



SOLCA
NÚCLEO DE QUITO



Cáncer de Mama Triple Negativo Grupo Heterogéneo de Neoplasias

Dra. Isabel Alvarado-Cabrero

Centro de Referencia Oncológica

Hospitales Star Médica Centro y Tlalpan

Unidad de Medicina Experimental, Facultad

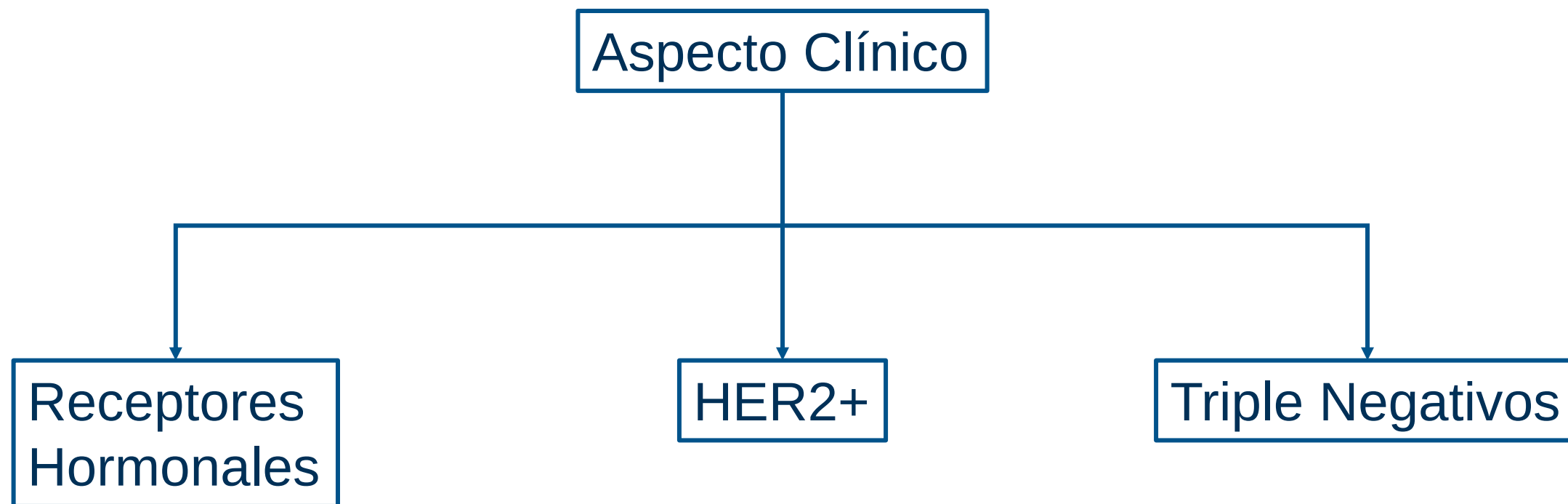
