

XI CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA

EL IMPACTO DEL FENOTIPO BIOMOLECULAR EN LAS IMÁGENES

Melcior Sentís *

Me pidieron que hablase sobre fenotipos y repercusiones en la imagen. Es un poco complicado, porque los radiólogos tenemos la idea que las imágenes son como fotografías. En el fondo hacer la transición de que esas imágenes representan más cosas nos cuesta, sobre todo en la resonancia magnética, donde creemos que nos van a dar imágenes planares, estáticas. La mayoría de las veces si conseguimos hacer el salto y pensar que las imágenes son sólo representación de funciones, las cosas cambian.

Hay mucha cosa escrita intentando buscar qué nos pasaba o un poco contarles cuál ha sido nuestra experiencia a lo largo de esto. Nosotros utilizamos la clasificación más o menos estándar para todo el mundo, aunque sé que hay otras mesas donde las clasificaciones van a volver a ser discutidas. A efectos prácticos y teniendo en cuenta que somos gente que se dedica a la radiología, necesitamos algo simple y ordenado, porque si no para nosotros es mucho más complejo (Cuadro 1).

¿Qué es lo que aparece cuando se mira todo esto? Cuando se mira la evolución de las pacientes en función de sus subtipos histológicos, incluso los fenotipos, hay diferencias. Entonces, probablemente uno intenta hacer el camino inverso. ¿Hay alguna característica de la imagen

que sea más orientadora hacia un determinado tipo histológico? Eso, por ejemplo, en el contexto de las pacientes con quimioterapia primaria, nos ha sido muy útil y allí sí hemos aprendido más del comportamiento de los tumores en ese escenario, que en lo que sería la práctica clínica observacional.

Hemos aprendido que pacientes jóvenes con mamas de alta densidad suelen tener tumores que cuando se tratan con quimioterapia primaria hacen estos modelos de respuesta (Cuadro 2). No hemos aprendido de modelos de respuesta, hemos aprendido de las características de los tumores. Hemos aprendido que no todos los tumores van a tener el mismo comportamiento.

En el Cuadro 3 se observan tres estudios consecutivos de una paciente. Nosotros siempre hacemos uno de estudio de extensión al inicio de la quimioterapia; uno intermedio con o sin biopsia, dependiendo del protocolo en el que está incluida la paciente; y un tercero antes del tratamiento quirúrgico. Hemos aprendido que el tumor y los ganglios tienen una respuesta paralela. Hemos aprendido los tres patrones básicos de la fragmentación, la reducción concéntrica o el desgranamiento sin reducción. Lo que hicimos a partir de ese grupo de pacientes, es

* Radiólogo Consultor Senior en UDIAT-CD en la Corporación Sanitaria Parc Tauli, Sabadell, España.

The St. Gallen International Expert Consensus for Early Breast Cancer 2011

The Panel accepted that the different breast cancer subtypes can be defined not only by genetic array testing but by approximations to this classification using immunohistochemistry

- **luminal A**
 - (ER and/or PGR positive, HER2 negative, Ki67 <14%);
- **luminal B – HER2 negative**
 - (ER and/or PGR positive, HER2 negative, Ki67 >15%);
- **luminal B – HER2 positive**
 - (ER and/or PGR positive, HER2 positive,);
- **HER2 positive – non luminal**
 - (ER and PGR absent, HER2 positive)
- **Triple Negative (ductal)**
 - (ER and PGR absent, HER2 negative).

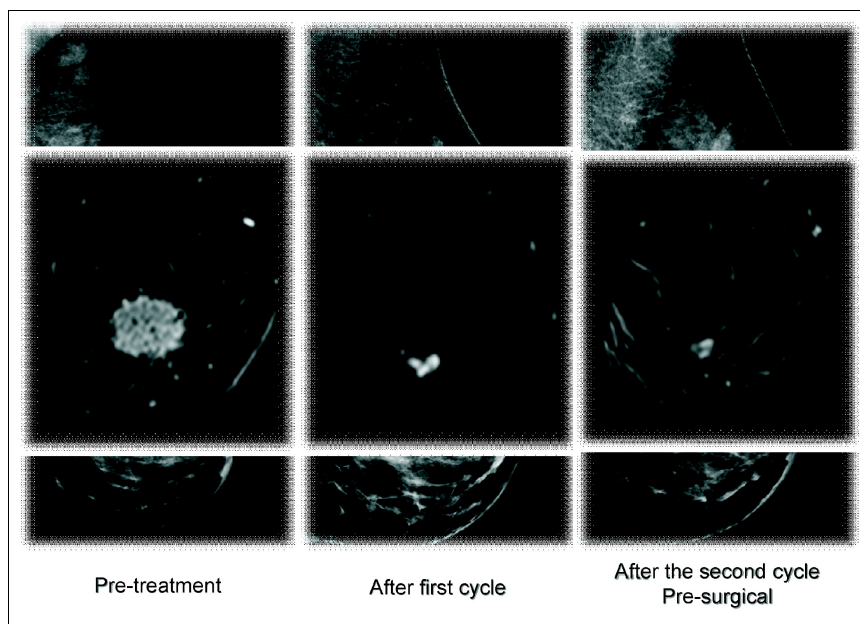
Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol 2011;22(8):1736–47.

Cuadro 1

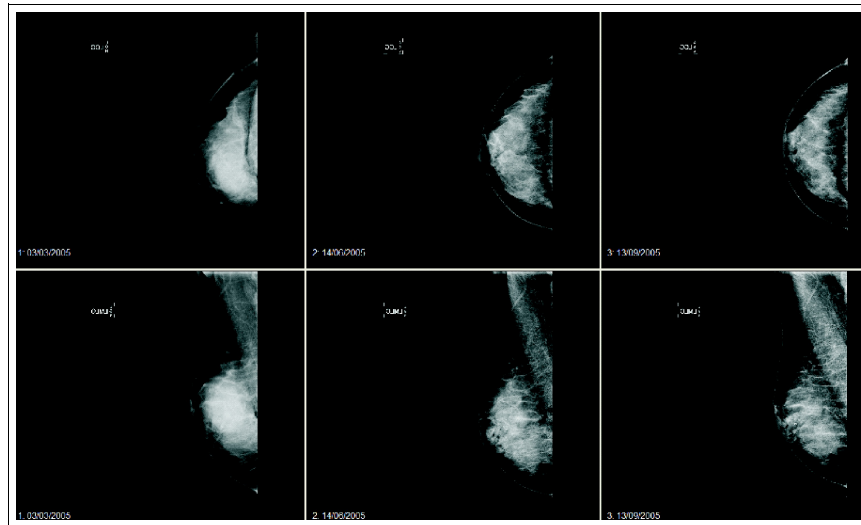
ver que había un subtipo que tiene un comportamiento diferenciado.

