinoma invasor



A: Carcinoma invasor con Carcinoma Ductal in Situ (CDIS) a su alrededor (circundante). El tamaño solo incluye el área de carcinoma invasor y no incluye las adyacencias del CDIS. El tamaño debe ser medido en lo cercano a 1 mm.

B: Carcinoma invasor pequeño con biopsia “core” previa. El tamaño del carcinoma en la “core” no debe ser adicionado al tamaño del carcinoma en la pieza excisional, ya que así se sobreestima el verdadero tamaño. El mejor tamaño para la clasificación debe ser tomado considerando el tamaño mayor del carcinoma en ambos especímenes así como la medida por imágenes antes de la biopsia por “core”.

C: Carcinomas invasores pequeños con cambios adyacentes por la biopsia. En algunos especímenes excisionales, un pequeño carcinoma puede estar presente en una relativamente mayor zona de fibrosis. El tamaño no se puede determinar con exactitud; por lo tanto, se debe considerar el tamaño en la biopsia “core”, en la resección y por imágenes, para definir el mejor tamaño para su clasificación.

D: Carcinomas múltiples invasores. Si están presentes múltiples carcinomas invasores, para clasificar el “T” se utiliza el tamaño del carcinoma invasor mayor. El sufijo “M” se emplea para indicar que hay múltiples carcinomas invasores.

E: Carcinomas múltiples invasores muy cercanos. Puede ser dificultoso distinguir tumores múltiples adyacentes de un carcinoma invasor de mayor tamaño. Un examen cuidadoso del espécimen con la obtención de tejido entre las lesiones macroscópicamente es esencial. La correlación entre los hallazgos imagenológicos puede ayudar.

Generalmente, para la clasificación del “T” se utiliza la confirmación microscópica del tamaño del tumor de mayor tamaño identificado macroscópicamente.

F: Carcinoma invasor transeccionado. Si el carcinoma invasor fue transeccionado y está presente en más de un fragmento de tejido, el tamaño de cada fragmento no debe ser sumado porque se puede sobreestimar el verdadero tamaño. En muchos casos, la correlación con el tamaño en las imágenes mamarias puede ser de ayuda para realizar una buena medición. En otros casos, el patólogo puede necesitar utilizar su modificación en la asignación de la categoría “T” del AJCC.

De acuerdo con la última edición del AJCC/UICC TNM, que es la 7^{ma} edición del año 2009, el tamaño tumoral patológico se expresa como pT:

Tumor primario: (carcinoma invasor) (pT)

pTx: El carcinoma primario no puede ser determinado.

pT0: No hay evidencia de tumor primario.

pTis: Carcinoma Ductal *in Situ* (CDIS).

pTis: Carcinoma Lobulillar *in Situ* (CLIS).

pTis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón no asociada con carcinoma invasor y/o Carcinoma *In Situ* (CDIS y/o CLIS) en el parénquima mamario adyacente.

pT1: Tumor < 0 = a 20 mm en su mayor dimensión.

pT1 mi: Tumor < 0 = a 1 mm en su mayor dimensión (microinvasión).

pT1a: Tumor > de 1 mm pero < 0 = a 5 mm en su mayor dimensión.

pT1b: Tumor > de 5 mm pero < 0 = a 10 mm en su mayor dimensión.

pT1c: Tumor > de 10 mm pero < 0 = a 20 mm en su mayor dimensión.

pT2: Tumor > de 20 mm pero < 0 = a 50 mm en su mayor dimensión.

pT3: Tumor > de 50 mm en su mayor dimensión.

pT4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos). *Nota:* La sola invasión de la dermis no se debe clasificar como pT4. La invasión directa de la dermis o de la epidermis por el carcinoma, sin ulceración, no cambia el T.

pT4a: Extensión a pared torácica: no incluye solo adherencia/invasión del músculo pectoral.

pT4b: Ulceración de la piel y/o nódulos satélites ipsilaterales no contiguos con el carcinoma invasor y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel la cual no reúne los criterios para carcinoma inflamatorio.

Márgenes

El estado de los márgenes constituye un factor predictivo de recurrencia local luego del tratamiento conservador.

Se ha demostrado que la tasa más alta de recurrencias locales se evidencia en pacientes con márgenes extensamente comprometidos (27%). En los márgenes focalmente comprometidos, el índice de recurrencia local es del 14%.

La evaluación de los márgenes es “imperfecta”, pero es clínicamente útil para guiar la extensión de la cirugía conservadora y para estimar el riesgo de recurrencia local.

Para la evaluación de los márgenes, es necesario recibir la pieza orientada. Todos los márgenes identificables deberían ser evaluados macro y microscópicamente. Se debe consignar la distancia del foco más cercano de carcinoma al plano de sección quirúrgica, expresada en milímetros o centímetros. Esta información, considerada en correlación con los datos imagenológicos y quirúrgicos, define la conducta a seguir. En el caso de que el margen estuviera comprometido, mencionar si lo está en forma focal o difusa.

En la actualidad, un margen positivo requiere tinta china sobre el tumor.

Margen comprometido:....

Especificar margen:...

Anterior (superficial)

Posterior (profundo)

Superior

Inferior

Medial (Interno)

Lateral (Externo)

Resulta útil informar la extensión del compromiso del margen:

Focal: un área < de 4 mm.

Mínimo/Moderado: dos o más focos de carcinoma en el margen.

Extenso: carcinoma presente en el margen en una extensión > a los 5 mm.

Márgenes no comprometidos:

Distancia del margen más cercano: ... mm.

Especificar margen:...

