

**FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CÁNCER DE MAMA TEMPRANO
CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES**

- Mayo 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, demás entidades relacionadas y su aplicación por todos los especialistas del país.



ÍNDICE

Tema	Página
Factores pronósticos clínicos y quirúrgicos	3
Factores pronósticos clínicos	3
Tamaño tumoral	3
Factores pronósticos quirúrgicos	3
Cirugía Axilar	3
Bibliografía recomendada	4
Factores anátomo-patológicos	5
Tamaño tumoral	5
Márgenes	8
Tipo histológico	9
Grado tumoral	10
Ganglios linfáticos	11
Receptores de Estrógeno y Progesterona	13
Ki67	14
HER2	15
Bibliografía recomendada	16
Plataformas genómicas	17
Perfiles genómicos	17
Firmas genómicas más conocidas	17
Bibliografía recomendada	19
Factores predictivos vinculados al tratamiento	21
Fenotipos de cáncer de mama	21
Resumen	21
Bibliografía recomendada	22

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS Y QUIRÚRGICOS

Factores Pronósticos Clínicos

Las causas de menor supervivencia asociadas a cáncer de mama son multifactoriales, entre las que 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 a los 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 para metastatizar debido un curso biológico menos agresivo.

En cuanto al tamaño metastásico en los ganglios axilares, las diferentes publicaciones concluyen que las células tumorales aisladas (CTA < 0,2mm y/o \leq 200 células), no están vinculadas a un mal pronóstico. Las micrometástasis (0,2 a 2mm) en el ganglio centinela, podrían obviar el vaciamiento axilar, aunque no sería concluyente esta indicación en términos de pronóstico y tratamiento.

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

Para definir mejor la categoría de pacientes que podrían ser excluidos 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 MSKCC indican que pacientes con tumores menores a 1cm tienen un riesgo de recaída a 20 años de 10-12 % (5,6). En estas pacientes con factores anatómicos favorables (tamaño < 1cm, axila negativa) el perfil de IHQ (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 el 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 a 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 ó 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 inyectarán 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 comparando las dos técnicas habituales para la identificación del ganglio centinela, no encontraron diferencias entre ambos métodos en cuanto al porcentaje de identificación, valor predictivo y el tiempo en la identificación.

La presencia de micrometástasis puede relacionarse con ganglios no centinelas positivos en un 15% y la de 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 linfadenectomía y compararlos con un grupo que no recibieron 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 ó 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.

BIBLIOGRAFIA 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 et al. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24:1071-1080.

3-Nemoto 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-Koscienly 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 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 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. Morrow M., Rademaker AN, Bethke KP, et al. Learning sentinel node biopsy : results of a prospective randomized trial of two techniques *Surgery*. 1999 ; 126 :714-22.

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*. 1999; 126: 714-22.

9- Armando E. Giuliano, Kelly K. Hunt, Karla V. Ballman, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. A Randomized Clinical Trial. *Jama*, February 9, 2011- vol 305, Nº 6 569-575.

10- Viviana Galimberti, Bernard F. Cole, Stefano Zurrada, Giuseppe Viale, 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 A.E., 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. 2010, 252(3):426-432.

12- Marieke E. Straver, Philip Meijnen, Geertjan van Tienhoven, 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, 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 invasor. En los tumores con componente invasor e in situ, sólo 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 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.