Ese tipo diferenciado es el triple negativo. ¿Cuál es la importancia del triple negativo? En el

contexto del cáncer de mama, representa alrededor del 15% de los tumores. Su perfil de comportamiento es que no expresa receptores ni de estrógeno ni de progesterona y tampoco tiene



Cuadro 2



Cuadro 3

sobreexpresado el factor de crecimiento epidérmico. Es un grupo de pacientes de mal pronóstico, respuesta parcial a la quimioterapia, aunque el porcentaje de respuestas completas es considerable, y no están decididos los blancos terapéuticos. Importante, asociado a la mutación del gen BRCA.

¿Cuál es otra de las características de este grupo? En un artículo nuestro sobre imagen en triple negativo se establece que el patrón de recurrencia es diferente, con un *hazard ratio* mucho más alto y con una mortalidad global también mucho más alta.

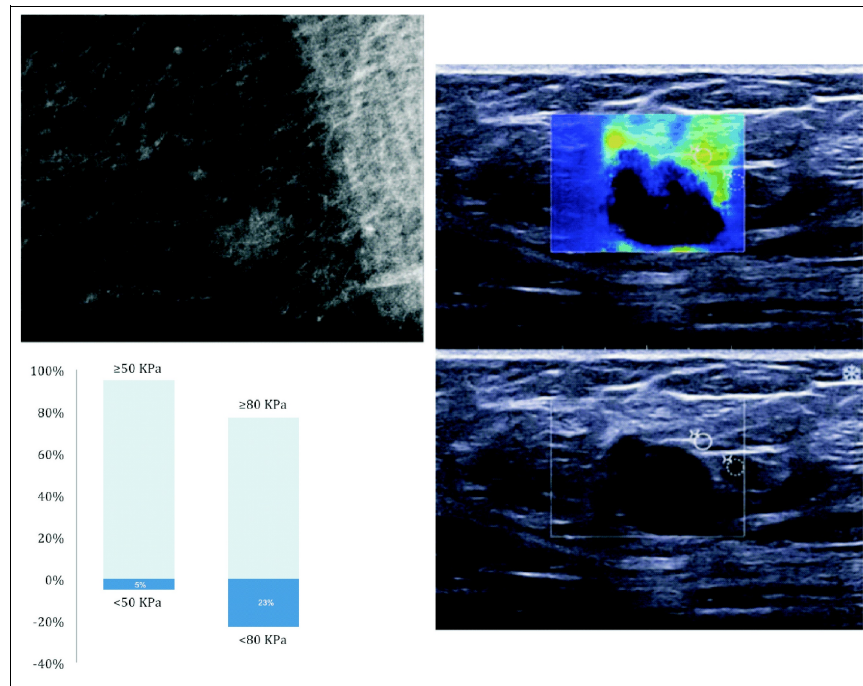
A pesar de ser un subtipo muy agresivo sólo por los tres marcadores inmunohistoquímicos que comentaba, no es fácil clasificar a estas pacientes. Dentro de los triple negativos, tenemos desde tumores realmente muy benignos, como sería el carcinoma adenoide quístico, hasta tumores de alta agresividad. El grupo es heterogéneo.

Como recordatorio hay que considerar el alto grado, ductal o mixto predominantemente, aunque hay grupos que están trabajando con ese pequeño porcentaje de *in situ* triple negativo asociado no a estos tumores y que además tendría, parece ser, un comportamiento diferencia-

do; más asociado al BRCA1. Las pacientes con BRCA1 es más probable que tengan tumores de este tipo, más prevalente en mujeres pre- que en posmenopáusicas, más en afroamericanas. No es un fenotipo irrelevante.

Los métodos de imagen tienen limitaciones para manejarse con este grupo de tumores, aunque no todos tienen las mismas dificultades. Es más difícil de diagnosticar por mamografía o ultrasonido. Es el tipo de tumor que a menudo nos encuentra él a nosotros, que nosotros lo encontremos a él. Son pacientes jóvenes con mamas de alta densidad. No es un problema de delimitarse a la alta densidad, sino que la alta densidad se codifica muy cerca de los mismos genes que codifican el cáncer de mama y parece que la densidad aumentada, cuando se mide con sistemas de cuantificaciones, es una alternativa de riesgo para cáncer de mama. Suelen ser sintomáticos, de rápido crecimiento y eso explicará alguna de las características morfológicas de estos tumores.

Hay algún artículo reciente sobre este tema, donde se intenta discriminar características entre tumores triple negativos y tumores no triple negativos. Entre todo, quizás las cosas que son significativas es que la resonancia los ve mejor, es



Cuadro 4

gente más joven, simulan lesión benigna, suelen tener edema perilesional. Esos serían los grandes marcadores que podrían tener.

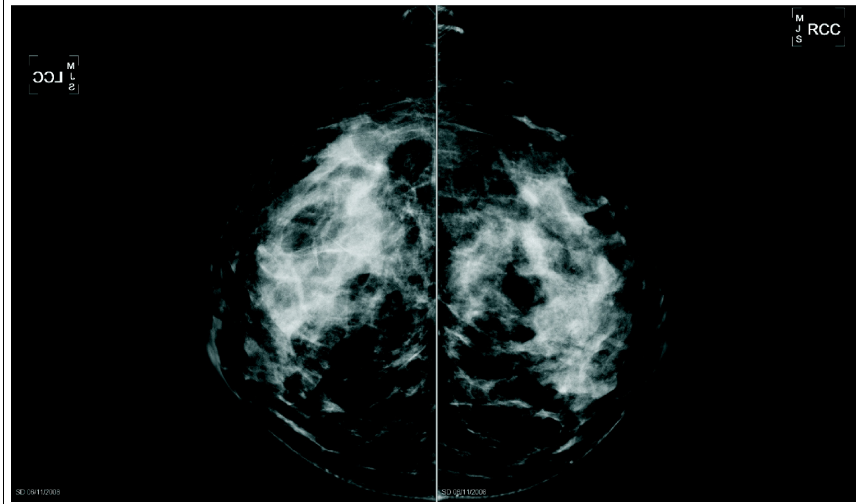
Una de las cosas importantes tanto del tumor in situ asociado a triple negativo como el propio triple negativo infiltrante, es que su prevalencia en microcalcificaciones es mucho menor de la esperada para el resto de los tumores.

Hay un libro, en el cual nosotros hemos cooperado, que contiene un artículo dedicado específicamente a triple negativos, donde el porcentaje de calcificaciones en la serie que ellos publican, que es de alrededor de 200 casos de triple negativos, se vio que la prevalencia de las microcalcificaciones es mucho más baja y no visible en métodos convencionales de diagnóstico o como distorsión arquitectural. Ecográficamente pueden simular lesiones benignas.