De Medicina UNAM

Secretaria General

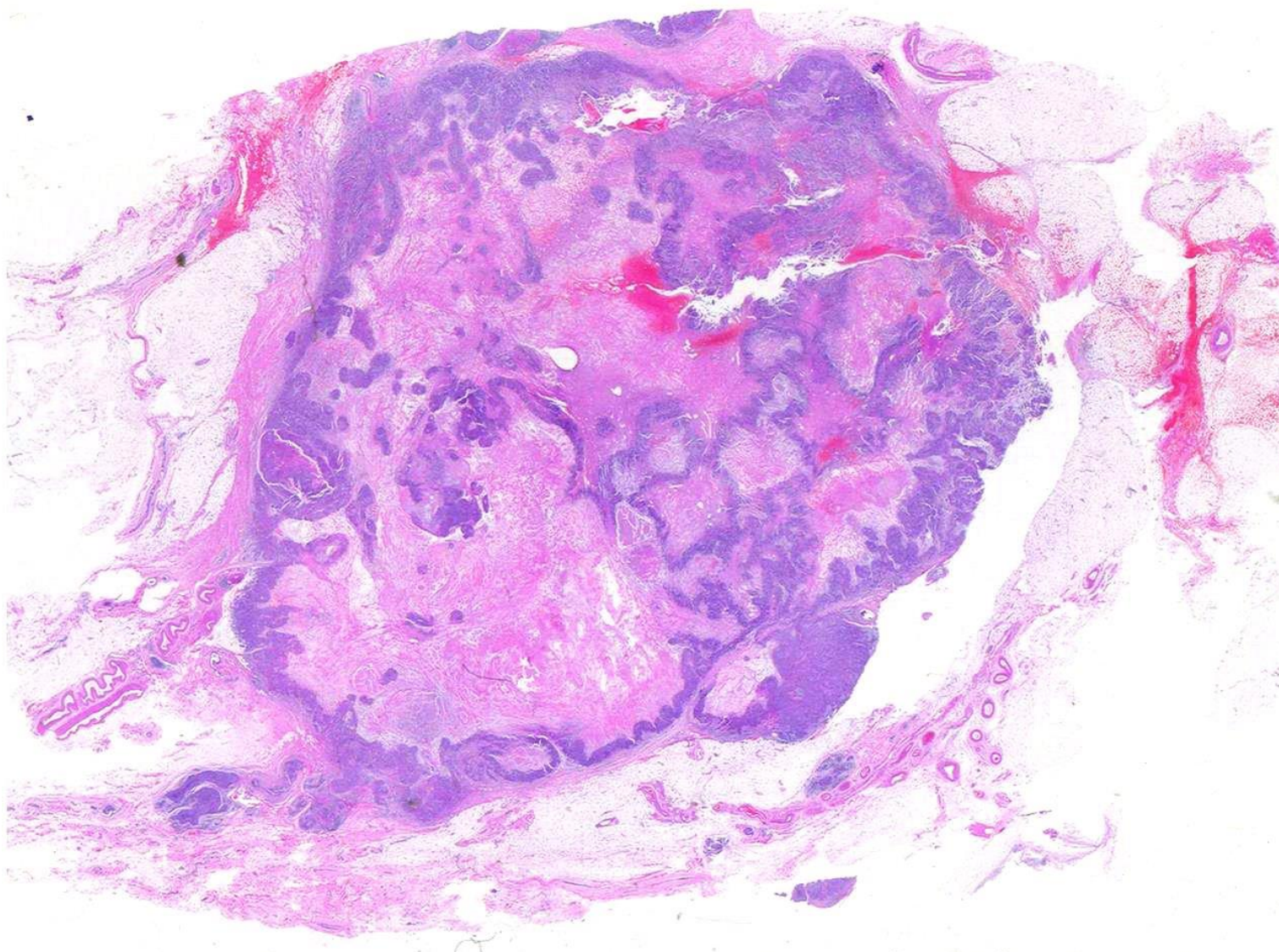
Sociedad Latinoamericana de Patología

@vintage81106614

Cáncer de Mama Triple Negativo





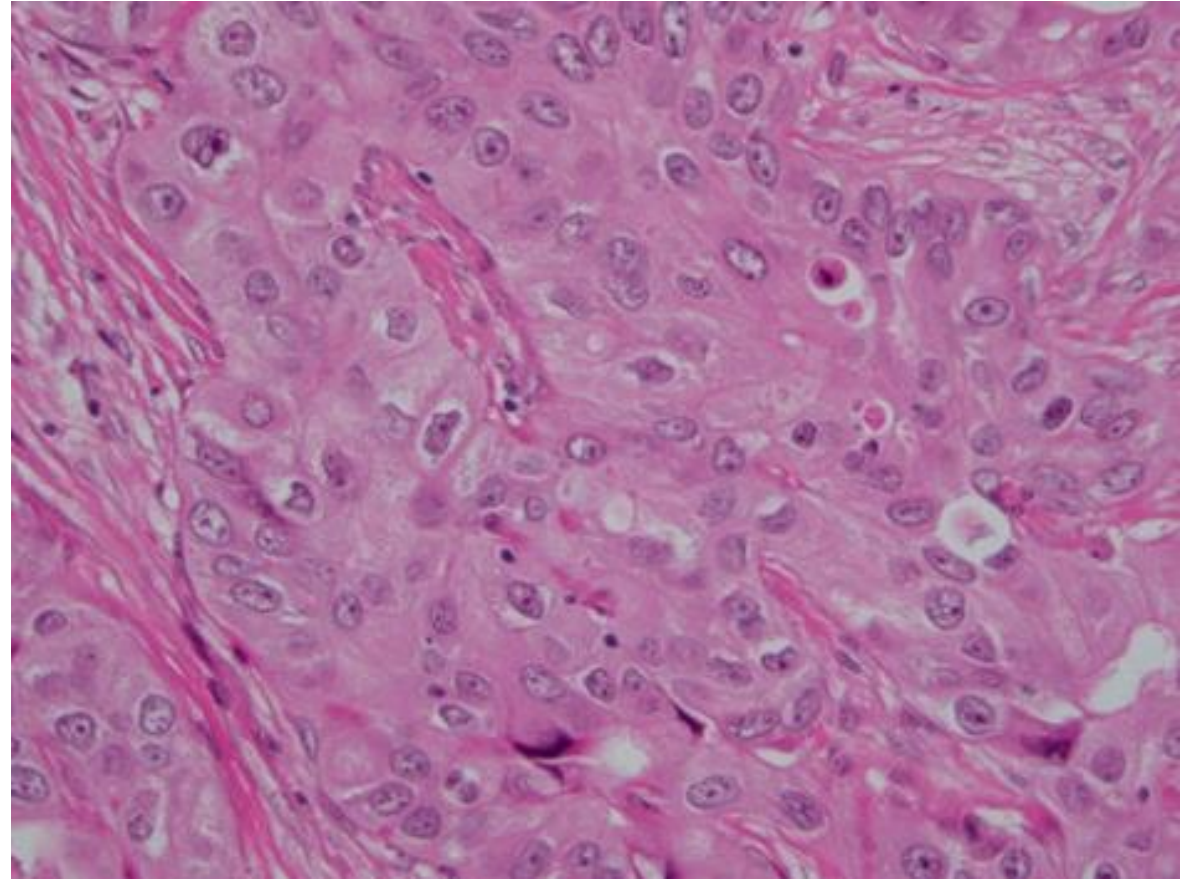
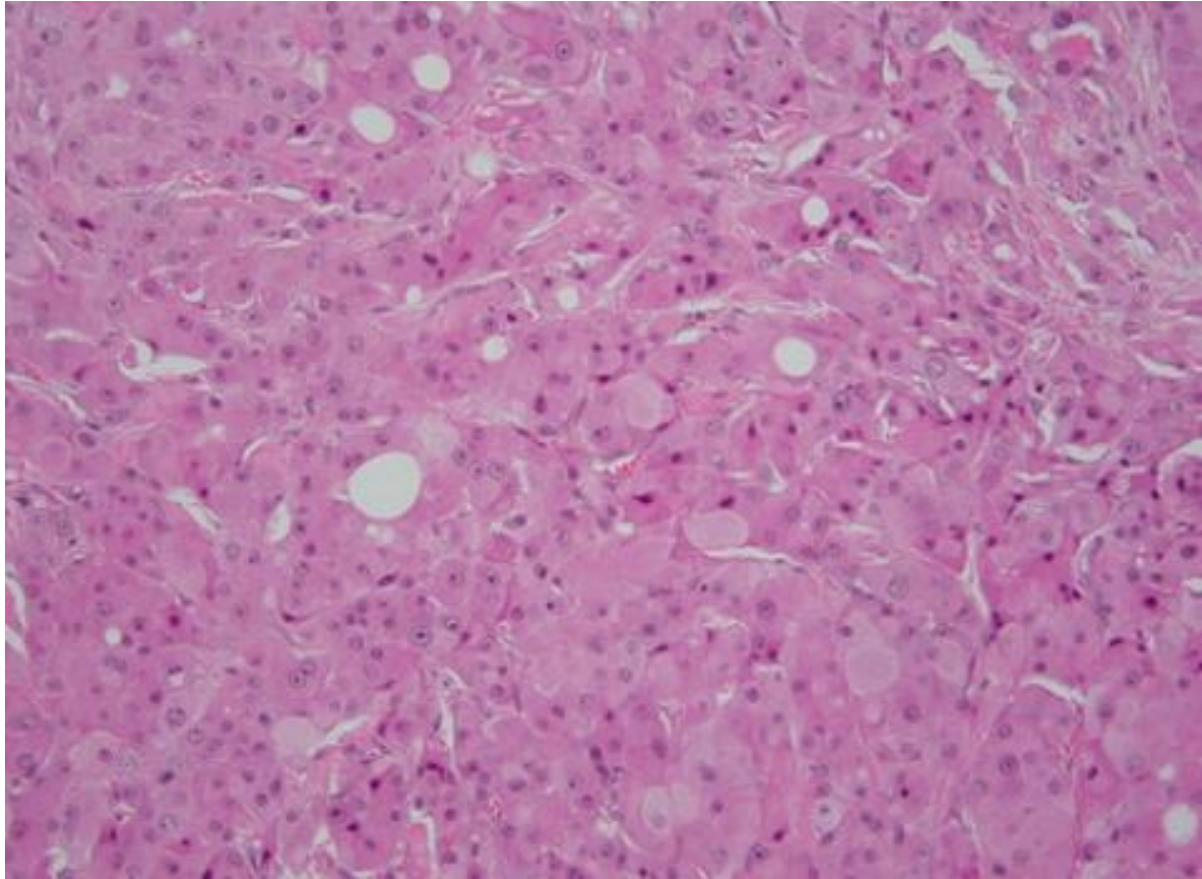