Anterior (superficial)

Posterior (profundo)

Superior

Inferior

Medial (Interno)

Lateral (Externo)

Nota: Un margen positivo es aquel en el cual se observa tinta china sobre el carcinoma (la distancia es 0 mm). Si el margen no es positivo, se debe aclarar la distancia, que puede ser una medida específica (Ej: 8 mm) o expresarse como > o < de una medida (Ej: < de 1 mm).

En caso de observarse CDIS, se debe informar, además, el estado de los márgenes en lo que se refiere a este componente.

Tipo Histológico

El tipo histológico de un carcinoma de mama puede tener valor pronóstico. Clásicamente, se consideraron tumores de buen pronóstico al carcinoma tubular, el mucinoso puro y el cribiforme, y de mal pronóstico a los carcinomas metaplásicos y al micropapilar.

Actualmente, son ejemplo del valor pronóstico del tipo histológico los carcinomas adenideo-quístico y secretorio, debido a que, a pesar de tratarse de tumores Triple Negativos, presentan una evolución favorable.

Los carcinomas deben ser clasificados de acuerdo con su morfología evaluada con técnica de rutina (Hematoxilina-Eosina). Se sugiere utilizar la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente (2012):

Clasificación de los Carcinomas Invasores de Mama-Organización Mundial de la Salud (OMS) 2012 (modificada):

Carcinoma microinvasor

Carcinoma ductal invasor (NOS: "Not Otherwise Specified")

- Carcinoma pleomórfico
- Carcinoma con células gigantes de tipo osteoclastos
- Carcinoma con caracteres coriocarcinomatosos
- Carcinoma con caracteres melanóticos

Carcinoma lobulillar invasor

- Carcinoma lobulillar clásico

Carcinoma tubular

Carcinoma cribiforme invasor

Carcinoma medular

Carcinomas mucinosos y otros carcinomas con abundante mucina

- Carcinoma mucinoso
- Cistoadenocarcinoma y Carcinoma mucinoso con células columnares
- Carcinoma con células en "anillo de sello"

Tumores neuroendócrinos

- Carcinoma neuroendócrino sólido
- Tumor carcinoide atípico
- Carcinoma de células pequeñas / "oat cell"
- Carcinoma neuroendócrino de células grandes

Carcinoma papilar invasor

Carcinoma micropapilar invasor

Carcinoma apócrino

Carcinomas metaplásicos

- Carcinomas metaplásicos epiteliales puros
- Carcinoma de células escamosas
- Adenocarcinoma con metaplasia de células fusiformes
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinomas metaplásicos mixtos epitelial/mesenquimático

Carcinoma rico en lípidos

Carcinoma secretorio

Carcinoma oncocítico

Carcinoma adenoideo-quístico

Carcinoma de células acinares

Carcinoma de células claras ricas en glucógeno

Carcinoma sebáceo

Carcinoma inflamatorio: definido clínicamente como eritema y edema que comprometen por lo menos un tercio de la mama. Las características clínicas del carcinoma inflamatorio deben estar presentes para clasificar un carcinoma como T4d.

Grado Tumoral

La graduación de un carcinoma de mama es una estimación de su diferenciación.

Se ha demostrado una significativa asociación entre el grado histológico (tumoral) y la sobrevida del paciente.

El alto grado tumoral es considerado factor de riesgo de recurrencia local, principalmente luego de mastectomía, según demuestran los trabajos daneses (Danish 82b y 82c).

Se deben graduar todos los carcinomas invasores en forma rutinaria y deben constar en el Score Histológico de Nottingham, que corresponde al sistema de graduación de Scarff-Bloom-Richardson, modificado por Elston y Ellis.

Este score evalúa: la formación de túmulos, el pleomorfismo nuclear y el conteo mitótico. Cada variable le da al score 1, 2 o 3, y con la suma de los mismos se obtiene el grado.

Grado Histológico: Score Histológico de Nottingham Diferenciación Glandular (Acinar)/Tubular

Score 1: > 75% de área tumoral con formación de estructuras glandulares/tubulares.

Score 2: 10% a 75% de área tumoral con formación de estructuras glandulares/tubulares.

Score 3: < 10% de área tumoral con formación de estructuras glandulares/tubulares.

Solo microinvasión presente (no se gradúa).

Pleomorfismo Nuclear

Score 1: Núcleos pequeños con discreto aumento de tamaño en comparación con las células epiteliales ductales normales, bordes regulares, cromatina uniforme, discreta variación en tamaño.

Score 2: Células más grandes que las normales con núcleos vesiculosos, nucléolos evidentes y moderada variabilidad en forma y tamaño.

Score 3: Núcleos vesiculosos, con nucléolos prominentes, que exhiben marcada variación en tamaño y forma, ocasionalmente muy grandes y con formas bizarras.

Solo microinvasión presente (no se gradúa).

Índice Mitótico

Score 1 (≤ 3 mitosis por mm^2).

Score 2 (4-7 mitosis por mm^2).

Score 3 (≥ 8 mitosis por mm^2).

Solo microinvasión presente (no se gradúa).

Sin carcinoma residual luego de terapia neoadyuvante no se puede determinar el score.

+ Número de mitosis por 10 campos de gran aumento: ___

+ Diámetro del campo microscópico: ___ mm

Grado Total o Global

Grado 1: scores 3, 4, o 5.

Grado 2: scores 6 o 7.

Grado 3: scores 8 o 9.

Solo microinvasión presente (no se gradúa).

Nota: El grado corresponde al área invasora de mayor extensión. Si hay focos más pequeños de diferente grado, esta información debe ser incluida como "Hallazgos Patológicos Adicionales".

Ganglios Linfáticos

El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico independiente más importante para la mayoría de los carcinomas de mama.

La presencia de ganglios positivos correlaciona con el tamaño tumoral.