El Cuadro 4 muestra un caso. Parece que la morfología de estos tumores está más ligada a la cantidad de aneuploidía y la capacidad de

crecimiento rápido. Estos tumores tienen muy poca reacción desmoplástica alrededor, tienen contornos lobulados. Es decir, el tumor crece más rápido que el huésped, para que el huésped no tenga tiempo de hacer una reacción contra el tumor. ¿Cuál es la cuestión?, pueden confundirse con lesiones benignas. La ecografía, que todos confiamos en ella para discriminar las lesiones en el entorno del fibroadenoma, aquí puede equivocarse; incluso pueden equivocarse técnicas como la elastografía. El Cuadro 4 muestra el gráfico que es parte de un artículo que está en prensa, mirando las características por elastografía de estos fenotipos. Hay que bajar muchísimo el umbral, hasta 50 kilopascales y ayudarse con lo que serían criterios morfológicos para tener una fracción de falsos negativos muy pequeña. En el contexto de estas pacientes, apariencia morfológica de lesión benigna, no necesariamente justifica que lo sea. Es decir, lesión de características benignas de nueva aparición

Paciente de 24 años que acude por palpase tumoración de nueva aparición en cuadrante súpero-externo de la mama izquierda



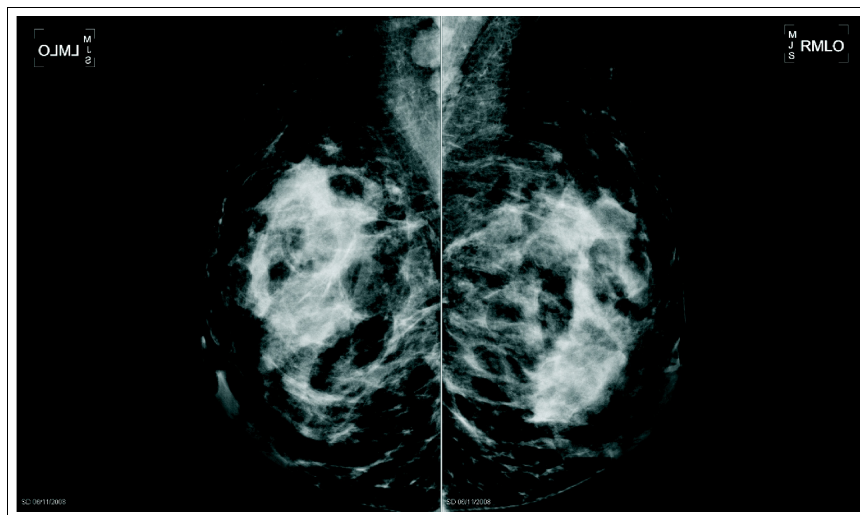
Cuadro 5

en el contexto de estas pacientes y si ya conocemos que son portadoras de BRCA1, es obligatoria la caracterización histológica.

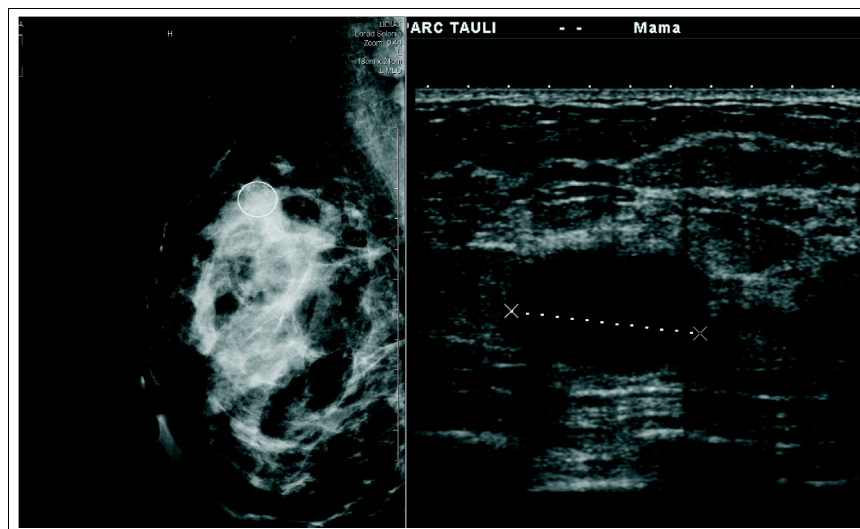
¿Qué les pasa en la resonancia magnética a estas lesiones? Como en todos los tumores, ha habido peor contraste, es decir alta permeabilidad vascular. Una constante de transferencia al espacio extracelular del contraste muy alta. Se

comportan como una masa. Con un realce interno podemos ver necrosis en el interior del tumor. La multicentricidad tumoral a menudo la va a encontrar el patólogo, porque no llega a los límites que son expresivos para las técnicas de imágenes, estaríamos alrededor de los 3 mm.

Hay un artículo publicado por un grupo italiano (Clinical Breast Cancer 2012; 12(5): 331-

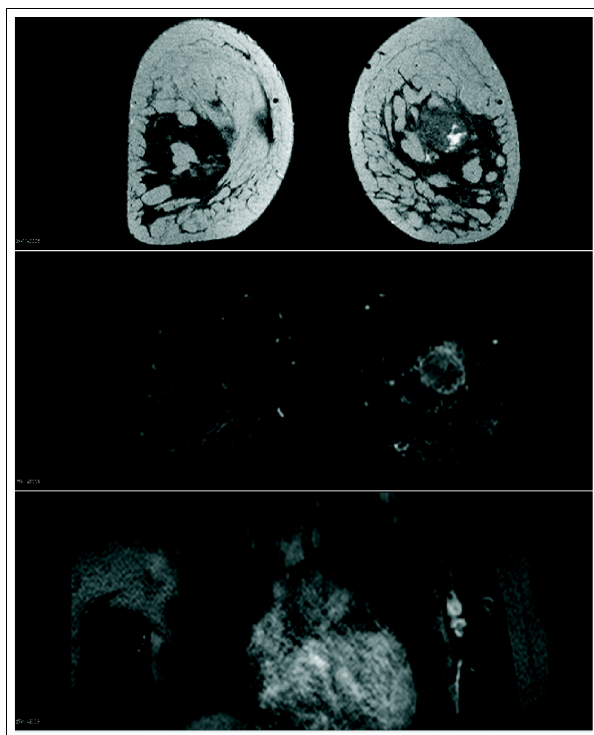


Cuadro 6



Cuadro 7

339) donde intentan ver cuál de todos los parámetros de imagen podrían ser característicos, indicativos o de predicción, para el tumor triple