Mujer de 32 años de edad, con cáncer de mama triple negativo, Mutación en BRCA1

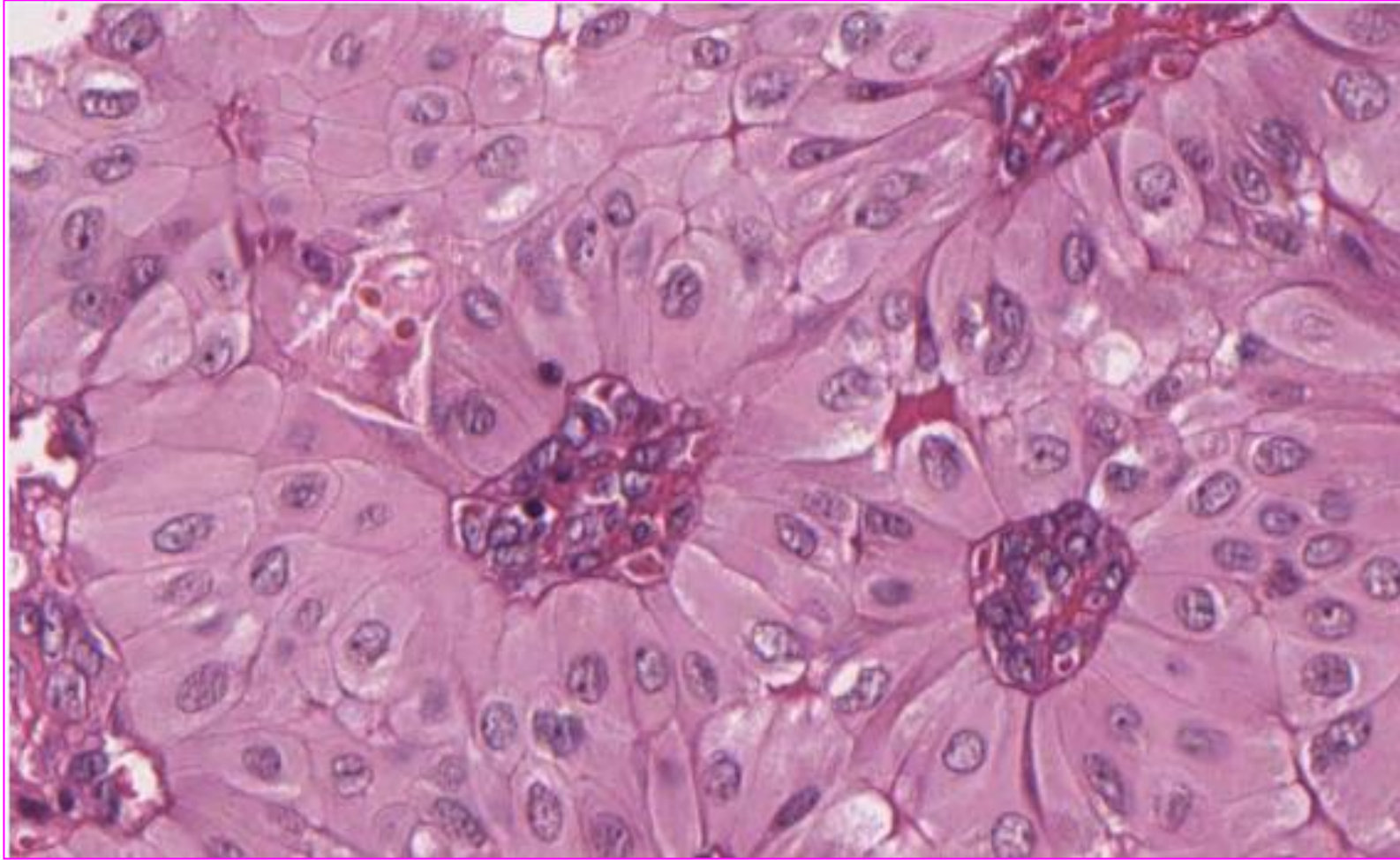
Carcinoma Mamario Triple Negativo

- Tipos histológicos de alto grado
 - Carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico
 - Bordes empujantes
 - Marcado pleomorfismo nuclear
 - Numerosas mitosis
 - Linfocitos
 - Zonas de necrosis geográfica

Carcinoma Invasor con Características Apocrinas



Carcinoma de Células Altas con Polaridad Reversa



Mutación IDH2p.Arg 172 (32/38 casos descritos), peculiar

Cáncer de Mama Triple Negativo

- Entre los diferentes tipos de cáncer mamario
 - Frecuencia: 12%-20%
 - Representa el 40% de la mortalidad asociada a cáncer de mama
 - Más común entre mujeres:
 - Latinas
 - Africanas
 - Afroamericanas
- 10-15%

Cáncer de Mama Triple Negativo

- Recaídas tempranas
- Metástasis:
 - Pulmón
 - Hígado
 - SNC
- Supervivencia: pobre

Cáncer de Mama Triple Negativo

- Pacientes al momento del diagnóstico:
 - Ganglios axilares, positivos por clínica
 - Neoplasias mamarias grandes:
 - Índice pronóstico de Nottingham: Alto
- Heterogéneo:
 - Diferente evolución clínica
 - Respuesta diversa a tratamientos tradicionales o nuevas terapias blanco

Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN)

- Observaciones moleculares iniciales:
 - CMTN ocurre con mayor frecuencia en pacientes con mutaciones en BRCA1
 - BRCA-1: Importante papel en reparación del ADN:
 - Enzimas de la Poli-ADP-ribosa-polimerasa (PARP):
 - Fundamentales en reparación del ADN
- Líneas celulares que carecen de BRCA1 o BRCA2 funcional:
 - Respuesta a inhibidores PARP

Cáncer de Mama con Mutaciones BRCA-1 y BRCA-2

- Mayor prevalencia de carcinomas triple negativo
- “Carcinomas con fenotipo medular”
 - BRCA-1
- Carcinomas similares en morfología e inmunofenotipo más comunes en mutaciones BRCA-2 (luminales)

Cáncer de Mama Triple Negativo

- Carcinomas triple negativos / carcinomas con fenotipo basal
- 30% de todas las defunciones por esta enfermedad
- 39% RPC a la QT neoadyuvante
 - Pacientes con enfermedad residual:
 - Peor pronóstico (paradoja de los CTN)



Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies

**Brian D. Lehmann,¹ Joshua A. Bauer,¹ Xi Chen,² Melinda E. Sanders,³
A. Bapsi Chakravarthy,⁴ Yu Shyr,² and Jennifer A. Pietenpol¹**

¹Department of Biochemistry, ²Department of Biostatistics, ³Department of Pathology, and ⁴Department of Radiation Oncology, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA.

Clasificación Molecular del CMTN

- Lehmann 2011:
 - Basal-like-1 (BL1)
 - Basal-like-2 (BL2)
 - Inmunomodulador (IM)
 - Mesenquimal (M)
 - Similar a células troncales mesenquimales (MSL)
 - Luminal, receptor de andrógenos (LAR)

Clasificación Molecular del Cáncer de Mama

- CTN:
 - Lehmann y col. (2016) , revisitó la clasificación original
 - BL1: Grupo con mayor número de casos (35%)
 - > RPC:
 - Mejor supervivencia global (SG)/ recurrencia libre de enfermedad (RLE)
 - BL2: Grupo con menor RPC
 - Peor SG/RLE

Clasificación Molecular del Cáncer de Mama

- CTN:
 - Subtipo M:
 - Ausencia de infiltrado linfoide
 - Tendencia a dar metástasis en pulmón (< frecuente en GL)
 - LAR: Subgrupo de carcinoma lobulillares corresponde a este grupo:
 - Bajo grado/ metástasis: GL y hueso

Carcinoma mamario triple negativo

- Respuesta patológica completa:
 - Luminal RA: 10% a 29%
 - Basal-like 2: 0% a 18%
 - Basal-like 1: 41% a 50%