La Sobrevida Libre de Enfermedad y la Sobrevida Global disminuyen con cada ganglio metastásico.

El número de ganglios positivos en relación con el número de ganglios extirpados provee información pronóstica que puede modificar conducta.

La positividad de los ganglios es un marcador de riesgo de recurrencia local y diseminación a distancia, así como la extirpación quirúrgica de los ganglios comprometidos parecería no tener efecto en la sobrevida.

Las metástasis se clasifican según su tamaño en (TNM-AJCC):

- **Macrometástasis:** son aquellas metástasis > 2mm y se estadifican como pN1. Estas metástasis han demostrado valor pronóstico en múltiples estudios.
- **Micrometástasis:** son aquellas metástasis que miden entre 0,2 y 2 mm o están constituidas por hasta 200 células y corresponden a la categoría de pN1mic.
- **Células Tumorales Aisladas (CTA):** son aquellos compromisos ganglionares que tienen un tamaño ≤ 0,2 mm o están constituidos por ≤ 200 células; las CTA son generalmente detectadas por IHQ y se consignan como pNo(i+).

Estos compromisos ganglionares menores que macrometástasis (Micrometástasis y Células Tumorales Aisladas), también llamados “compromiso ganglionar de bajo volumen”, tienen significado estadístico, pero su impacto en el pronóstico es < del 3% a 5 y 10 años, cuando se compara con las pacientes con axila negativa.

Para determinar el número de ganglios comprometidos y el tamaño de las metástasis, en el estudio anatomopatológico se deben diseccionar todos los ganglios recibidos; los mismos deben ser cortados en rodajas de 2 mm de espesor, con inclusión total de estas rodajas en parafina y estudio de un corte representativo de cada taco con coloración con H-E.

Se considera de poco valor realizar niveles histológicos adicionales e IHQ, que podrían detectar algunos otros pequeños focos metastásicos, especialmente correspondientes a micrometástasis y CTA –aunque no todos–. El uso de la IHQ es de utilidad para detectar metástasis de mayor volumen difíciles de diagnosticar con técnica de rutina, como podrían ser las de un carcinoma lobulillar.

En el contexto de la quimioterapia neoadyuvante, las pequeñas metástasis reflejan una respuesta incompleta a la terapia sistémica y su presencia tiene el mismo valor pronóstico que el de las metástasis de mayor tamaño. La respuesta patológica completa en ganglios metastásicos es de mayor valor pronóstico que en el tumor primario; es por esta razón que es conveniente diagnosticar la metástasis ganglionar por punción, ya sea con aguja fina o biopsia de tipo “core”, antes del tratamiento quimioterápico. Luego del tratamiento neoadyuvante, es posible realizar Biopsia del Ganglio Centinela, teniendo en cuenta que la tasa de falsos negativos es más alta.

En la práctica actual, hay una amplia variación en la metodología de trabajo con respecto al procesamiento de los ganglios linfáticos, especialmente del/de los ganglio/s centinela, con la realización de un mayor número de niveles histológicos y el empleo de IHQ.

El Colegio Americano de Patólogos (CAP) contempla estas situaciones en el siguiente listado:

Total de número de ganglios examinados: (centinela y no centinela): _____

Número de ganglios centinelas examinados: _____

Ganglio linfáticos involucrados (requerido solamente si 1 o más ganglios linfáticos tienen células tumorales identificadas:

Número de ganglios linfáticos con macrometástasis (> 2 mm): _____

Número de ganglios linfáticos con micrometástasis (> 0,2 mm a 2 mm y / o > 200 células): _____

Número de ganglios linfáticos con células tumorales aisladas (\leq 0.2 mm y/o \leq 200 células): _____

Tamaño de la metástasis de mayor tamaño: _____

Reportar el número de ganglios linfáticos con células tumorales aisladas es requerido solamente en ausencia de macro o micrometástasis en otros ganglios linfáticos.

Nota: El ganglio linfático centinela es usualmente el primer ganglio involucrado. En la situación inusual en la cual el ganglio centinela no está involucrado por metástasis carcinomatosa pero el no centinela está involucrado, esta información debe ser incluida en una nota separada.

Extensión extranodal:

___ presente.

___ no identificada.

___ no puede ser determinada.

Método de evaluación del ganglio linfático centinela (seleccione el correspondiente)

___ Hematoxilina-eosina (HE) 1 nivel.

___ HE, múltiples niveles.

___ Inmunohistoquímica.

___ No se realizó resección del ganglio centinela.

___ Otro (especifique): _____

De acuerdo con la última edición de AJCC/UICC TNM, que es la 7^{ma} edición del año 2009, el estado patológico de los ganglios linfáticos axilares se expresa como pN:

Ganglios linfáticos regionales (pN)

___ (GC): evaluado solo el o los ganglios centinelas. Si hay más de 6 ganglios no utilizar GC.

___ pNX: los ganglios linfáticos no pueden ser reportados (por haber sido resecados previamente o no haber sido resecados en esta cirugía).

___ pNO: no se identifican metástasis en ganglios linfáticos regionales.

___ pNO (i-): no se identifican metástasis en ganglios linfáticos regionales, negativo con IHQ.

___ pNO (i+): células malignas en ganglio linfático regional no mayor de 0,2 mm y no más de 200 células (detectadas con H-E o IHQ –incluyendo las ITC–).

___ pNO (mol-): no se identifican metástasis en ganglios linfáticos regionales; negativo para hallazgos moleculares (RT-PCR).