Cuadro 8

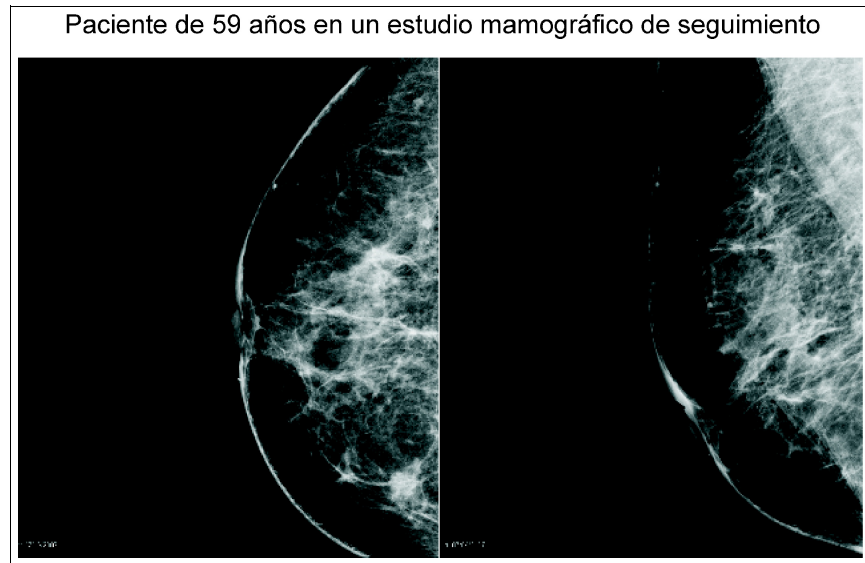
negativo. Hay diferencias en la edad, en las dimensiones del tumor. Suelen ser lesiones de tamaño intermedio, con una forma que simula lesión benigna de edema perilesional, y algunas veces la infiltración de estructuras vecinas, sobre todo por su crecimiento tan expansivo.

El Cuadro 5 es un ejemplo que corresponde a una paciente joven. Acude por una tumoración de nueva aparición en cuadrante superior externo en mama izquierda.

El Cuadro 6 muestra la proyección oblicua medio lateral. El tumor es más difícil de ver, pero ya aquí vemos algo que va a tener que ser investigado.

En la ecografía de esta zona (Cuadro 7) se ve una lesión, razonablemente de márgenes bien delimitados. Podríamos plantear que no se ve muy bien delimitado el contorno, parece un fibroadenoma. Lo que hubiésemos planteado es que no se ve muy bien delimitado el contorno, parece un fibroadenoma.

La biopsia indicó carcinoma infiltrante de alto grado con extensa área de necrosis tumoral asociada, con un perfil inmunohistoquímico triple negativo. La punción de la axila también fue positiva. Una de las características de estos tumores es la extensión precoz a la axila. La afec-



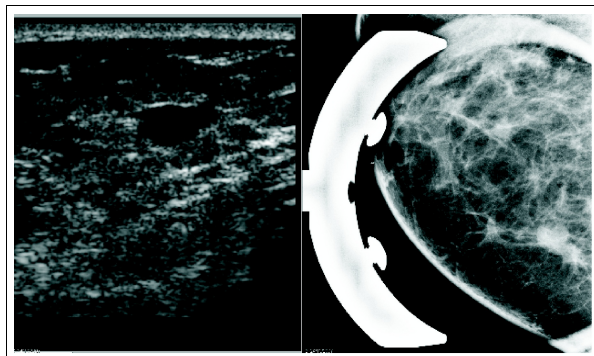
Cuadro 9

tación axilar muchas veces es más importante que el tumor primario.

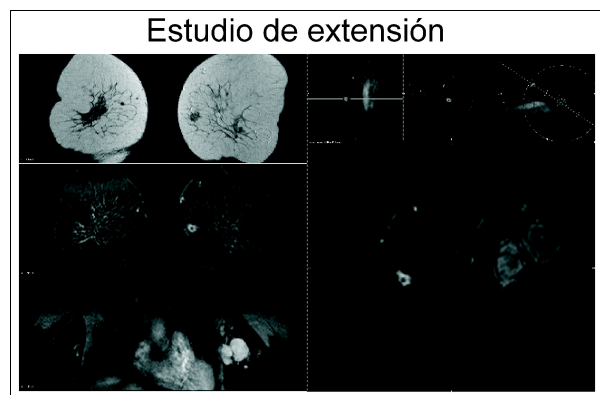
Nosotros hacemos resonancia magnética a todos los cánceres. Entonces, estas pacientes no sólo eso, sino que además entran en un protocolo especial. El Cuadro 8 muestra una secuencia potencial en T2. Hay algunas características de señal hiperintensa en el interior de una masa, que no es negra como en la mayoría de los tumores infiltrantes que vemos, sino que es una lesión que es mucho más blanca, lo que decimos nosotros hiperintensa en T2, y tiene esos charcos de mucha más alta intensidad, eso no es nada más que la necrosis intratumoral. En

el estudio de contraste se comporta como el resto de los tumores. Es un tumor que tiene realce periférico y la medida siempre será la de la primera adquisición del contraste, porque nunca va a faltar el tejido circundante. El teñido de contraste centrípeto va a ser mucho más lento, puesto que el porcentaje de masa tumoral viable aquí dentro no va a ser tan grande como en el resto de los tumores, sino que hay áreas de necrosis asociadas. En la axila está claro que esos no son ganglios benignos.

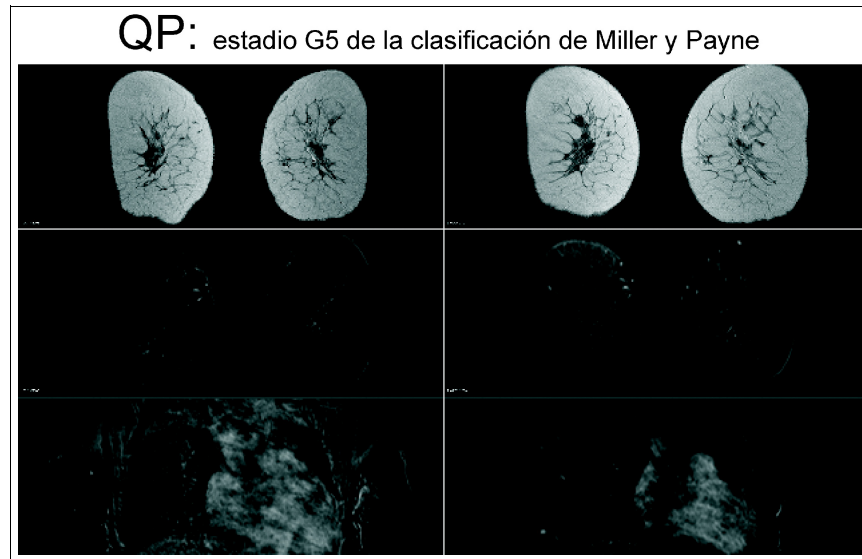
El Cuadro 9 muestra otro caso con masas en los cuadrantes internos de la mama, con algo



Cuadro 10



Cuadro 11



Cuadro 12

que parecería un nódulo satélite. La ecografía se muestra en el Cuadro 10.

