

MESA REDONDA: NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

Determinación del HER2: técnicas, procedimiento e interpretación

Silvia Vázquez, Mónica Masana, Marta Pizarro y Leticia Puerta

Servicio de Anatomía Patológica, USP-Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

Introducción

El cáncer de mama es una de las causas principales de muerte en mujeres, por lo que es necesario identificar las alteraciones celulares que intervienen en él, como son las del gen *HER2*. En el laboratorio de anatomía patológica se analiza la sobreexpresión de este gen como factor pronóstico y predictivo en cáncer de mama.

Métodos de detección

La sobreexpresión de *HER2* puede determinarse mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) o de hibridación in situ, ya sea por fluorescencia (FISH) o mediante cromógeno (CISH).

Las técnicas de IHQ ponen de manifiesto el receptor mediante el uso de anticuerpos que se unen a él. El resultado de la sobreexpresión de esta proteína predice la respuesta terapéutica mediante el trastuzumab.

Las técnicas de FISH permiten cuantificar el número de copias, tanto del gen como de la proteína que éste expresa. En este caso se evaluará el número de cromosomas 17 y la amplificación del *HER2* dando lugar a un cociente entre ambos que dará valor a la interpretación.

Las técnicas de CISH marcan el ácido nucleico con sondas de hibridación in situ, detectándolas con cromógenos similares a los que se usan en las técnicas de IHQ.

Interpretación de los resultados

Mediante IHQ

El patólogo es el responsable de la interpretación de los resultados. Lo hará en la parte de tejido donde haya componente infiltrante y valorará la tinción de membrana.

- Resultado negativo (0/1+): si hay ausencia de tinción de membrana o tinción en menos del 10% de las células (0), o si la tinción de la membrana es débil e incompleta en más del 10% de las células (1+).
- Resultado positivo (3+): si la tinción de membrana es completa e intensa en más del 30% de las células.
- Resultado indeterminado o *borderline* (2+): si hay tinción completa de membrana, débil o moderada en más del 10% de las células o tinción completa e intensa en el 10-30% de las células. También se incluirían en este grupo (2+) los casos en los que ha habido una interpretación difícil a causa de artefactos causados por la fijación o durante el proceso de la técnica.

Mediante FISH o CISH

El patólogo evaluará en el componente infiltrante al menos 20 células en al menos 2 áreas tumorales distintas.

- Resultado no amplificado: cuando las señales del gen *HER2* frente a las señales del cromosoma 17 sean $< 1,8$.
- Resultado amplificado: cuando las señales del gen *HER2* frente a las señales del cromosoma 17 sean $> 2,2$.
- Resultado *borderline*: cuando las señales del gen *HER2* frente a las señales del cromosoma 17 sean $> 1,8$ y $< 2,2$.
- Resultado no interpretable: cuando no haya presencia de señales de una u otra sonda en al menos 20 células, si estas señales son débiles o inexistentes en más del 25% de las células, si no es posible valorar como mínimo 2 áreas diferentes de carcinoma infiltrante o si los controles no muestran el resultado esperado.

Conducta ante los resultados

Para la valoración del *HER2* los consensos nacionales e internacionales recomiendan inicialmente las técnicas de IHQ. Los resultados que se diagnostiquen con 2+ por IHQ deben de reevaluarse con las técnicas de FISH. Los resultados

que se puntúen con 3+ por IHQ y los casos con 2+ que tienen amplificación con las técnicas de FISH se consideran susceptibles para tratamiento con trastuzumab. Los pacientes con 0 o 1+ y los 2+ que no tienen amplificación con las técnicas de FISH se consideran no elegibles para tratamiento.

Bibliografía recomendada

- González LA, Ávila A, Echeverri C, Jaramillo S, Salazar RD, Aristazábal BH. Cáncer de mama: HER2/neu, métodos diagnósticos y consideraciones clínicas. *Rev Colomb Cancerol.* 2007;11:40-57.
- Palacios J, Andreu X, Calasanz MJ, et al. Recomendación para la determinación de HER2 en cáncer de mama. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Rev Esp Patol.* 2009;42:3-16.
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:18-43.