___ pNO (mol+): hallazgos moleculares positivos (RT-PCR) pero metástasis no detectadas por histología ni IHQ.

___ pN1mi: micrometástasis (mayor de 0,2 mm y/o más de 200 células, pero no mayor a 2,0 mm).

___ pN1a: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos 1 mayor a 2,0 mm.

___ pN2a: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos 1 mayor a 2,0 mm).

___ pN3a: metástasis en 10 o más ganglios axilares (por lo menos 1 mayor a 2,0 mm).

Los ganglios que contienen solo células tumorales aisladas (CTA) se excluyen del conteo total de ganglios positivos.

En la séptima edición de AJCC/UICC TNM, que es la 7^{ma} edición del año 2009, las metástasis a distancia se expresan como pM:

Metástasis a distancia (pM) (requerida solo si está confirmada anatomopatológicamente)

___pM1: metástasis a distancia detectadas histológicamente mayor a 0,2 mm.

Nota: La nomenclatura Mx fue eliminada de la AJCC/ UICC TNM.

Receptores de Estrógeno y Progesterona

La determinación de Receptores Hormonales en cáncer de mama tiene valor predictivo y pronóstico, fundamentalmente los Receptores de Estrógeno presentan valor predictivo en la terapia antiestrogénica y los Receptores de Progesterona tienen valor pronóstico.

Aproximadamente el 80% de los cánceres invasores son positivos para Receptores de Estrógeno, y entre un 65 a 70% son positivos para Receptores de Progesterona.

Su determinación se realiza a través de técnicas de inmunohistoquímica estandarizadas, y debe hacerse en laboratorios validados con experiencia en esta disciplina y sujetos a controles de calidad internos y externos.

Se realizan en todos los cánceres invasores: primarios, recaídos y metastásicos y en Carcinoma in Situ.

Pueden realizarse en cualquier tipo de muestra: punciones, biopsias y piezas quirúrgicas. Si bien no es el material ideal, excepcionalmente pueden hacerse en citologías.

Entre los factores de los cuales depende la eficiencia de la determinación se encuentran: la fijación del tejido (entre 6 y 72 horas); el procesamiento (líquidos de buena calidad); la elección del anticuerpo y el sistema de detección (manual o automático, ambos estandarizados); y la interpretación al microscopio (experiencia del patólogo).

En cuanto a la fijación del tejido, las guías internacionales recomiendan informar el horario de extracción de la muestra y el horario de

comienzo de la fijación en formol, que deberá ser informado al patólogo por el operador imagenólogo en el caso de punciones y por el cirujano en caso de piezas quirúrgicas. Esta recomendación se debe a que la muestra no puede estar sin fijar por más de 45 minutos luego de la extracción (tiempo de isquemia fría).

De acuerdo con las guías de recomendación ASCO/CAP de 2010, se consideran POSITIVOS aquellos tumores con el 1% o más del 1% de células tumorales marcadas, y NEGATIVOS aquellos con menos del 1%.

Puede haber resultados equívocos o no interpretables (baja representatividad tumoral; alteraciones de fijación o defectos tisulares post descalcificación en metástasis óseas; artefactos tisulares como atricción; ausencia de correlación con el tipo histológico –como, por ejemplo, negatividad en caso de tumores de bajo grado–; etc).

En el informe A-P deben figurar el % de células marcadas y la intensidad de la coloración. Pueden usarse scores siempre y cuando sean interpretables y validados clínicamente (por ej., Score de Allred).

Ki67

La proliferación celular siempre ha tenido un papel en la clasificación tumoral y, por lo tanto, es parte de los factores pronósticos y predictivos. Está incluida dentro del grado histológico tumoral, al tomar en cuenta las mitosis del tumor. El Ki67 es una proteína que ha demostrado tener un papel importante en la regulación del ciclo celular: está ausente en las células sin replicación y alcanza niveles máximos de expresión durante la mitosis. El gen de Ki67 está ubicado en el brazo largo del cromosoma humano número 10. Además, es una de las características fenotípicas que diferencian los subtipos genéticos del cáncer de

mama. La determinación del Ki67 se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica.

Actualmente, el uso de Ki67 como factor pronóstico o predictivo es controvertido. Esto se debe, principalmente, a una falta de consenso sobre los puntos de corte para la evaluación del Ki67 ya que se basa en un método que genera mucha variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores. No se ha determinado aún la definición de baja y alta expresión y cuál es la mejor metodología para la óptima evaluación (sector del tumor a evaluar, puntos calientes, tipo de anticuerpos, clones etc.). Sin embargo, diversos estudios han reconocido su valor como factor predictivo, demostrando su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante; además, altos niveles de Ki67 predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia. En cuanto a su papel como factor pronóstico, altos niveles de expresión se asocian a mayor probabilidad de recaída en cáncer en estadios tempranos, independientemente de la afectación axilar.

Los subtipos genéticos del cáncer de mama pueden clasificar mejor el tipo de enfermedad, y la mayoría de los estudios actuales buscan relacionar fenotípicamente estos subtipos con los factores clásicos utilizados en el cáncer de mama. La intención es tener mayor precisión en el pronóstico de la enfermedad y predecir el comportamiento frente a los tratamientos adyuvantes de una manera más certera.

En el año 2009 se publicó el primer punto de corte del Ki67 para diferenciar carcinomas Luminales A (menores de 14%) de Luminales B (mayores de 14%). En 2011 se publicaron guías de recomendación para el estudio en cáncer de mama abarcando variables pre analíticas, analíticas y de interpretación. No obstante, en el último consenso de Saint Gallen 2015, el punto de corte del 14% fue modificado –to-

avía en controversia– entre el 20% y el 29%: por debajo del cual considera Luminal A y por encima Luminal B.

Igualmente, se reconoce que, hasta ahora, siguen existiendo dificultades para la unificación de la medición de Ki67, así como para la definición de sus puntos de corte en alto o bajo grado. Sin embargo, el mismo consenso explica también la importancia de su utilización, y que, a pesar de este inconveniente, habrá que trabajar para lograr la unificación de criterios sobre la lectura y determinación de este marcador.