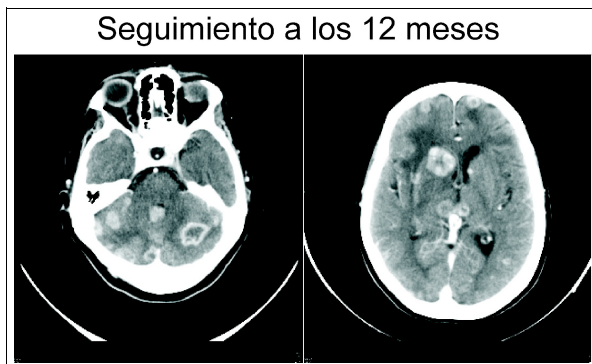
El estudio con RM (Cuadro 11) nos enseña las masas con las mismas características, no es negra. En los carcinomas infiltrantes, hay sólo algunos subtipos especiales que tienen estas características de tener mayor hiperseñal en la secuencia a la captación en anillo. Es importante observar la paradoja de tumor pequeño, ganglios grandes. Se muestra también la reconstrucción multiplanar. Nosotros siempre tratamos de reconstruir intentando asociar ganglio y tumor en el mismo plano de reconstrucción para tener imágenes como se muestra y luego hacemos re-

construcción en la orientación del lóbulo.

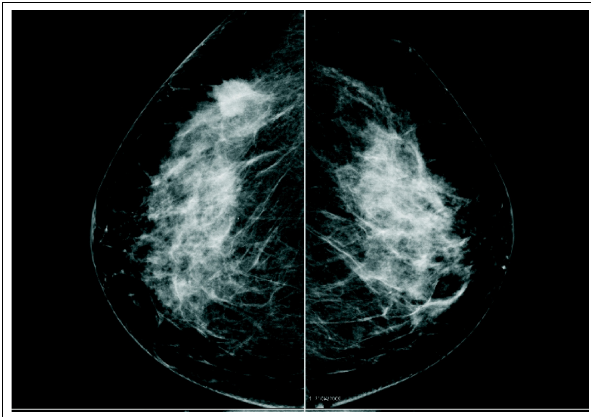
También se muestra la paciente después de quimioterapia primaria con una respuesta radiológica completa (Cuadro 12). Nuestro grupo en el 2007 llevó a ASCO un trabajo (que está también en el Journal of Clinical Oncology) sobre la ausencia de captación después de quimioterapia, es un marcador alternativo para intervalo libre de enfermedad y supervivencia global. Con ese criterio solamente de captación y no captación al final del estudio del tratamiento de quimioterapia, con RM podemos discriminar a las pacientes mejor que con los resultados del score de Miller y Payne.

Esta paciente a los 12 meses de seguimiento, se comportó con el patrón clásico de protección del tumor triple negativo (Cuadro 13). Hay que tener en cuenta que este es un patrón de diseminación metastásica diferente del resto de los tumores. Tiene mayor avidez por la vía hematológica de diseminación que otro tipo de cánceres. Eso puede llevar a situaciones como ésta que precisan quimioterapia de segunda línea.

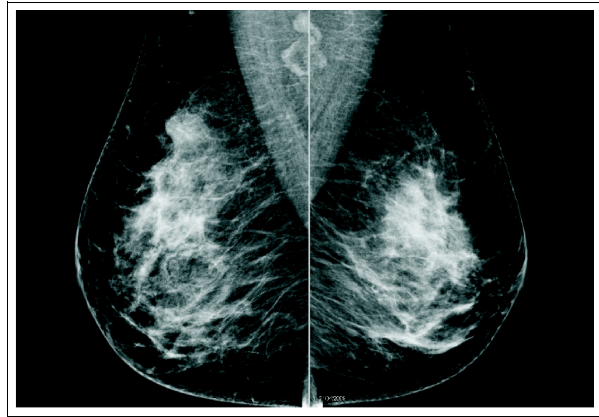
El Cuadro 14 es otro caso de una paciente de 36 años con una lesión palpable de nueva aparición en el cuadrante superior externo de la



Cuadro 13



Cuadro 14



Cuadro 15

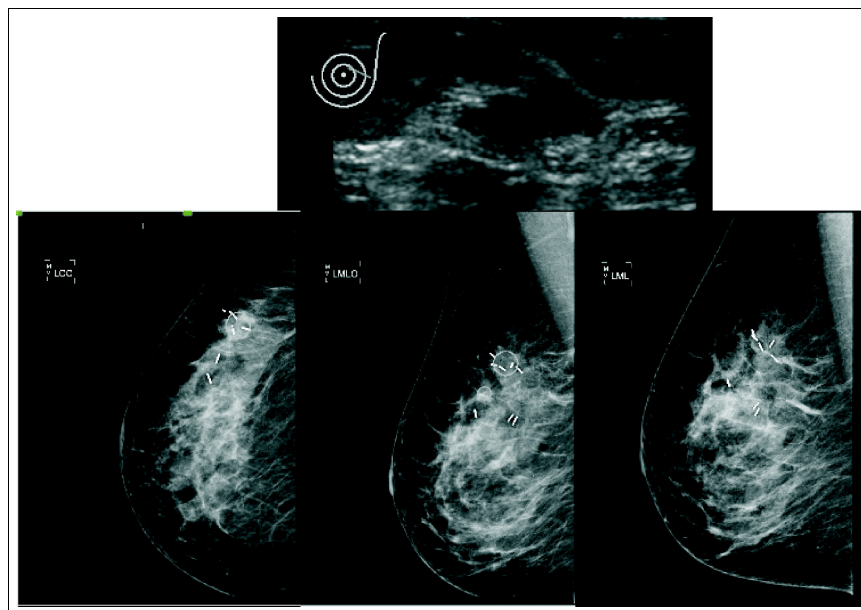
mama izquierda. En el Cuadro 15 se observa otra proyección con un ganglio en parte superior que habrá que mirar.

El Cuadro 16 muestra el estudio ecográfico. Tras el estudio de RM detectamos algún foco adicional y colocamos los clips. Esto no es nada más que un clip quirúrgico de sutura vascular de titanio que colocamos a través de un sistema de biopsia con aguja gruesa coaxial.