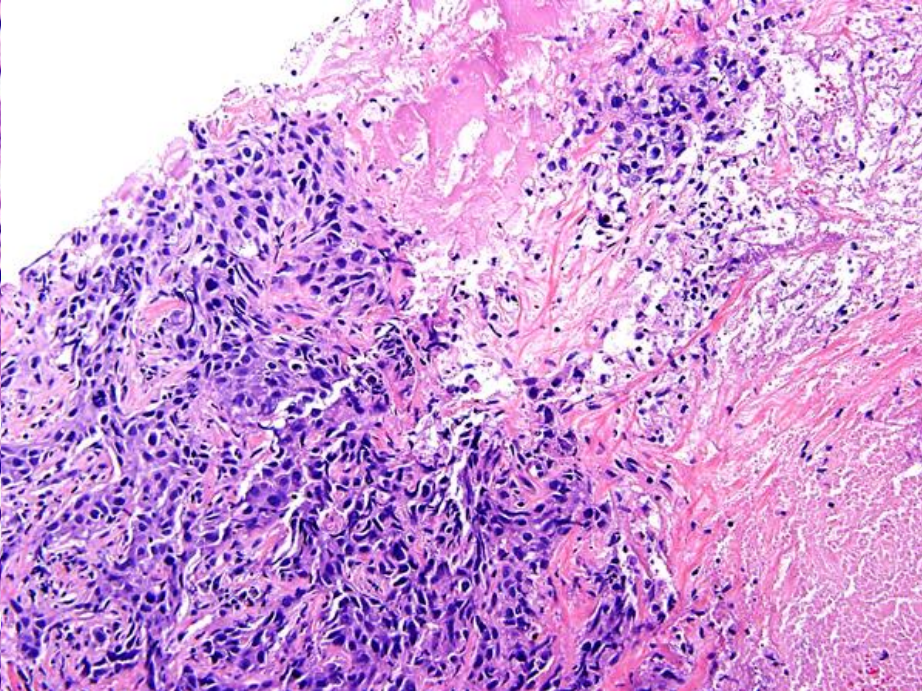
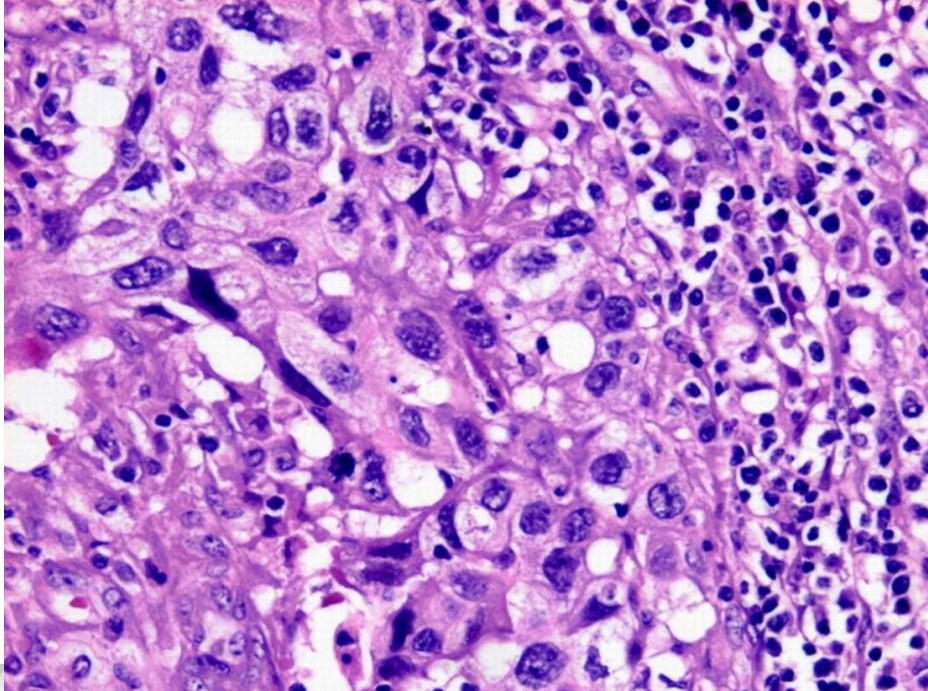
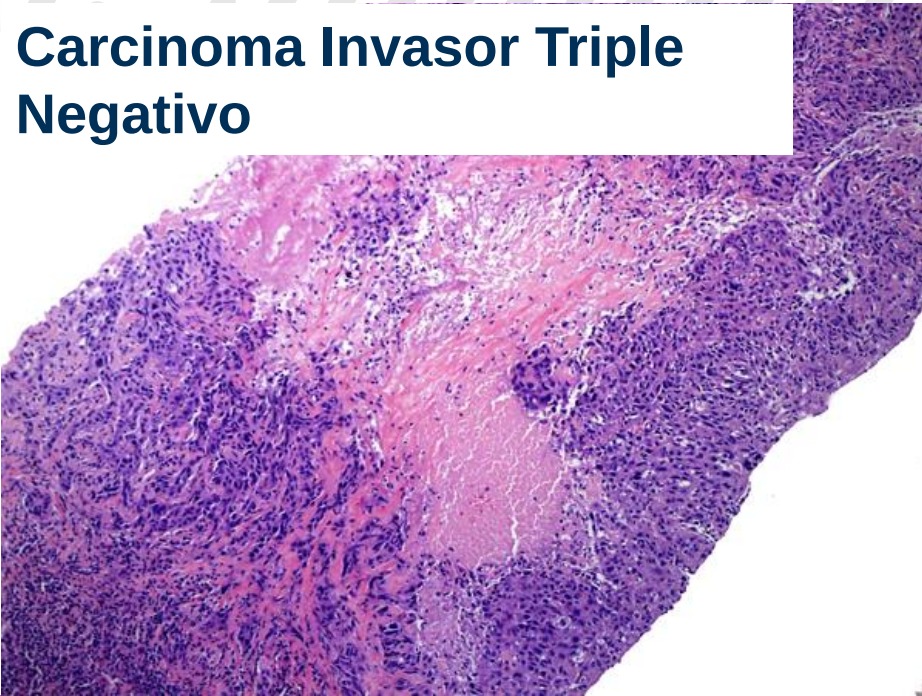
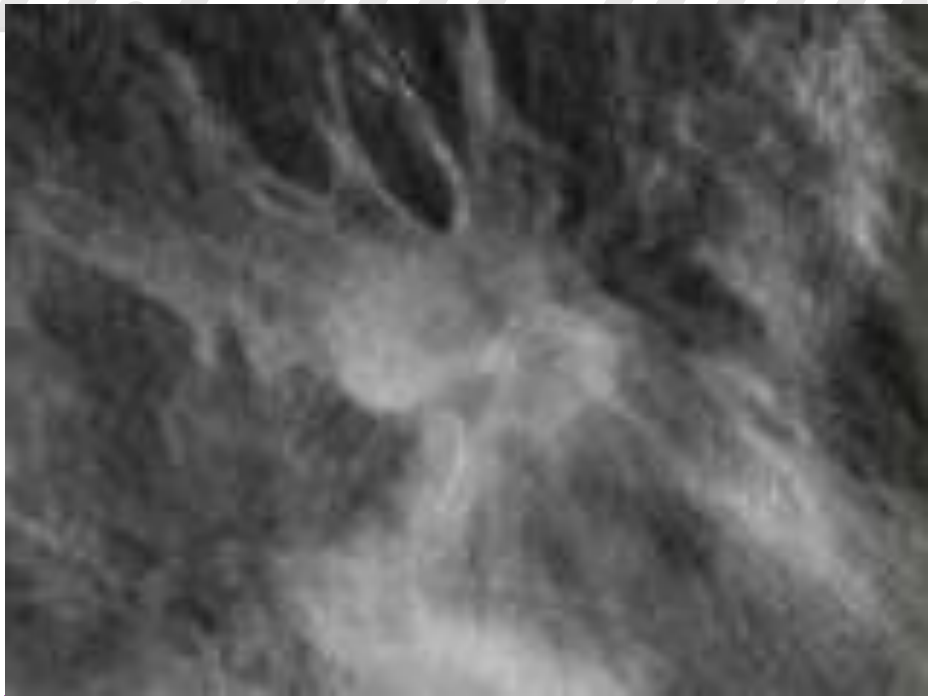
Clasificación Molecular del Cáncer de Mama

- Carcinomas Triple Negativos
- Burstein y col (2015): 4 subtipos (subtipos de Baylor)
 - LAR
 - MES
 - Basal-like immune suppressed
 - Basal-like immune activated:
 - Mejor pronóstico (papel de los TILS)

Carcinoma mamario triple negativo

- Subtipo Inmuno activado:
 - Transducción de señales inmunes a:
 - Linfocitos T
 - Células NK
 - Linfocitos B
 - Señalización:
 - IL-12
 - IL-7
- Subtipo morfológico relacionado:
 - Carcinoma mamario con fenotipo medular