HER2 NEU

La identificación de los carcinomas de mama con amplificación/sobreexpresión de HER2 es crítica en la práctica clínica diaria, ya que estas neoplasias requieren un tratamiento específico que incluye el uso de terapias dirigidas.

Entre el 13 y el 15% de los cánceres invasores de mama son positivos para HER2 NEU.

La determinación del estado de HER2 NEU debe ser realizada *en todos los casos de CARCINOMA INVASOR* (temprano, recurrente o metastásico). En casos de recidiva o metástasis, se aconseja repetir la determinación si se cuenta con material biopsico de las mismas, a pesar de la alta concordancia entre primario y recidiva o metástasis (alrededor del 95%).

Se utilizan técnicas de inmunohistoquímica para la determinación de *screening* y de hibridación *in situ* cromogénica o con fluorocromos (SISH o FISH, respectivamente) en casos dudosos (ver luego).

Al igual que en el caso de los Receptores Hormonales, puede realizarse en material de punción o biopsias quirúrgicas, con tejidos adecuadamente fijados (entre 6 y 72 horas) y procesados estándares. Deben usarse reacti-

vos estandarizados en laboratorios acreditados (preferentemente sujetos a controles de calidad) y en manos de patólogos expertos en su interpretación.

La determinación en citologías solo debe hacerse en casos puntuales donde no sea posible la obtención de tejido.

No se recomienda usar cortes de tejido en portaobjetos almacenados más de seis semanas. En casos de material tisular sometido a descalcificación, se recomienda aclarar que los resultados pueden ser aleatorios (por ej., en metástasis óseas).

El estado de HER2 puede ser: POSITIVO (score 3+), NEGATIVO (score 0 y 1+) o DUDOSO/EQUÍVOCO (score 2+).

Los casos DUDOSOS/EQUÍVOCOS (score 2+) deben rechequearse con técnicas de hibridación *in situ* (FISH/SISH).

De acuerdo con las guías de recomendación de ASCO-CAP de 2013 y las modificaciones de 2015, deben interpretarse de la siguiente manera:

El SCORE 3+ (POSITIVO) está definido por la presencia de marcación de membrana completa e intensa en más del 10% de las células tumorales.

El SCORE 2+ (DUDOSO/EQUÍVOCO) está definido por la presencia de marcación de membrana completa débil a moderada en más del 10% de las células tumorales.

El SCORE 1+ (NEGATIVO) está definido por la marcación de membrana incompleta débil y difícilmente

perceptible en más del 10% de las células tumorales.

El SCORE 0 (NEGATIVO) está definido por la ausencia de marcación o la marcación de membrana incompleta débil y difícilmente perceptible en el 10% o menos de las células tumorales.

En cuanto a los resultados de la presencia de AMPLIFICACIÓN GENÉTICA del HER2 mediante técnicas de hibridación *in situ* (SISH Ó FISH) se consideran:

POSITIVO (AMPLIFICADO): relación HER2/centrómero del cromosoma 17 (Cr 17) mayor o igual de 2.0, con conteo de señal mayor de 4 señales por células ó relación Her 2 / Cr 17 menor de 2.0 con conteo de señal mayor de 6 señales por célula.

EQUÍVOCO: relación menor de 2.00 con conteo de señal igual o mayor de 4 o menor de 6 señales por célula.

NEGATIVO (NO AMPLIFICADO): relación HER2 /Cr 17 menor de 2.0 con un conteo de señal menor de 4 señales por célula.

Al igual que con la determinación de Receptores Hormonales, puede haber casos “indeterminados” por fijación inadecuada, baja representatividad tumoral, presencia de positividad intensa en el epitelio glandular mamario normal, etc. En estos casos, se requerirá otro taco u otro material para su repetición.

En el informe debe figurar el fijador utilizado, tipo de clon y técnica (manual o automatizada), procedencia y tipo de material y los resultados de acuerdo con los scores antes descriptos.

Bibliografía recomendada

1. Manual del INC.
2. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic Factors in Breast Cancer. College of American Pathologist Consensus 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-978.
3. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. Protocol web posting date: june 2012.
4. ASCO/CAP recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010, june; vol 28: 162784-2795.
5. Cheang MC, Chia SK, Voduc D *et al.* Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with Luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (10):736-750.
6. Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Lynn H, Hugh JC, Lively T, Lisa McShane L, Paik S, Penault-Llorca F, Prudkin L, Regan M, Salter J, Sotiriou C, Smith IE, Viale G, Zujewski JA, Hayes DF. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group Mitch Dowsett, *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1-9.
7. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison, KH, Allred DC, Barlett JMS, BilousM, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G and Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guidelines Update. *JCO* 2013, October.
8. Hammond ME and Hicks DG. ASCO/CAP HER2 NEU Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications. *Arch Pathol Lab Med* 2015, August; 139: 970-971 (Editorials).

Plataformas genómicas

Perfiles Genómicos

La tecnología genómica permite la evaluación simultánea de la actividad de múltiples genes de la célula tumoral. La interpretación de estos datos ha llevado a la descripción de diferentes perfiles de expresión que caracterizan subtipos de cáncer de mama de distinta biología y evolución. Estas determinaciones pueden realizarse a nivel de ADN o ARN.