Tomosíntesis

Cecilia Aynes Suárez

Radiología, UDIAT, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

Objetivos

Dar a conocer el funcionamiento de la tomosíntesis basándonos en nuestra experiencia desde mayo de 2011 con una Tomosíntesis Selenia Dimensions de la casa comercial Hologic™.

Discusión

Limitaciones de la mamografía 2D

- Búsqueda de una tumoración en estadio precoz y en mamas densas.
- Se obtienen 2 planos: craneocaudal y oblicuo para el estudio de un volumen.
- Superposición de estructuras anatómicas.

Ventajas de la tomosíntesis

- En las lesiones que sólo pueden verse en una proyección, la tomosíntesis puede encontrarlas en el volumen de la mama.

- Ofrece un mejor contraste entre el tejido glandular y la grasa, y entre las lesiones y el parénquima circundante.
- Reduce la superposición de estructuras anatómicas.

El tubo de rayos X de la tomosíntesis es de tungsteno, permitiendo reducir la dosis de radiación que recibe el paciente, mejorando la calidad y el contraste, y optimizando la calidad.

La técnica de mayor elección hasta el momento es el "combo", que consiste en realizar una mamografía 2D y una tomosíntesis en una única compresión.

Conclusión

Combinando la mamografía 2D con la tomosíntesis 3D aumenta la sensibilidad diagnóstica y se reduce también la tasa de recitaciones.

Ecografía automática y volumétrica 3D de mama-ABVS

Vanesa Marín^a y Francesca Gras Canals^b

^aRadiología, Sección de Patología Mamaria CDI, Tarragona, España

^bRadiodiagnóstico, Sección de Patología Mamaria CDI, Tarragona, España

- ¿Qué es la ecografía automática volumétrica 3D de mama?
- Tipo de equipo, características y su funcionamiento.
- Adquisición de las imágenes por un técnico en radiología formado en ecografía.
- Análisis y revisión de las imágenes e informe ecográfico.

La ecografía automática volumétrica ABVS, es una ecografía de todo el volumen de la mama adquirida automáticamente.

El equipo consta de un ecógrafo de alta gama, un transductor multifrecuencia 14LSBV y una estación de trabajo.

El ecógrafo es un ACUSON S2000 con posibilidad de adquisición manual, elastografía y Doppler color.

El transductor, de 15,4 × 16,8 × 6 cm, sostenido por un brazo mecánico, efectúa de forma automática un *scanner* de todo el volumen de la mama mediante 3 o 4 adquisiciones, dependiendo del tamaño de la mama. El grosor de corte es de 0,5 mm. En cada recorrido se efectúa una adquisición de 400 imágenes. El tiempo medio de la adquisición es de 1 min por proyección, lo que representa un tiempo aproximado de 10 min desde que se posiciona hasta el final de la exploración.

La adquisición la efectúa un técnico preparado, formado en mama y en ecografía.

Los datos obtenidos se envían a la estación de trabajo, donde se almacenan hasta que se efectúa la lectura por el radiólogo.

Las imágenes se pueden visualizar en proyecciones axial, sagital y coronal. La proyección coronal es la que da una nueva visión anatómica desde la superficie de la piel hasta las costillas. Cuando se identifica una lesión se localiza exactamente teniendo en cuenta el huso horario, la distancia al pezón y la distancia a la piel. El tiempo de lectura oscila entre 5 y 10 min, dependiendo de la mama y de la experiencia del radiólogo.

Presentaremos casos clínicos de la práctica diaria para su análisis y discusión.

Bibliografía recomendada

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone, in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. 2008;299:2151-63.

Kelly KM. *Eur Radiology*. 2010.

Kopans DB. Breast cancer screening with ultrasonography. *Lancet*. 1999;354:2096-7.

Leconte I, Feger C, Galant C, Berlière M, Berg BV, D'Hoore W, et al. Mammography and subcutaneous breast sonography of non palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180:1675-9.