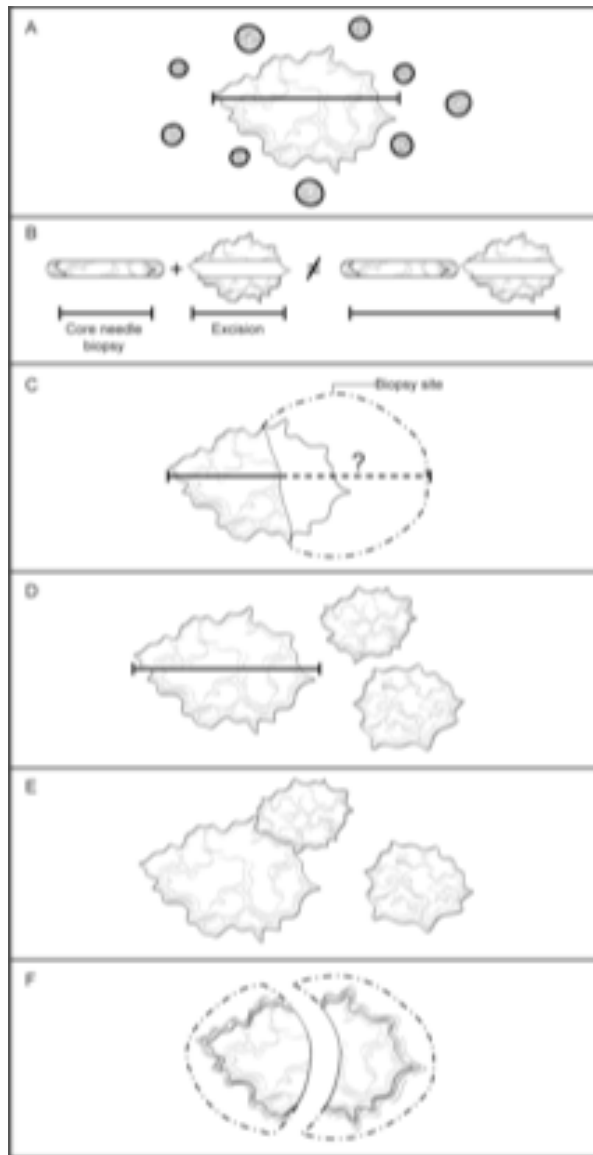


Figura 1. Determinando el tamaño de un carcinoma invasor ⁽⁵⁾

A: Carcinoma invasor con carcinoma ductal in situ (CDIS) a su alrededor (circundante). El tamaño sólo 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 escisional, ya que así se sobrestima el verdadero tamaño. El mejor tamaño para la clasificación debe ser tomado en consideración del tamaño mayor del carcinoma en ambos especímenes así como la medida por imágenes antes de la biopsia "core".

C: Carcinomas invasores pequeños con cambios adyacentes por la biopsia. En algunos especímenes escisionales, 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 determinar el mejor tamaño para su clasificación.

D: Carcinomas múltiples invasores. Si están presentes múltiples carcinomas invasores el tamaño del carcinoma invasor mayor es utilizado para clasificar el "T". El sufijo "M" es utilizado para indicar que hay múltiples carcinomas invasores.

E: Carcinomas múltiples invasores muy cercanos. Puede ser difícil distinguir tumores múltiples adyacentes de un carcinoma invasor de mayor tamaño. Un examen cuidadoso del espécimen con la obtención de tejido entre las lesiones es esencial. La correlación entre los hallazgos imagenológicos puede ayudar. Generalmente, la confirmación microscópica del tamaño del tumor de mayor tamaño identificado macroscópicamente, es el utilizado para la clasificación del "T".

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 sobrestimar 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 a la última edición de 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 asociado con carcinoma invasor y / o carcinoma in situ (CDIS y / o CLIS) en el parénquima mamario adyacente.

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

pT1 mi: tumor de < o = a 1 mm en su mayor dimensión (microinvasión).

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

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

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

pT2: tumor > de 20mm pero < o = 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 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 la epidermis por el carcinoma, sin ulceración, no cambia el T.

pT4a: Extensión a pared torácica, no incluye sólo 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 de 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 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 expresado como > ó < de una medida (Ej: < de 1mm.)

En caso de observarse CDIS, se debe informar además el estado de los márgenes en lo que se refiere 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, mucinoso puro, cribiforme y de mal pronóstico a los carcinomas metaplásicos y al micropapilar.

Actualmente, son ejemplo del valor pronóstico del tipo histológico, los carcinomas adenoideo-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 a su morfología evaluada con técnica de rutina (Hematoxilina - Eosina). Se sugiere utilizar la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) vigente (2012).

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

Carcinoma microinvasor

Carcinoma ductal invasor (NOS: “not otherwise specified”)

- Carcinoma mixto
- Carcinoma pleomórfico
- Carcinoma con células gigantes osteoclasticas
- 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 de 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 supervivencia 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 debe 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 túbulos, 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

Sólo 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

Sólo 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)

Sólo microinvasión presente (no se gradúa)

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

+ Número of 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

Grade 3: scores 8 o 9

Sólo 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 al 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 $> 2\text{mm}$ y se estadifican como pN1. Estas metástasis han demostrado valor pronóstico en múltiples estudios.
- **Micrometástasis:** son aquellas metástasis que miden entre 0,2 y 2mm 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 $\leq 0,2\text{mm}$ o están constituidas por ≤ 200 células, son generalmente detectadas por IHQ y se consignan como pN0(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 disecar todos los ganglios recibidos, los mismos deben ser cortados en rodajas de 2mm 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, pero 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/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 (>0,2mm a 2 mm y / o > 200 células)

Número de ganglios linfáticos con células tumorales aisladas (≤ 0.2 mm y/o ≤ 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 a 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 sólo 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)

___ pN0: no se identifican metástasis en ganglios linfáticos regionales

___ pN0 (i-): no se identifican metástasis en ganglios linfáticos regionales, negativo con IHQ

___ pN0 (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)

___ pN0 (mol-): no se identifican metástasis en ganglios linfáticos regionales, negativo para hallazgos moleculares (RT-PCR)

___ pN0 (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 sólo 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 como valor predictivo a la terapia antiestrogénica y los de progesterona como 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, metastásicos y en carcinoma in situ.

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

Dentro de 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 ó 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 cirujano en caso de piezas quirúrgicas). Esto 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 a las guías de recomendación ASCO/CAP de 2010 se **consideran POSITIVOS aquellos tumores con 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 atrición, ausencia de correlación con 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 (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, 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, 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 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 el 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, todavía en controversia, entre el 20% y el 29%, por debajo del cual se 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 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 unificación de criterios sobre la lectura y determinación de este marcador.