Los estudios de expresión génica han identificado diferentes subtipos de cáncer de mama que difieren mucho en su pronóstico y presencia de blancos moleculares. La lista de genes que permite esa diferenciación se conoce como "lista intrínseca" y está formada por varios grupos de genes relacionados con

la expresión de Receptores Hormonales (RH, tipo Luminal), genes del grupo HER2, genes de proliferación y el llamado grupo basal. En función de la expresión o no de genes relacionados con los Receptores Hormonales, los subtipos intrínsecos se pueden clasificar en:

A) *Subtipos luminales*: Los tumores Luminal A y B expresan genes asociados a células epiteliales luminales del tejido mamario normal y coinciden en gran medida con los cánceres de mama positivos para Receptores Hormonales definidos por los análisis inmunohistoquímicos. Se los llama luminales por la similitud con el epitelio luminal de la mama que típicamente expresa citoqueratinas 8 y 18. Son los subtipos más comunes y tienen importantes diferencias entre sí.

Los tumores de mama Luminales A son los de mejor pronóstico y constituyen alrededor del 40% de todos los cánceres de mama. En general, tienen alta

expresión de genes relacionados con el Receptor de Estrógeno y baja expresión de genes del grupo HER2 y de genes de proliferación.

Los Luminales B constituyen el 20% de tumores mamarrios. Habitualmente presentan perfiles de mayor riesgo en las diferentes plataformas genómicas y tienen una expresión relativamente baja de genes relacionados con el Receptor de Estrógeno. El grupo de genes HER2 puede estar más o menos expresado, pero es frecuente que presenten una mayor actividad de genes de proliferación.

B) *HER2 enriquecidos*. Este subtipo forma aproximadamente el 10 al 15% de los cánceres de mama. Se caracteriza por alta expresión de HER2 y de genes de proliferación y baja expresión de grupos de genes luminales y basales. Por eso, tienen con frecuencia RE y RP negativos. Este subtipo genómico no se superpone estrictamente con el HER2 positivo definido por inmunohistoquímica; solo la mitad de los tumores HER2 positivos por IHC es HER2 enriquecido en PAM50; la otra mitad puede incluir cualquier subtipo, pero en su mayoría son Luminales B triple positivos (HER2 positivo-RH positivos). Por otra parte, hasta un 30% de los cánceres del subtipo HER2 enriquecidos no expresa receptores HER2 de membrana.

C) *Tipo basal*. El perfil Triple Negativos (RH negativos y HER2 NEU negativos) incluye varios subtipos como el basal-like, el claudinas bajas, el rico en interferón, etc. El tipo basal, llamado así por la expresión similar a las células basales del tejido mamario normal, constituye alrededor del 15 al 20% de los cánceres de mama. Se caracteriza por baja expresión de genes luminales y HER2. No existe superposición estricta entre los tumores basales y los triple negativos por inmunohistoquímica: aproximadamente un 30% son discordantes.

Firmas Genómicas más conocidas

La aparición de la genómica y la capacidad de medir simultáneamente la expresión de miles de genes ha llevado a la identificación de firmas genómicas que definen perfiles pronósticos y predictivos basados en la expresión de genes y sus productos. Varios de estos perfi-

les se han validado clínicamente con series de pacientes.

Las tres plataformas más frecuentemente usadas en el mundo son: el de Score de Recurrencia de 21 genes (OncotypeDX), el test de 70 genes de Amsterdam (Mammaprint®) y el score de riesgo de recurrencia PAM50 (Prosigna®). En la Tabla I se comparan las características de las firmas genómicas más reportadas en la literatura.

• Score de Recurrencia

El Score de Recurrencia (RS) es la prueba pronóstica más validada en cáncer de mama. Además, la evidencia sugiere que puede predecir qué pacientes se benefician más del empleo de quimioterapia. En la actualidad, está aprobada para ser utilizada en mujeres con cáncer de mama RH positivos con el objeto de determinar el pronóstico. Inicialmente, el RS se desarrolló sobre la base de 250 genes más probablemente relacionados con la evolución del cáncer de mama de acuerdo con la literatura. Los desarrolladores emplearon RT-PCR para estudiar la expresión cuantitativa de estos genes en 447 muestras de tres grupos de pacientes. Finalmente, se optimizó la predicción de recaída con un modelo matemático que incluye 16 genes (más 5 de referencia). El modelo inicial fue probado con pacientes que recibían tamoxifeno y, posteriormente, el RS fue validado en muestras recolectadas de la rama tratada con tamoxifeno en el estudio NSABP B14. En esa población de mujeres, se estimó que los puntos de corte que mejor definían poblaciones eran: RS menor a 18, 18 a 30 y mayor de 30, que se asociaban con tasas de recaída del 7, 14 y 31% a 10 años. Resultados similares se reportaron con anastrozol en el marco del estudio TransATAC y en pacientes con compromiso axilar en diferentes estudios. La evidencia sustenta el uso de RS para definir qué pacientes con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo y axila negativa tienen un riesgo de recaída tan bajo que no requieren quimioterapia adyuvante asociada a tamoxifeno. Aunque con menor consenso, también tiene aval su empleo en mujeres con compromiso de 1 a 3 ganglios axilares.

• Perfil de 70 genes de Ámsterdam

El perfil de 70 genes de Ámsterdam (Mammaprint) fue uno de los primeros en recibir aprobación por las agencias regulatorias FDA y EMA. Aunque originalmente fue aprobado para emplear en tejido congelado, no fijado, ha sido adaptado para su uso en tejido incluido en parafina, lo que facilita su aplicación. Tiene validación en pacientes con RE positivo y RE negativo y también con HER positivo. Fue desarrollado usando análisis de DNA supervisado en tejido congelado de 98 tumores mamarios por un grupo holandés que empleó un modelo matemático para calcular un score. Dicho score estratifica a las pacientes en buen o mal pronóstico. La validez clínica del perfil de 70 genes se ha demostrado en múltiples estudios. En pacientes T1 y T2, No-1, la supervivencia a 10 años fue del 95% para el buen pronóstico y del 55% para el grupo de mal pronóstico. En un estudio subsiguiente con 302 mujeres menores de 60 años T1 y 2 que no recibieron adyuvancia, la plataforma pudo categorizar las pacientes mejor que las herramientas clínicas: la supervivencia a 10 años fue del 90 vs el 70% para buen y mal pronóstico.