Tomografía por emisión de positrones en patología mamaria

Jordi Ribera Perianes

Enfermería, Hospital Clínic, Barcelona, España

La PET o tomografía por emisión de positrones es una técnica de la especialidad de medicina nuclear. El radiofármaco más utilizado en patología mamaria es la ¹⁸FDG (18-fluor-desoxiglucosa). Es un compuesto de estructura y comportamiento metabólico similares a la glucosa, que lleva asociado a su estructura química el radionúclido ¹⁸Fluor, emisor de positrones con un tiempo medio muy corto (110 min). Las células tumorales, al tener un metabolismo más elevado que las células normales, consumen una mayor proporción de glucosa. La intensidad de la actividad metabólica tumoral detectada con la PET guarda habitualmente una relación proporcional con su agresividad, por lo que este dato nos proporcionará una información pronóstica.

Los pacientes deben seguir una preparación previa: ayunas de 4 h, hidratación adecuada con agua y control de glucemia en caso de diabetes o tratamiento con cortisona.

Una vez en la unidad se ajusta la dosis en función del peso del paciente y si tiene un control de glucemia < 160 mg/dl se administra la ¹⁸FDG. Tras permanecer en reposo absoluto y bien abrigado durante más de 45 min es trasladado al tomógrafo PET.

Un tomógrafo PET-TC utiliza actualmente una serie de cristales conectados a fototubos, agrupados en múltiples anillos de detección en 360°, que detectan los 2 fotones gamma de 511 KeV generados a partir de la aniquilación de un positrón (emitido por el ¹⁸F) con un electrón del medio. Asociada a esta configuración se monta un sistema TC multicorona de rayos X compuesto de 2 a 16 anillos.

El estudio consiste en: a) realización de TC con baja energía (topograma) para seleccionar el área corporal de adquisición del estudio; b) adquisición de TC convencional, y c) adquisición de PET.

Con la ayuda de un *software* específico se consigue la fusión de las 2 imágenes (PET y TC) en una sola denominada fusión (PET-TC). En la imagen fusionada podemos visualizar el posicionamiento anatómico (TC) de la señal tomográfica de la ^{18}F FDG (PET) facilitando una información, tanto metabólica como anatómica, de gran valor diagnóstico. Seguidamente se realiza una valoración visual y semicuantitativa (índice SUV). La determinación del SUV máximo se utiliza en la valoración del grado de malignidad de una lesión visualizada en las imágenes PET y en la discriminación de lesiones benignas/malignas.

Las indicaciones del PET en patología mamaria son:

- *Diagnóstico de masas palpables.* En casos de duda diagnóstica con otros métodos previo a una mastectomía. Permite cuantificar la actividad metabólica del tumor mediante el cálculo del coeficiente SUV. Evita falsos positivos frente a MRI.
- *Evaluación de la actividad ganglionar.* Es válida para descartar macrometástasis, ya que permite evaluar la presencia anormal de actividad metabólica elevada en los ganglios linfáticos. Actualmente, no puede sustituir a la técnica del ganglio centinela en la valoración de presencia de micrometástasis a nivel ganglionar.
- *Identificación de metástasis.* Permite identificar metástasis distales así como determinar su extensión y grado de malignidad en función del SUV obtenido.
- *Evaluación del tratamiento de quimioterapia.* Monitoriza la respuesta a la terapia a partir de las 2 semanas de iniciada. Comparación de la actividad tumoral del tumor realizando una PET antes y después de tratamiento con quimioterapia.
- *Detección de cáncer de mama primario.* Utilización de nuevos dispositivos que permiten la realización de la PET en posición de decúbito prono y/o instrumental PET específico para la detección de cáncer de mama. El objetivo de éstos es conseguir aumentar la identificación tomográfica de las lesiones y obtener una mejor correlación anatómica de las imágenes con la anatomía real.

Actualmente se está llevando a cabo una actividad intensa para conseguir estudios que corroboren su utilización para indicaciones de *screening*, diagnóstico diferencial malignidad/benignidad, y estadificación inicial.