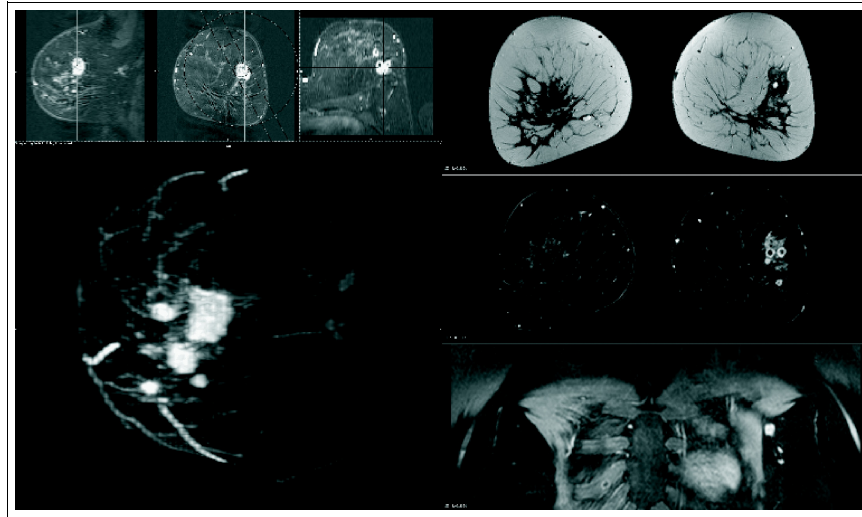
Eso es muy barato y lo agradecen nuestros

cirujanos y nuestros oncólogos, pues nosotros marcamos justo lo que se observa en el Cuadro 17, que es el estudio de RM de la paciente. Ahora se entiende por qué pusimos los clips de esta manera.

¿Cuál es el criterio que empleamos para colocar los clips en esta forma? El criterio es que intentamos marcar el tejido sano circundante a la lesión y en algunas ocasiones dejamos un clip en el centro, no es lo importante. Entonces, lo



Cuadro 16



Cuadro 17

que nosotros hacemos es que mediante guía ecográfica se vuelven a buscar estas lesiones y se colocan los clips de titanio.

El patrón de recidiva en estos tumores es diferente que el resto. Las recidivas son precoces, tienen un período ventana a continuación. Si la paciente pasa este período ventana a largo plazo, en principio se comporta como el resto de los tumores. Por lo tanto, probablemente hay algún tipo de generalización en la clasificación y

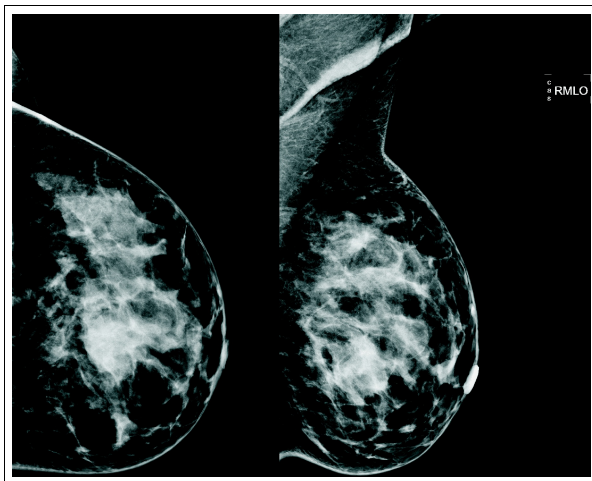
ahora decimos que las pacientes con recidiva precoz deben estar en un grupo y que las pacientes con supervivencia a largo plazo deben estar en otro.

Nuestra propuesta para el seguimiento de estas pacientes es que la recidiva local no es lo más importante. Estas pacientes hacen antes recidivas sistémicas que recidiva local. El sentido de seguir insistiendo en esa mama, si algo nos asusta, es qué hará a distancia. Probablemente el PET o la RM de cuerpo entero tengan su papel en el seguimiento de este grupo.

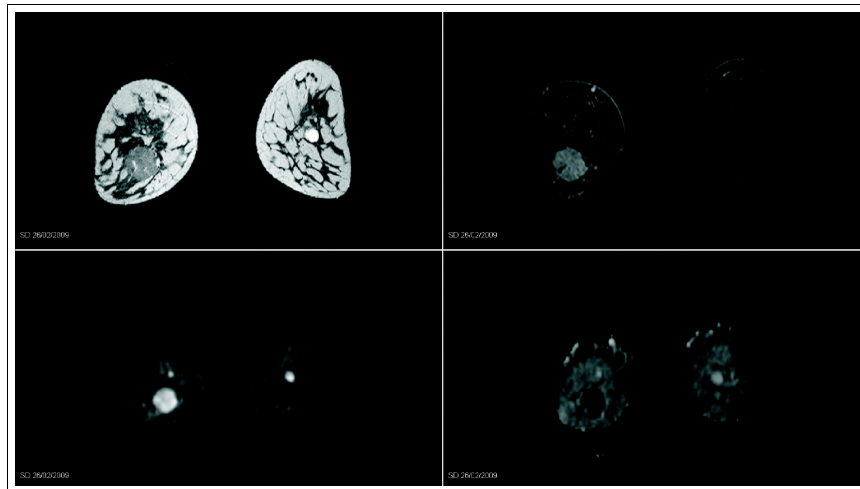
Los triple negativos son pacientes que no tienen una diana específica y todo un arsenal. Cuando hay tantas oportunidades de tratar una enfermedad probablemente es que todas son subóptimas.

La probabilidad de metástasis es a partir de los 3 años de seguimiento, por lo menos en nuestra serie y en lo que hay en la literatura, es la norma.