Estas dos tecnologías (OncotypeDX y Mammaprint) están siendo evaluadas por sendos ensayos clínicos randomizados (MINDACT y TailorX), de modo de obtener evidencia de alta calidad que avale su empleo.

• PAM50 (análisis predictor de 50 microarray)

Se trata de la plataforma de 50 genes que caracteriza a los subtipos intrínsecos a través del análisis de tejido incluido en parafina. Los resultados del PAM50 se usan con un modelo para estimar un score de riesgo de recaída que divide a las pacientes con tumores RE positivos en tres grupos pronósticos de bajo, medio y alto riesgo. Fue desarrollado analizando 190 muestras con tecnología de microarray y RT-PCR. Los datos que validan esta prueba incluyen dos grandes estudios. Por un lado, un grupo de tumores de pacientes incluidas en el estudio ATAC, en el que el score de riesgo tuvo relación lineal con las recurrencias a 10 años de pacientes con y sin compromiso ganglionar axilar. Por otro, en el estudio ABCSG-8, las pacientes con axila negativa o positiva y con riesgo de recaída alto, mediano y bajo tuvieron tasas de Supervivencia Libre de Enfermedad a 10 años de 80, 91 y 97%.

• IHC4

Panel inmunohistoquímica para los cuatro marcadores habituales (ER, PR, HER2 y Ki67) de una manera estandarizada y con estrictos controles de calidad. Algunos estudios dicen que puede separar los Luminales A y B y tiene similares resultados que el OncotypeDX.

Tabla I. Características de los paneles de expresión génica más conocidos

Plataforma	Descripción	Estratos	Lugar de realización	Muestra	Nivel de evidencia	Indicación
ONCOTYPE	RT-PCR 16 genes + 5 control	Bajo Intermedio Alto	USA	Parafina 15 vidrios	Estudios retrospectivos	RH positivo N0-1
MAMMAPRINT	Microarray 70 genes	Bajo Alto	USA/ Holanda	Parafina o fresco 200 nanogramos de ARN	Estudios retrospectivos	N0-1 (0 a 3 g+) menores de 65 años
PROSIGNA (PAM50)	RT-PCR 50 genes + 5 control	Bajo Intermedio Alto	Descentralizado Con capacitación y equipo	250 nanogr de ARN	Estudios retrospectivos	RE+ N0-1 postmenopáusicas

Recomendaciones

El empleo de plataformas genómicas (tests moleculares multiparamétricos) puede ser de utilidad para ayudar a discriminar pacientes de alto y bajo riesgo de recaída. Las pacientes con bajo riesgo podrían realizar tratamientos menos agresivos, mientras que las de alto riesgo deberían recibir quimioterapia. Una proporción de entre 25 y 40% de las pacientes que realizan RS caen en un riesgo intermedio para el que las recomendaciones son menos precisas (estudio TailorX en curso).

En la actualidad estas pruebas tienen un alto costo y requieren el traslado de muestras al exterior; esto dificulta su empleo, particularmente en el ámbito público. Probablemente, en el futuro sea posible realizar alguno de estos estudios en el país. Mientras tanto, no debe subestimarse el valor de los factores pronósticos convencionales y la patología e inmunohistoquímica de buena calidad para definir el pronóstico y tratamiento de las pacientes con cáncer de mama.

Bibliografía recomendada

1. Saghatchian M, Mook S, Pruneri G, Viale G, Glas AM, Guerin S *et al.* Additional prognostic value of the 70-gene signature (MammaPrint (R)) among breast cancer patients with 4-9 positive lymph nodes. *Breast Edinb Scotl* 2013, Oct; 22 (5): 682-90.
2. Marrone M, Stewart A, Dotson WD. Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 2014, Dec.
3. National Guideline Clearinghouse (NGC). Comparison of Oncotype DX with multi-gene profiling assays (e.g., MammaPrint, PAM50) and other tests (e.g., Adjuvant! Online, Ki-67 and IHC4) in early-stage breast cancer. [Internet]. [cited 2015 Jul 5]. Available from: <<http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=47790>>.
4. Augustovski F, Soto N, Caporale J, Gonzalez L, Gibbons L, Ciapponi A. Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015, Jul 1.
5. Leggett LE, Lorenzetti DL, Noseworthy T, Tiwana S, Mackean G, Clement F. Experiences and attitudes toward risk of recurrence testing in women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2014, Apr; 144 (3): 457-65.
6. National Guideline Clearinghouse (NGC). Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. [Internet]. [cited 2015 Jul 5]. Available from: <<http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=48535>>.
7. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10 (23).
8. Plun-Favreau J, Svedman C, Valentine W, Rouzier R. Genomic profile of breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015, Jun; 15 (3): 393-4.
9. Segui MA, Crespo C, Cortes J, Lluch A, Brosa M, Becerra V *et al.* Genomic profile of breast cancer: cost-effectiveness analysis from the Spanish National Healthcare System perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014, Dec; 14 (6): 889-99.
10. Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? *Breast Edinb Scotl* 2011, Oct; 20 Suppl 3.
11. Rouzier R, Pronzato P, Chereau E, Carlson J, Hunt B, Valentine WJ. Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2013, Jun; 139 (3): 621-37.