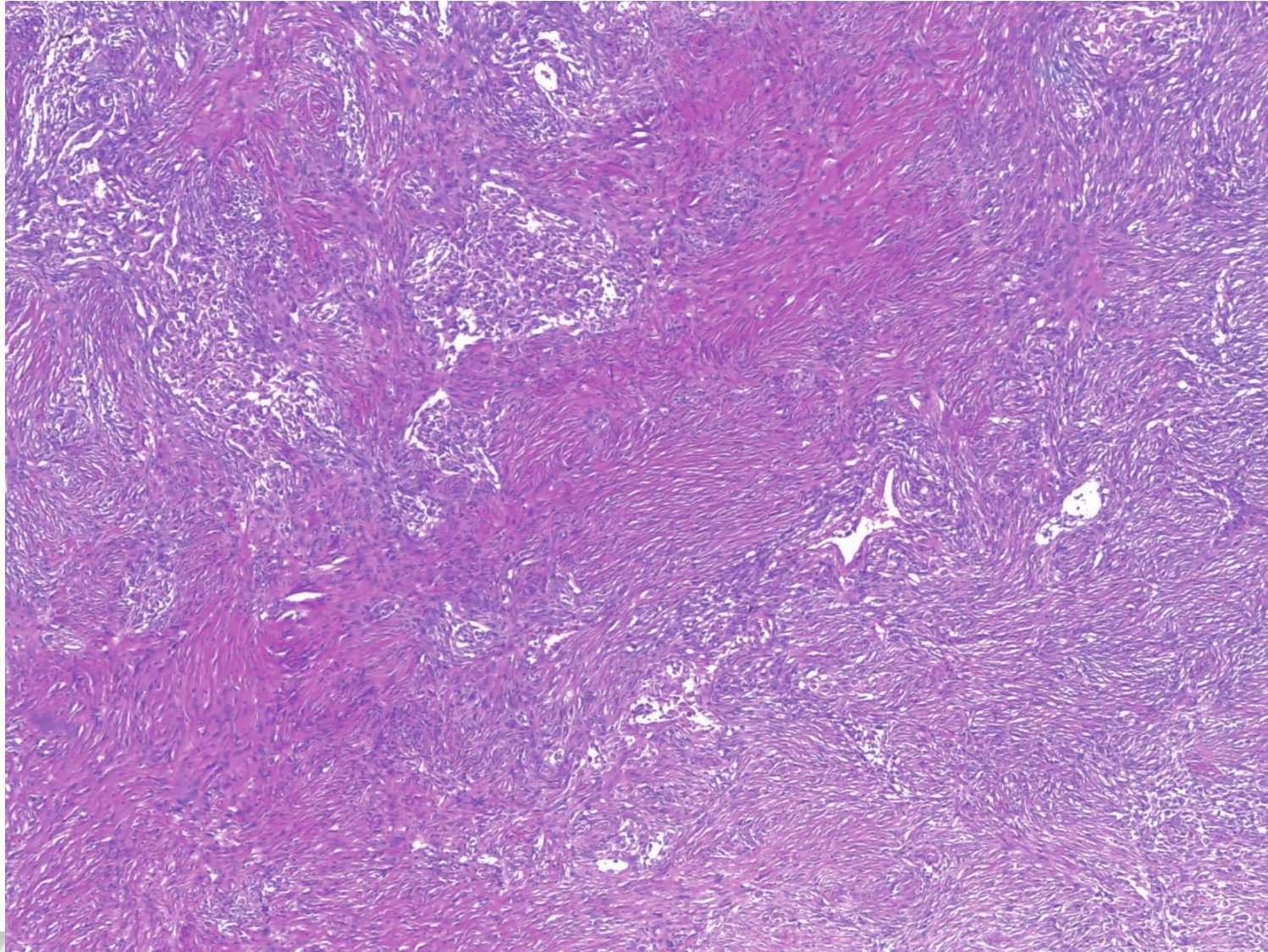
Carcinoma Invasor Triple Negativo

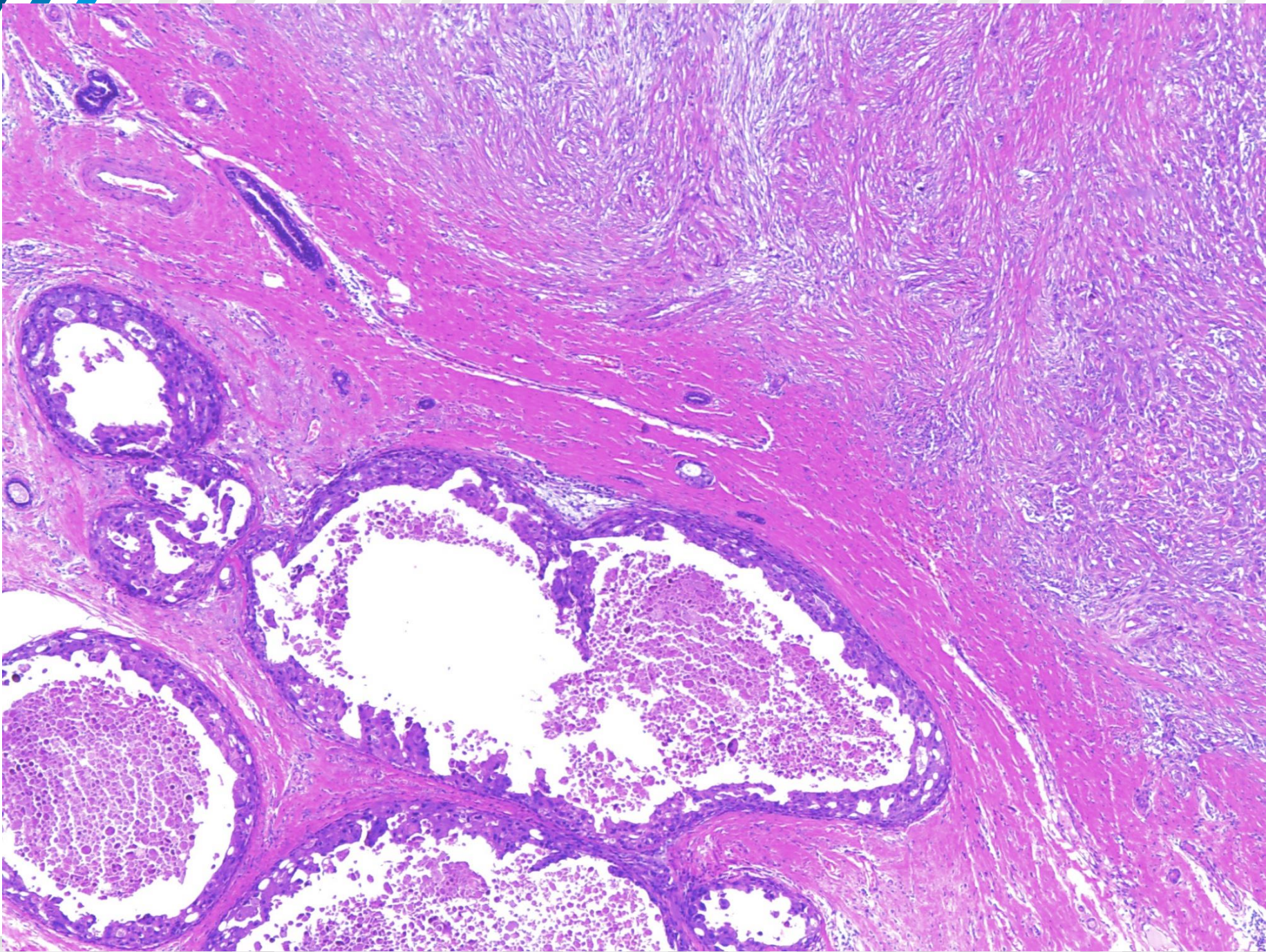


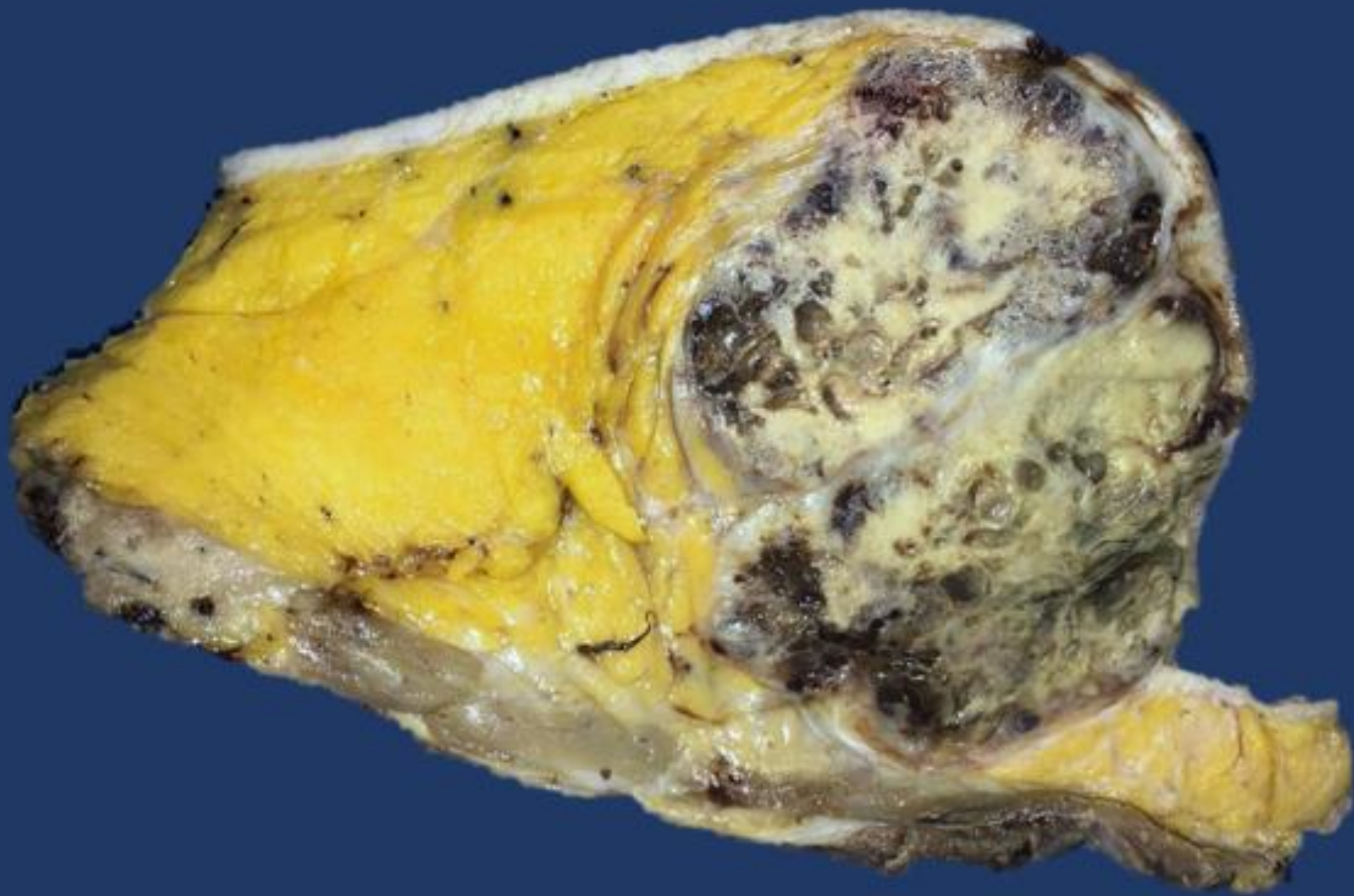
Carcinoma mamario triple negativo

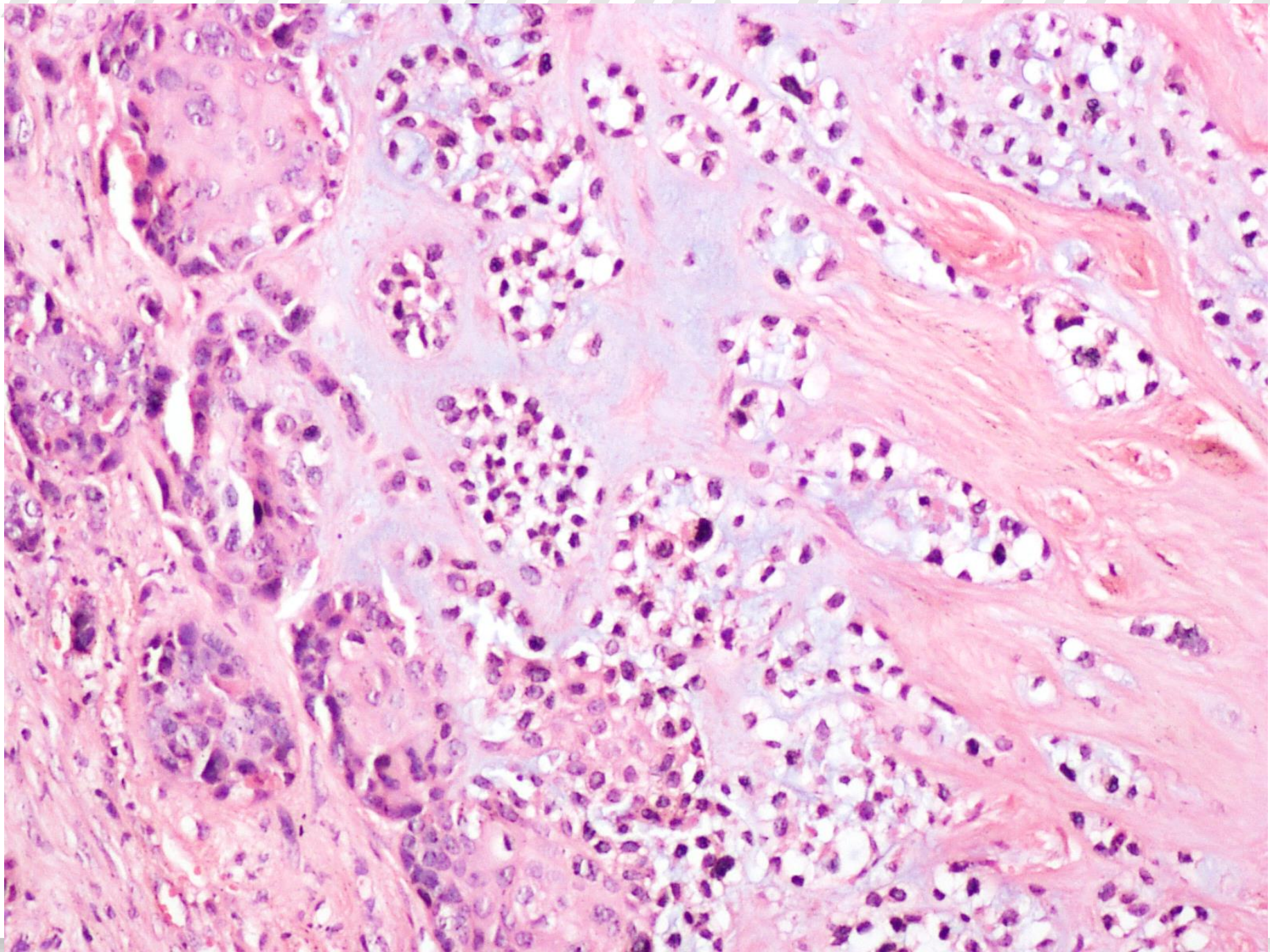
- Diferenciación escamosa / mesenquimal
- Alto grado
- Pleomorfismo nuclear
- Heterogeneidad intratumoral e intertumoral significativa:
 - Genética
 - Transcriptómica
- Diferentes tipos de componentes: diferentes patrones de alteración en el ADN