En nuestra serie de pacientes con quimioterapia primaria, todas tienen un seguimiento de más de 150 meses en promedio. El subtipo triple negativo es el que más pacientes pierde y menor supervivencia actuarial tiene. Si se mira cómo



Cuadro 18

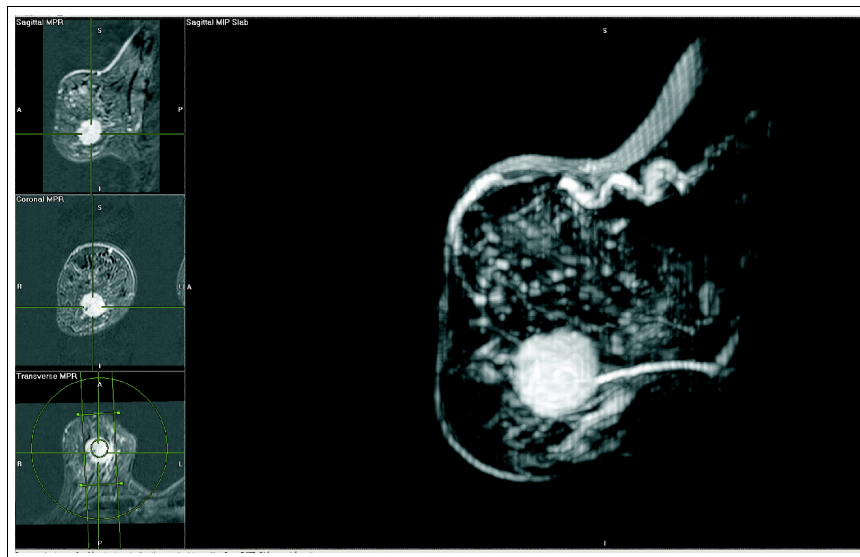


Cuadro 19

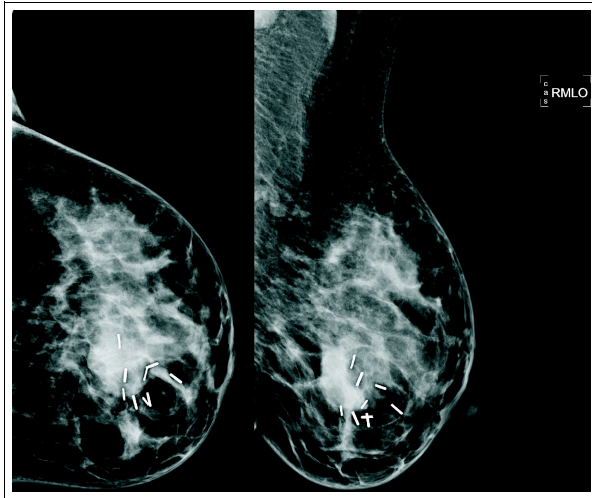
se distribuyen las pacientes, el triple negativo es donde tenemos el porcentaje más alto de mortalidad. Es uno de los grupos donde no hay grandes diferencias en cuanto a que la paciente esté viva con enfermedad y las que hacen respuesta completa. Un 68% en el seguimiento a largo plazo pueden estar vivas sin enfermedad. De nuestra serie de la quimioterapia aprendimos que hay un gran porcentaje de respuestas com-

pletas; el triple negativo contribuye a la respuesta completa en una manera importante y el porcentaje de pacientes a largo plazo en ese grupo vivo y con enfermedad no es despreciable.

Cuando revisamos toda esta serie con los fenotipos, sabemos que cada fenotipo tendrá un comportamiento diferente, quizás menos espectacular o menos diferenciado con el triple negativo en el que hemos insistido más, como el caso



Cuadro 20



Cuadro 21

de los luminal A que tienen un patrón de recurrencia más habitual; además, son tumores más frecuentes ya que representan más de la mitad de los tumores del patrón. Es el clásico de enfermedad ósea y raramente en enfermedad visceral en la progresión. El tiempo a la recidiva es el habitual, sería de promedio 2,7 años. El porcentaje de respuesta completa de estas pacientes a la quimioterapia es muy bajo. Son de las pacientes donde es difícil incluirlas en esquemas de quimioterapia u hormonoterapia primaria.

Luminal B es otro tema, porque aquí son muy buenas respondedoras, pero también son muy buenas respecto a las recidivas; o sea, que en principio es un fenotipo más difícil de manejar que los demás.

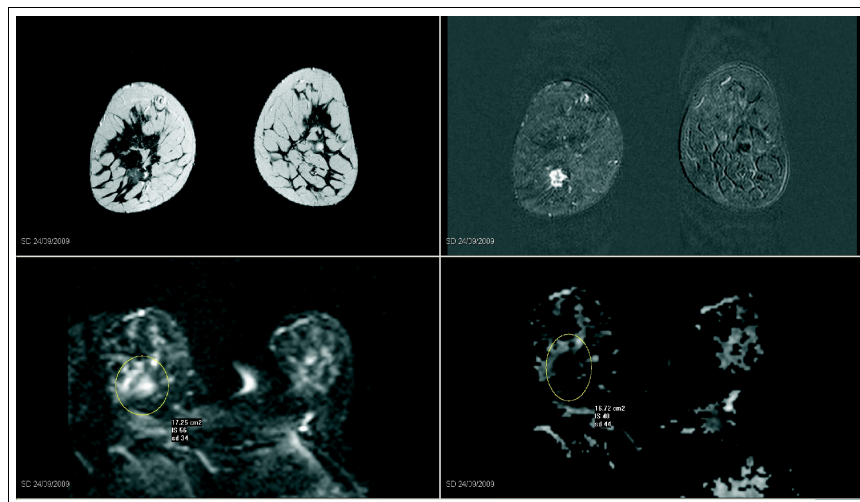
Del lado del fenotipo luminal es donde los métodos de imagen son peores. La evaluación de la respuesta en estos grupos es más complicada por la fibrosis en la fase ductal que tienen. Encontrar patrones de respuesta fragmentaria con células diseminadas manteniendo la superficie tumoral total, inhabilita a la mayoría de estas pacientes para seguir tratamientos o estrategias conservadoras.

Hay trabajos que dicen que hay diferencia entre los tumores HER-2 y no HER-2 en el comportamiento con resonancia, con y sin quimioterapia, y en principio que esto podría ser útil.

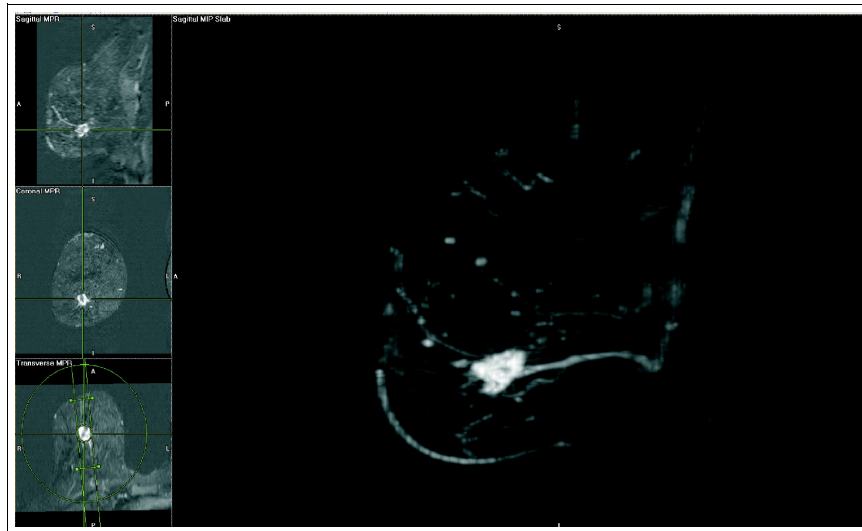
Las pacientes de HER-2 positivo tienen un fenotipo más agresivo, aunque tienen un alto porcentaje de respuesta a la quimioterapia.