12. Reynolds K, Sarangi S, Bardia A, Dizon DS. Precision medicine and personalized breast cancer: combination pertuzumab therapy. *Pharmacogenomics Pers Med* 2014; 7.
13. Deverka PA, Schully SD, Ishibe N, Carlson JJ, Freedman A, Goddard KAB *et al.* Stakeholder assessment of the evidence for cancer genomic tests: insights from three case studies. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 2012, Jul; 14 (7): 656-62.
14. Woltmann A, Chen B, Lascorz J, Johansson R, Eyfjord JE, Hamann U *et al.* Systematic pathway enrichment analysis of a genome-wide association study on breast cancer survival reveals an influence of genes involved in cell adhesion and calcium signaling on the patients' clinical outcome. *PLoS One* 2014; 9 (6).
15. Meleth S, Reeder-Hayes K, Ashok M, Clark R, Funkhouser W, Wines R *et al.* Technology Assessment of Molecular Pathology Testing for the Estimation of Prognosis for Common Cancers. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014.
16. Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013, Aug; 141 (1).
17. Azim HAJ, Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M *et al.* Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2013, Mar; 24 (3): 647-54.
18. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E *et al.* Prognostic Value of a Combined Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Ki-67, and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Immunohistochemical Score and Comparison With the Genomic Health Recurrence Score in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2011, Nov 10; 29 (32): 4273-8.
19. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW *et al.* Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013, Aug 1; 31 (22): 2783-90.
20. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B *et al.* Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the Breast-Cancer Index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013, Oct; 14 (11): 1067-76.
21. Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, Doisneau-Sixou S. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow. *Cancer Treat Rev.* 2014, Apr; 40 (3): 434-44.

Factores predictivos vinculados al tratamiento

Los factores predictivos están asociados a la probabilidad de respuesta a un tratamiento adecuado. Influyen en la supervivencia.

Son factores predictivos: HER2 y Receptores Hormonales (RH).

Es necesario conocer los factores predictivos para la toma de decisiones en adyuvancia. Los factores predictivos del cáncer de mama tienen amplia repercusión en la clínica.

Hay una relación directa entre la efectividad del tratamiento y el grado de positividad de los Receptores Estrogénicos.

Los tumores con baja expresividad de RH tienen escasa probabilidad de responder a los tratamientos hormonales.

Multitud de estudios han confirmado que la supervivencia media y el intervalo libre de progresión son mayores en pacientes con cáncer RE+/RP+. El estatus de RE+ se correlaciona bien con el tipo morfológico: tumores bien diferenciados. El RP parece ser un factor pre-

dictivo independiente, en especial en mujeres postmenopáusicas.

Presencia de RE + y RP +: 80% RE+: 50-60%

Fenotipos de Cáncer de Mama

RE+ 65% - 75%.

HER2+ 15% - 20%.

Triple Negativo 15%.

En el cáncer de mama Triple Negativo (TN) no tiene rol el tratamiento hormonal ni la terapia anti-HER.

La positividad RE/RP está vinculada a respuesta a la hormonoterapia.

La positividad HER2 se asocia con respuesta al tratamiento blanco-molecular anti-HER.

Resumen

Factores predictivos vinculados al tratamiento sistémico

Los factores predictivos están asociados a la probabilidad de respuesta a un tratamiento.

Los cánceres de mama se clasifican de acuerdo con el conocimiento de los Receptores Hormonales (RE y RP), HER2 y Ki67 en: Luminal A, Luminal B, HER2 Positivo y Triple Negativo. (Tabla II)

En estudios clínicos, se demostró que los subtipos HER2 enriquecido y los subtipos basales presentaron un significativo aumento en el riesgo de recurrencia local luego de cirugía conservadora en ausencia de terapias anti HER2.

Tabla II. Clasificación de Cánceres de Mama según Receptores Hormonales, HER2 y Ki67

Luminal A	Luminal B	HER2 +	Triple Negativo
RE + RP + ($\geq 20\%$)	RE+	RH+	RH -
HER2	-/+	+	-
Ki67 20% - 29% +	> 20%-29% +		

Bibliografía recomendada

- Ross JS, Multigene classifiers, prognostic factors, and predictis of breast cancer clinical outcome. *Adv Ant Pathol* 2009; 16: 204-15.
- Stewart J, Roger J, King B, Sexton SA *et al.* Oestrogen receptors, sites of metastatic disease and survival in recurrent breast cancer. *Europ J Cancer* 1981; 17 (4): 449-453.
- Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM *et al.* Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003, May15; 21 (10); 1973-9.
- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist guideline recommendations from immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 2784-95.
- Slamon DJ, Godlphin W, Jones LA *et al.* Studies of the HER-2/Neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1987; 244: 707-12.
- Colleoni M *et al.* *J Clin Oncol* 2010; 28: 2966-73.
- Pan *et al.* *J Clin Oncol* 2014; 32: 55.

8. Lu *et al.* *J Clin Oncol* 2011; 29: 3358.
9. Hayes DF *et al.* *NEJM* 2007.
10. Goldhirsch A *et al.* *Lancet* 2013; 382 (9897); 1021-1028.
11. Coates AS, Winer E.P., Goldhirsch A *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. *Annals of Oncology*, May 4, 2015.
12. Tolanev SM, Barry WT, Dang CT *et al.* Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node Negative, *Her2* Positivo Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 134-41.
13. Slamon D, Eiermann W, Robert N *et al.* Adjuvant trastuzumab en HER- positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-83.
14. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2014, July; 371 (2).
15. Aromatase inhibitors versus Tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *The Lancet* 2015, July 24.
16. Francis PA, Regan MM, Fleming GF *et al.* Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436-446.
17. Pagani O, Regan MM, Walley BA *et al.* Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107-118.
18. Davies C, Pan H, Godwin J *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013; 381: 805-816.
19. <www.nccn.org - v3.2015>.