

ARTÍCULO ESPECIAL

Nuevo TNM: clasificación del cáncer de mama propuesta por el Instituto Europeo de Oncología de Milan, Italia

G. Farante¹, S. Zurrada^{1*}, G. Viale^{2*}, A. Blanco¹, A. Goldhirsch³, U. Veronesi⁴

¹División de Senología. ^{*}Facultad de Medicina. Università di Milano. ²División de Anatomía Patológica.

³División de Oncología Médica.

⁴Dirección Científica. Istituto Europeo di Oncologia. Milan, Italy

RESUMEN

La clasificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (TNM_{UICC}) tiene más de 60 años desde su primera versión y por tanto, necesita un replanteamiento y una actualización. El Instituto Europeo de Oncología (IEO) de Milán ha desarrollado una nueva clasificación denominada TNM_{IEO}, surgida de la aplicación en más de 6.000 casos con cáncer de mama durante 3 años. Cirujanos, oncólogos médicos, radioterapeutas, anatomopatólogos, radiólogos y otros especialistas del IEO han contribuido a la elaboración de esta nueva clasificación, cuyas modificaciones principales en relación a la actual TNM_{UICC} se sintetizan en cinco aspectos principales: a) uso de un lenguaje más riguroso y menos ambiguo, comprensible incluso para los pacientes; b) descripción del tamaño exacto del tumor en lugar de categorías, lo cual lleva a un pronóstico más preciso; c) especificación del estadio ganglionar del tumor; d) del número de ganglios linfáticos examinados; y e) de la localización de las metástasis a distancia.

Palabras clave: Cáncer de mama. Clasificación TNM_{UICC}. Clasificación TNM_{IEO}.

ABSTRACT

Over 60 years after the first edition, the TNM classification by the International Union Against Cancer (UICC TNM) needs to be updated. The European Institute of Oncology (EIO) in Milan, Italy, developed a new classification called "EIO TNM" that was used on more than 6,000 cases of breast cancer over a period of 3 years. IEO surgeons, medical oncologists, radiation oncologists, pathologists, radiologists and other specialists contributed to this new classification. Its main novelties com-

pared to the present UICC TNM can be summarized in five main points: a) use of a more precise, less ambiguous vocabulary, that can be understood even by patients; b) description of the exact tumor size instead of categories, which leads to a more precise prognosis; c) specification of tumor nodal status; d) number of examined lymph nodes; and e) site of distant metastases.

Key words: Breast cancer. UICC TNM classification. IEO TNM classification.

INTRODUCCIÓN

Dos publicaciones recientes de Veronesi y cols. del Instituto Europeo de Oncología (IEO) de Milán (1-2) han llevado al centro de la discusión el tema de la clasificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (TNM_{UICC}) (3). Diversos factores han llevado a la necesidad de replantear el actual TNM_{UICC}. Por una parte, la antigüedad de dicha clasificación, publicada hace más de 60 años; por otra, la constante evolución de la biología molecular y de los factores de pronóstico, los progresos tecnológicos en el diagnóstico anatomopatológico y radiológico y las distintas respuestas al tratamiento con nuevas drogas.

Existe en el IEO una legítima preocupación por el uso inapropiado de términos como "carcinoma" e "infiltrante" y su significado e interpretación intrínsecos. Esta preocupación refleja la rica y vasta experiencia del Instituto de Milán en el manejo del cáncer de mama, ya que es la institución que maneja una de las mayores casuísticas de pacientes con esta patología en el mundo y donde se operan más de 3.500 carcinomas cada año. El IEO cree que la foma equivocada y confusa con que muchos oncólogos (cirujanos, clínicos o radioterapeutas) usan estos vocablos, se debe en parte a los límites de la clasificación TNM_{UICC} (3), que requiere una amplia revisión y transfor-

Recibido: 23-12-09.
Aceptado: 15-02-09.

Correspondencia: G. Farante. Division de Senología. Istituto Europeo di Oncologia. Milan, Italy. e-mail: gabriel.farante@ieo.it

mación. Por ello, el IEO promueve su propia clasificación: la clasificación TNM del Instituto Europeo de Oncología (TNM_{IEO}) (4).

Esta nueva clasificación sugiere cinco modificaciones principales en relación a la actual TNM_{UICC}: a) el uso de un lenguaje más riguroso y menos ambiguo, comprensible incluso para los pacientes; b) la descripción del tamaño exacto del tumor, en lugar de categorías, lo cual lleva a un pronóstico más preciso; c) la especificación del estadio ganglionar del tumor; d) del número de ganglios linfáticos examinados; y e) del sitio de las metástasis a distancia.