Mientras que el triple negativo también tiene un buen patrón de respuesta muy alto, aunque tiene ese comportamiento paradójico en cuanto a la enfermedad diseminada.

Es en estos dos grupos donde las técnicas de imagen van a ayudar mucho más para evaluar



Cuadro 22



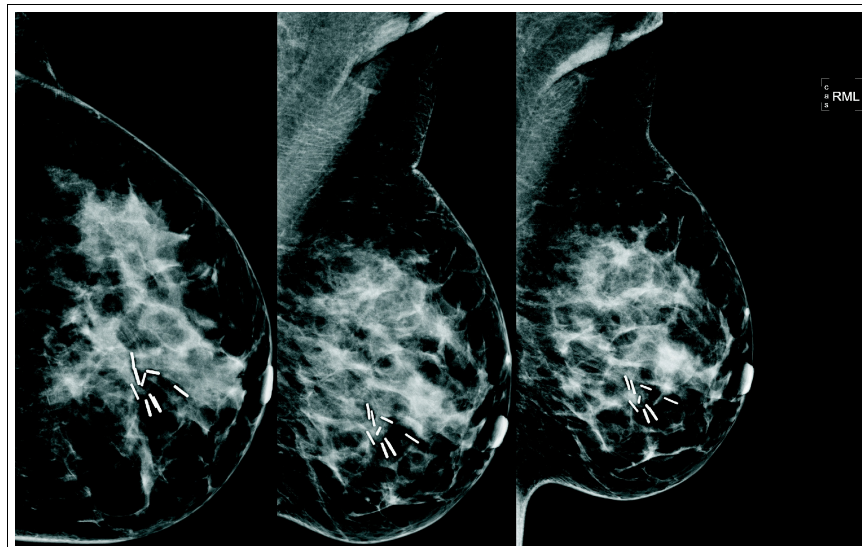
Cuadro 23

lo que es respuesta completa y para el patrón de crecimiento que tienen, y es que son tumores de crecimiento explosivo de tipo masa. No hay tumores de tipo no masa o tumores de supresión del parénquima en estos grupos. También responden muy parecido a cómo fue su patrón de crecimiento; es decir, reducción concéntrica y acaban quedando como una bola.

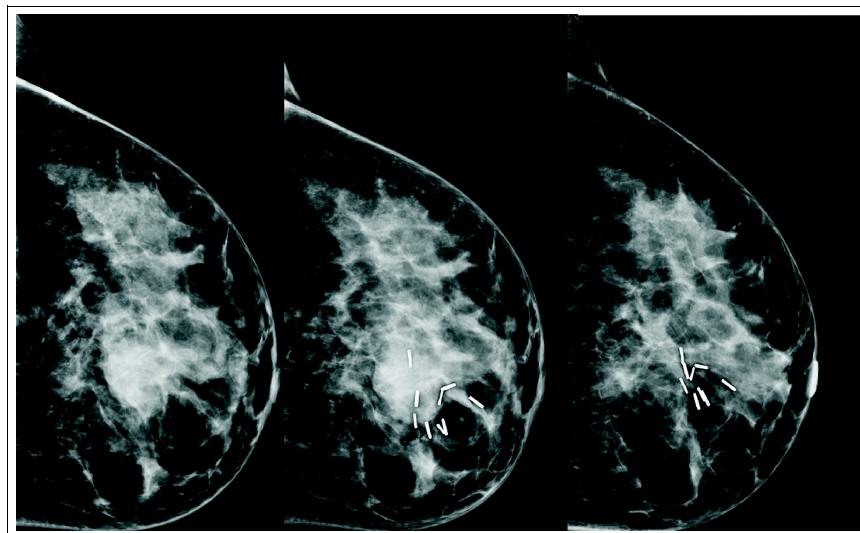
En el Cuadro 18 se observa un ejemplo, y es un ejemplo entero. Es una masa situada en la

unión de los cuadrantes inferiores de la mama derecha.

El Cuadro 19 muestra el estudio por RM. Tiene áreas de necrosis tumoral, hiperintensidad en T2, capta contraste como una lesión sólida. Muestra el comportamiento en difusión y el valor de mil de la difusión y la resolución tiene que tener valores de ADT muy bajos. Si se compara con el quiste que hay al lado la diferencia está clara, el quiste sería el paradigma del compor-



Cuadro 24



Cuadro 25

tamiento benigno, mientras que el otro es el paradigma del comportamiento de la lesión maligna.

Luego, cuando se reconstruye (Cuadro 20) se muestra un fenómeno normal, es el drenaje venoso de la mayoría de los tumores. Los tumores aumentan su vascularización de acción y siempre tienen una vena de drenaje de mayor tamaño, fácil de verla con resonancia.

El Cuadro 21 muestra la estrategia señalada antes, clips y más clips. Si esas pacientes hacen una respuesta completa vamos a perder dónde estaba el lecho tumoral o no les vamos a poder ofrecer cirugía conservadora. En algunos casos es legítimo ofrecérsela. Esas pacientes raramente hacen recidiva local, si algún problema tienen, lo tendrán en otro sitio.

En el Cuadro 22 se puede ver el estudio durante el tratamiento. Se observa que el tumor se ha reducido concéntricamente y los valores de ADT, si los mirásemos, irían subiendo.

El Cuadro 23 muestra la reconstrucción del mismo tumor de antes en su fase intermedia de

seguimiento.

En el Cuadro 24 se muestran las imágenes de los clips de cómo estaban al principio a cómo están ahora. Lo que han hecho precisamente, porque están en el tejido sano circundante, es converger y juntarse todos.

En el Cuadro 25 se ha intentado poner alguna imagen del principio, el medio y el final, precisamente mostrando esto, cómo el tumor desaparece. El tumor es siempre tejido añadido, no es tejido transformado. Cuando ese tejido añadido lo tratamos, lo que hace es volver a desaparecer, se contrae, y el tejido sano circundante ocupa su espacio.

Parece que las modalidades de imagen algo pueden decir o algo pueden ayudar en el manejo y en la identificación de estas lesiones. Seguro que además ya hay otros grupos que lo han reproducido y se asume como un marcador alternativo. La ausencia de realce después de quimioterapia en estas pacientes, es un indicador de buen pronóstico para intervalo libre de enfermedad y supervivencia global. Muchas gracias.