Carcinoma Metaplásico Fusocelular





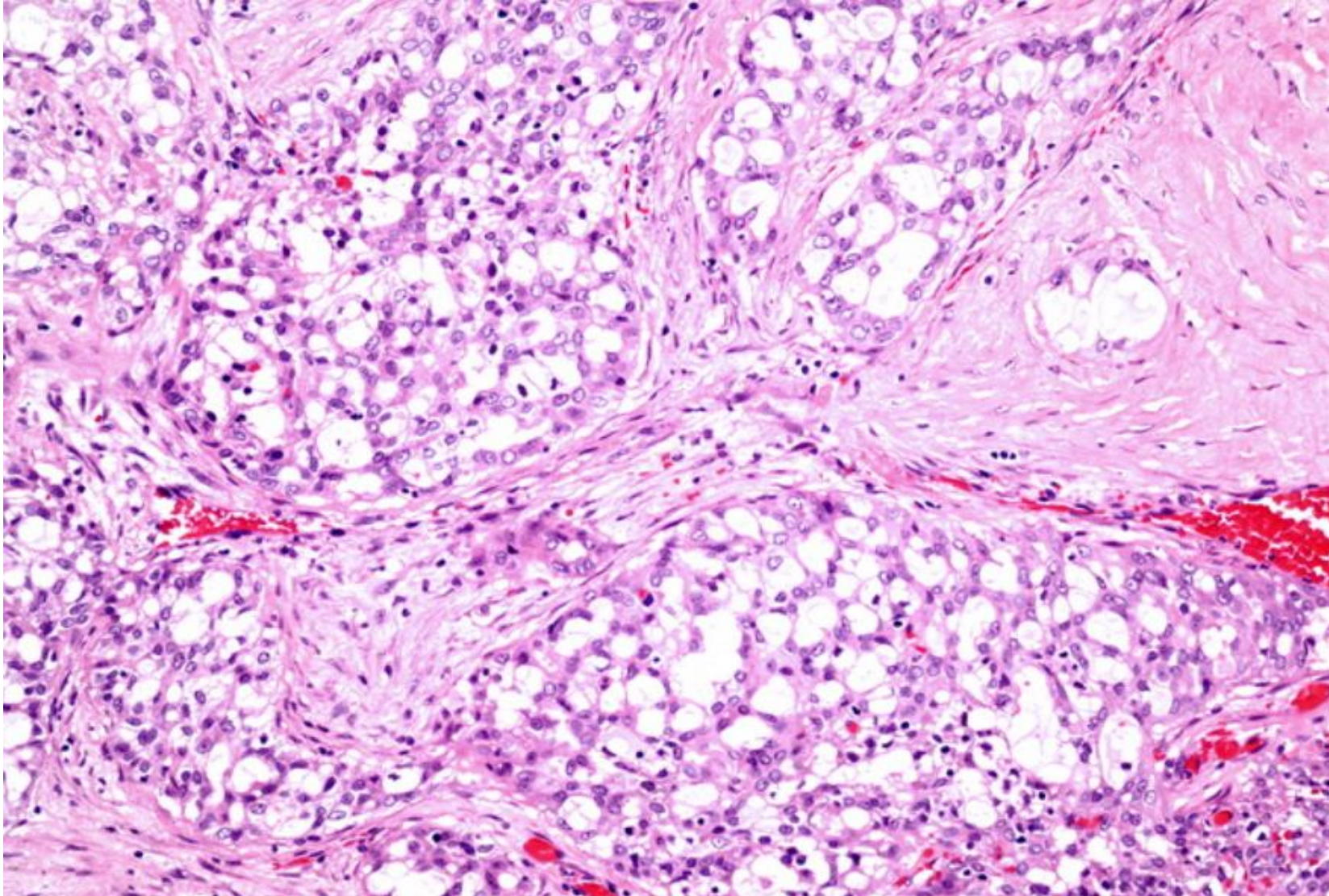




Carcinoma Mamario Triple Negativo

- Carcinomas metaplásicos con células fusiformes:
 - Subtipo: bajo en claudinas
- Escamoso y condroide:
 - Subtipo: Basal-like
- Condroide:
 - Subtipo: Mesenquimal

Carcinoma Secretor de la Mama



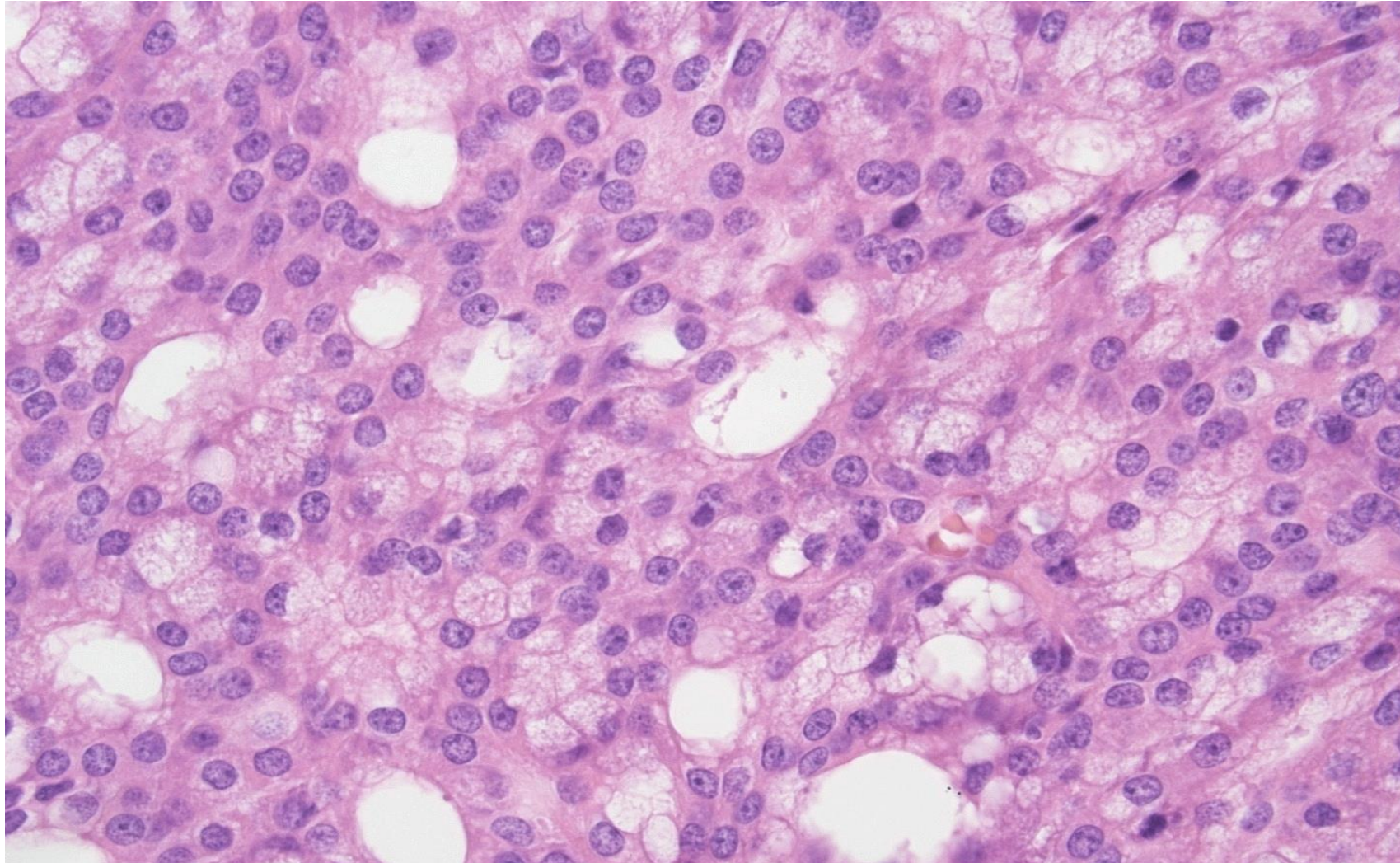
Carcinoma Mamario Triple Negativo

- Carcinoma secretor (similar al de las glándulas salivales)
 - Translocación característica
 - T (12;15) (p13;q25) da lugar:
 - Fusión del gen ETVG-NTRK3
 - Patognomónica de este tumor