En el cáncer de mama, las categorías de tamaño de tumor, compromiso linfático regional y metástasis a distancia tienen implicaciones en la terapia y el pronóstico de los pacientes, pero para ello se requiere información adicional como, por ejemplo, el estado de los receptores de estrógeno y progesterona (RE, RPg) que actualmente son guías fundamentales en la decisión del tratamiento pero no forman parte de la clasificación TNM_{UICC}.

Otro aspecto que merece una revisión en esta clasificación es el hecho de que la biología raramente tiene puntos de separación o líneas divisorias, por lo que la información básica como el tamaño del tumor no debería ser presentada como categorías, sino como puntos de una continuidad que conduce a una información pronóstica más precisa.

Por otra parte, se requiere una clasificación que emplee un lenguaje riguroso y sin ambigüedades, tanto para los médicos como para los pacientes y que mantenga similitud con la clasificación TNM_{UICC} de modo que se puedan convalidar y comparar los datos de nuevos estudios clínicos con los anteriores.

Por ello, el grupo de Milán ha desarrollado la nueva clasificación TNM_{IEO} (4), fácil de comunicar y útil como guía para tomar decisiones terapéuticas, ya aplicada en más de 6.000 casos con cáncer de mama durante 3 años. Esta clasificación recibió el aporte de un equipo multidisciplinario en cáncer de mama formado por cirujanos, oncólogos médicos, radioterapeutas, anatomopatólogos, radiólogos y otros especialistas.

TUMOR PRIMARIO

Enfermedad intraepitelial

El primer lugar, se propone la eliminación de los términos *carcinoma ductal in situ* (CDIS) y *carcinoma lobular in situ* (CLIS), porque el término “carcinoma” implica la capacidad de invadir y metastatizar, mientras que el CDIS y el CLIS no invaden ni metastatizan. El IEO propone el sistema de Tavassoli (5) (Tabla I), que reemplaza los términos DCIS y LCIS por los de *neoplasia intraepitelial lobulillar o ductal* (*lobular intraepithelial neoplasia* o LIN y *ductal intraepithelial neoplasia* o

Tabla I. Nueva terminología para lesiones intraepiteliales ductales y lobulares

Neoplasias lobulares intraepiteliales		Neoplasias ductales intraepiteliales	
Entidad	Descripción	Entidad	Descripción
LIN ₁	Hiperplasia lobular atípica	DIN _{1a}	Hiperplasia ductal sin atipia
		DIN _{1b}	Hiperplasia ductal atípica
		DIN _{1c}	Antiguo DCIS grado I (cribiforme, micropapilar)
LIN ₂	LCIS tipo clásico	DIN ₂	Antiguo DCIS grado II (cribiforme o micropapilar con necrosis o atipia); también algunos tipos especiales
LIN ₃	LCIS, alto grado/pleomorfismo	DIN ₃	Antiguo DCIS grado III (DCIS anaplásico con o sin necrosis)

Clasificación de Tavassoli (5).

DIN) cada uno con sus diversos grados: 1-2-3. En consecuencia, tampoco se les aplican las categorías N y M, por lo que el LIN y el DIN quedan excluidos de la clasificación TNM_{IEO}. A su vez, en caso de carcinoma se propone eliminar los términos *invasivo* e *infiltrante* porque son redundantes, ya que el término “carcinoma” lleva implícito dicho concepto.

Tamaño tumoral

Los programas de detección precoz y los nuevos métodos de diagnóstico por imagen han aumentado la presentación de tumores T1. Esto ha hecho necesario subdividir la categoría T1 en T1 mic (micro invasión: hasta 0,1 cm de diámetro mayor de infiltración); T1a (0,1-0,5 cm); T1b (> 0,5-1,0 cm) y T1c (> 1,0-2,0 cm). Actualmente, excepto en los países en vías de desarrollo, gran parte de los cánceres son T1c. Por otra parte, la diferencia en términos de pronóstico entre un tumor de 1,1 cm con un volumen promedio de 0,6 cm³ y uno de 1,9 cm con un volumen promedio de 4,0 cm³ es diferente a pesar de que ambos son T1c. La situación es peor para los casos con T2 donde un tumor de 2,1 cm con un volumen promedio de 4,5 cm³ difiere de forma marcada en cuanto al pronóstico de otro de 4,9 cm con un volumen cercano a 60 cm³. La especificación de la T en el nuevo sistema está ilustrada en la tabla II y la considera como una medición o cálculo continuo.