HER2

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 al 15% de los cánceres invasores de mama son positivos para HER2.

La determinación del estado de HER2 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 ó metástasis (alrededor del 95%).

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

Al igual que 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 reactivos estandarizados en laboratorios acreditados (preferentemente sujetos a controles de calidad) y en manos de patólogos expertos en su interpretación.

La determinación en citologías sólo 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 (Ej. en metástasis óseas).

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

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

De acuerdo a 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/EQUIVOCO) 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 AMPLIFICACION GENETICA 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 HER2 / Cr 17 menor de 2.0 con conteo de señal mayor de 6 señales por célula.

EQUIVOCO: 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 a los scores antes descritos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA:

- 1.- Manual del INC
- 2.- Patrick L. Fitzgibbons, MD; David L. Page, MD; Donald Weaver, MD; Ann D. Thor, MD; D. Craig Allred, MD; Gary M. Clark, MD; Stephen G. Ruby, MD; Frances O'Malley, MD; Jean F. Simpson, MD; James L. Connolly, MD; Daniel F. Hayes, MD; Stephen B. Edge, MD; Allen Lichter, MD; Stuart J. Schnitt, MD. "Prognostic Factors in Breast Cancer".
- 3.- College of American Pathologists Consensus Statement 1999" Arch Pathol Lab Med. 2000;124:966–978.
- 4.-"Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma". Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. Protocol web posting date: June 2012
- 5.- ASCO/CAP recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol June 1, 2010 vol 28, 162784-2795.
- 6.- Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. J Natl Cancer Inst. 2009;101(10):736–750.
- 7.- Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group Mitch Dowsett, Torsten O. Nielsen, Roger A'Hern, John Bartlett, R. Charles Coombes, Jack Cuzick, Matthew Ellis, N. Lynn Henry, Judith C. Hugh, Tracy Lively, Lisa McShane, Soon Paik, Frederique Penault-Llorca, Ljudmila Prudkin, Meredith Regan, Janine Salter, Christos Sotiriou, Ian E. Smith, Giuseppe Viale, Jo Anne Zujewski, Daniel F. Hayes. J Natl Cancer Inst 2011;103:1-9
- 8.- Antonio C Wolff, Hammond, Hicks, Dowsett, Mc Shane, Allison. Allred, Barlett, Bilous, Fitzgibbons, Hanna, Jenkins, Mangu, Paik, Perez, Press, Spears, Vance, Viale and Hayes. 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, October 2013.
- 9- Hammond and Hicks. ASCO/CAP Her 2 neu Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications. Arch Pathol Lab med-Vol 139, August 2015, 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 mamarios. 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 a 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 HER positivo definido por inmunohistoquímica; sólo la mitad de los tumores HER2 positivos por IHQ es HER2 enriquecido en PAM50; la otra mitad puede incluir cualquier subtipo, pero en su mayoría son luminales B triple positivos (HER2 positivo-RH positivo). Por otra parte, hasta un 30% de los cánceres del subtipo HER2 enriquecidos no expresan receptores HER2 de membrana.
- C) Tipo basal. El perfil triple negativos (RH negativos y HER2 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 perfiles 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 1 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 positivo 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 a 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 de 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, N0-1, la supervivencia a 10 años fue 95% para el buen pronóstico y 55% para el grupo de mal pronóstico. 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 90 vs 70% para buen y mal pronóstico.

Estas dos tecnologías (OncotypeDX y Mammaprint) están siendo evaluadas por sendos ensayos clínicos randomizados (MINDACT yTAILORX), 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, and Ki67) de una manera estandarizada y con estrictos controles de calidad. Aunque algunos estudios dicen que puede separar los luminales A y B y tiene similares resultados de OncotypeDX.

Tabla 1: **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 4;
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: Her-2 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 predictivo independiente, en especial en mujeres postmenopáusicas.

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

Fenotipos 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 HER 2 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 al conocimiento de los:

Receptores Hormonales (RE y RP), Her-2 y Ki-67 en: Luminal A, Luminal B, Her-2 Positivo y Triple Negativo.

En estudios clínicos, fue demostrado 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.

Luminal A	Luminal B	Her 2 +	Triple Negativo
RE + RP + (≥20%)	RE+	RH+	RH -
Her2 -	-/+	+	-
Ki67 20%-29% +	> 20%-29% +		

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA:

- 1.- Ross JS, Multigene classifiers, prognostic factors, and predictis of breast cancer clinical outcome. *Adv Ant Pathol* 2009;16:204-15
- 2.- 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.
- 3.- 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
- 4.- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist guideline recommendations form immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 28:2784-95
- 5.- 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
- 6.- Colleoni M et al. *J Clin Oncol* 2010; 28, 2966-73
- 7.- 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., A. Goldhirsch 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.- Tolaney 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, Elermann 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* 371;(2) July 10, 2014
- 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* July 24, 2015
- 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.- Pagan 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

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**

- Mayo 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