Carcinoma Mamario Triple Negativo

- Carcinoma de células acinares
 - Proliferación epitelial de bajo grado con diferenciación serosa
 - Gránulos de cimógeno en el citoplasma
 - Patrón microglandular
 - Buen pronóstico,
 - En ocasiones recurrencias locales o a distancia

Carcinoma de Células Acinares



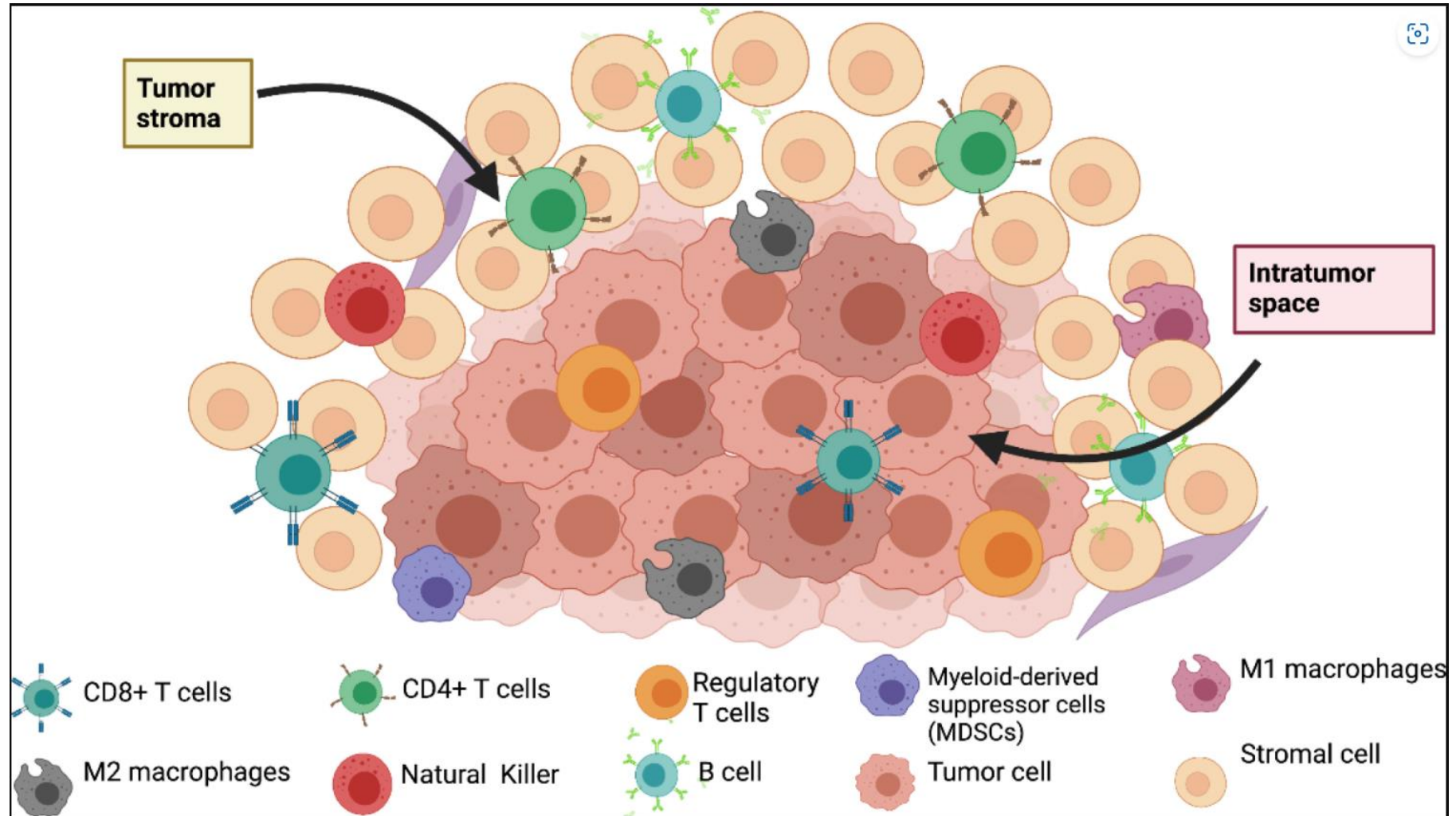
Carcinoma Mamario Triple Negativo

- Carcinoma de células acinares
- Características moleculares
 - Alto número de mutaciones
 - Mutaciones en TP53: 80%
 - Mutaciones en PIK3CA: 10%

Carcinoma Triple Negativo y Microambiente

- Microambiente tumoral juega un importante papel en:
- Desarrollo, invasión y metástasis del cáncer de mama
- Se compone de:
 - Células inmunes
 - Citocinas
 - Fibroblastos-relacionados al cáncer
 - Estroma extracelular
 - Interacción linfocitos-células tumorales: Toral en los procesos señalados

Microambiente Tumoral



Carcinomas Triple Negativos y TILS

- Tipos de células inmunes y subtipo tumoral:
- Carcinomas Triple negativos:
 - Diferentes tipos de linfocitos T
 - Células Natural Killer
 - Linfocitos B
 - Monocitos
 - Células dendríticas
- Asociadas con mejor pronóstico

Carcinoma Triple Negativo y TILs

- Diferentes estudios:
Evaluación de los TILs como un factor continuo
(similar al Ki-67)
Bajo: 0-10%
Intermedio: 11-59%
Alto: 60-100%
- TILs:
Células tumorales
Estroma

Carcinoma Triple Negativo y TILs

- Carcinomas triple negativo:
 - Bajo: 19%
 - Intermedio: 31%
 - Alto: 50%

Carcinoma Triple Negativo y Microambiente

- Diferentes parámetros inmunológicos y TILs:
 - Predicen respuesta a la quimioterapia neoadyuvante
- Esta información sugiere que el sistema inmune:
 - Mejor efecto en la eficacia de la quimioterapia
 - Opciones de tratamiento
- Mejor entendimiento de los subtipos moleculares, esencial:
 - Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas
 - Modulación de la respuesta inmune

Are Tumor-Infiltrating Lymphocytes in TNBC ready for Prime Time?

Current knowledge	Surrogate of antitumor immune response	
	Prognostic for long-term outcomes	
	Predict response to neoadjuvant systemic therapy and improve discrimination of anatomic staging	
	Analytic and clinical validity established	
Ongoing and future efforts	Facilitation of treatment optimization clinical research by identification of patient subgroups with high likelihood of pathologic complete response	
	Prospective evaluation in clinical trials to assess clinical utility	
	Automated quantification methods	

Conclusiones

- RE Neg, RP: Neg y ausencia de expresión o amplificación de HER2
- CTN, representa el 10%-15% de los CM y tiene el peor pronóstico
- Como otros CM, grupo heterogéneo de neoplasias
- Predomina en mujeres premenopaúsicas y de raza negra
- Es el único subtipo de cáncer de mama que carece de blancos moleculares
- Posible terapias de utilidad (CTN temprano): inmunoterapia



SOLCA
NÚCLEO DE QUITO

7

desde 1954
DÉCADAS
de atención especializada en cáncer

Gracias



    SOLCAQUITO  SOLCAQUITO.ORG.EC

¡Juntos somos esperanza de vida!