GANGLIOS REGIONALES

En la clasificación TNM_{IEO}, la invasión ganglionar linfática es expresada siguiendo la misma lógica usada para describir el estado de la T, es decir, que se estadifica se-

Tabla II. Definiciones de estadios T en la clasificación TMN_{IEO}

Estadio T	Definición	Ejemplo
T _x	Tumor primario que no puede ser medido	
T ₀	No evidencia de tumor primario	
T _{mic}	DIN con microinvasión (p 1 mm)	
T (tamaño)	Carcinoma invasor	T 1.4
T tamaño + (EIC)	Carcinoma con extensos focos de componente intraductal (comprometiendo una área que sea mayor o igual a un 25% del componente invasor)	T2.2 _{EC}
T tamaño + (PVI)	Carcinoma con invasión vascular peritumoral	T1.7 _{PVI}
T inf	Evidencia clínica de carcinoma inflamatorio o linfagítico	T4.5 _{inf}

Tabla III. Especificación del estadio de los ganglios linfáticos en la clasificación TNM_{IEO}

pN	Definición	Ejemplo
0 _{ly}	No metástasis en y (número de ganglios linfáticos examinados)	pN(0/23) pNsn0 (Nsn0/3)
x _{ly}	Número de ganglios tanto axilares como de la mama interna examinados	pN(3/23) PN _{int} (2/2)
ExCap	Ganglios positivos ipsilaterales que presenten invasión extracapsular	pN _{ExCap} (5/23)
BLN	Ganglios positivos ipsilaterales unidos entre sí formando racimos	pN _{BLN} (8/29)
x	No se puede medir al momento de la cirugía (resección previa o no fueron resecaados)	pNX

gún la proporción que resulta de los ganglios invadidos con los ganglios examinados (Tabla III). Por ejemplo, una paciente con N3/21 significa que tres de los veintinueve ganglios examinados son metastásicos. Si se realiza el ganglio centinela se describe de la misma forma; por ejemplo, Nsn 0/2 significa que los dos centinelas hallados eran negativos no metastásicos. Otros sufijos adicionales para el pN son: la cadena mamaria interna (IM), la invasión extracapsular (ExCap) y los ganglios agrupados (*Bunch lymph nodes*). No se propone la descripción del tamaño ganglionar como parte de la clasificación TNM.

METÁSTASIS A DISTANCIA

En la clasificación TNM_{IEO}, las metástasis a distancia son indicadas como en la clasificación TNM_{UICC} por medio de la letra M pero agregando sufijos que indiquen los órganos involucrados (usando la sigla en inglés): S para

piel, N para ganglio linfático a distancia, L para metástasis hepáticas, P para pleura, y así sucesivamente. Este cambio es importante porque el sitio de la metástasis implica diferentes decisiones terapéuticas (Tabla IV).

Tabla IV. Especificación de metástasis en la clasificación TMN_{IEO}

M	Definición	Ejemplo
0	No se han hallado metástasis a distancia	
1	Metástasis a distancia (pulmón y pleura)	M1 LP
1sosp	Sospecha de metástasis (ejemplo elevación de marcador tumoral) pero no hay evidencia de imágenes. Deben realizarse otros estudios de imágenes, biopsias o seguimiento para aclarar la situación	M1 sosp
X	No se ha realizado la búsqueda a nivel sistémico	

INFORMACIÓN BIOLÓGICA

En la actualidad, las características tumorales más importantes para predecir los resultados y respuestas al tratamiento son el estado de los receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RPg), principales determinantes del tratamiento sistémico (6). Además, el índice Ki 67, la invasión vascular peritumoral y más recientemente la expresión del HER-2 (7), tienen importantes implicaciones en la decisión del tratamiento, tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada. Lamentablemente, algunos de estos indicadores no disponen aún de un sistema de reproducibilidad ni de un método de control de calidad estandarizados (8). De todos modos, son considerados como variables biológicas de probada importancia para ser presentadas junto con las otras características clásicas de la clasificación TNM y por tanto se propone incluir el estado de RE, RPg y HER-2 dentro de la clasificación TNM_{IEO}. A medida que otros indicadores biológicos resulten disponibles podrían ser incluidos en esta clasificación (Tabla V).

DISCUSIÓN

A nuestro parecer, la clasificación TMN_{IEO} es exhaustiva, como lo demuestra el siguiente ejemplo práctico de estadificación de una paciente con cáncer de mama: T1.7 ER + (70%) PgR + (40%) HER-2 + (Amp) N3/22 M0. Esto significa que se trata de un cáncer de 1,7 cm de diámetro máximo, con un 70% de células tumorales expresando receptores de estrógenos y un 40% receptores de progesterona; amplificación del gen HER-2, con

Tabla V. Características biológicas tumorales para ser especificadas en la clasificación TNM_{IEO}

Característica	Detalle	Ejemplo
ER y PgR	Porcentaje de células que muestran inmunorreactividad nuclear. Se deben evaluar al menos 2.000 células tumorales. Para carcinomas que asocian DIN sólo se evaluará el componente carcinoma. Hallazgos de menos del 10% de células inmunorreactivas se consideran como negativas	ER +(65%) PgR+(35%) Siguiendo inmediatamente al T
Sobreexpresión de HER2	Indicado en una escala de cuatro puntos (0-3+) de acuerdo a la intensidad y a la amplitud de la tinción siguiendo recomendaciones de la FDA (9), seguidas en comillas por el porcentaje de células que muestran alta inmunorreactividad. Para carcinomas con componente DIN, sólo se evaluará el componente carcinoma. Aquellos cánceres con menos del 10% de células inmunorreactivas se considerarán como negativas	HER 2: 2+
Amplificación de HER2	Especificar como amplificado/no amplificado/polisomía de cromosoma 17. Anotar entre comillas el número estimado de copias del gen (absoluto o relativo al número de cromosomas 17)	HER 2 amplificado (relación 4.2)

22 ganglios axilares resecaados de los cuales tres eran metastásicos y con estudios posteriores que no hallaron metástasis a distancia. Sin embargo, hasta que nuestra propuesta no alcance mayor difusión, en los informes de anatomopatología del IEO se utilizan ambas clasificaciones a la vez.

La clasificación TNM_{IEO} presenta diferentes ventajas. Por una parte, el tamaño tumoral y el estado ganglionar regional son especificados con mayor exactitud. En este sentido y como ya se ilustró, la descripción del T en cm y mm diferencia automáticamente un T de 1,1 cm (0,6 cm³) de otro de 1,9 cm (4,0 cm³). Aunque ambos son T1c, y como tales podrán ser comparados con otros grupos de pacientes de otros estudios y entre las dos clasificaciones simultáneamente, la diferencia volumétrica cambia sin duda el pronóstico y en algunos casos la terapia. En este caso, se trata de una ventaja informativa con consecuencias sobre la terapia y el pronóstico. Por otra parte, se incorporan nuevas características biológicas, dejando abierta la posibilidad de ser actualizadas con futuras innovaciones.

El tratamiento del cáncer de mama está cambiando tanto por la introducción de variables biológicas, como por las nuevas drogas para adyuvancia como el trastuzumab, bevacizumab y otras creadas para interactuar sobre blancos específicos (9). Para asegurar la reproducibilidad y las fases pre-analíticas, analíticas e interpretativas de las diferentes pruebas, todas deberían ser estandarizadas. La utilización de *kits* “listos para usar” e inmunotinciones automatizadas reduce los problemas, mejora la estandarización y los procedimientos que deberían ser hechos siempre por patólogos con la ayuda de sistemas digitales de imagen, conocedores del significado clínico de los *scores* que ellos asignan. Además, es recomendable la

participación en programas externos de control inmunocitoquímico de calidad, como el NEQAS (10) que se utiliza en el Reino Unido. Como alternativa, la evaluación de las características biológicas podrían estar a cargo de laboratorios especializados que realicen más de 250 análisis de cada tipo por año.

Además, en el futuro podrán ser considerados otros indicadores basados en los caracteres moleculares, como los ejemplificados por la actual división molecular del cáncer de mama en 5 ó 6 subgrupos (luminales, basales, Erb2 positivos, etc.) (11). Obviamente, existe también la posibilidad de que esta clasificación resulte muy compleja. En la actualidad, a menudo se encuentran historias clínicas con datos incompletos, por lo que una mayor complejidad en la clasificación podría empeorar la situación.

La clasificación TNM original ha permitido comparar estadios de cáncer de distintos estudios clínicos y realizados en diversos periodos de tiempo, característica que se mantiene por completo en la Clasificación TNM_{IEO}. Por el contrario, los cambios concebidos en la actual clasificación TNM_{UICC}, en particular en relación a las nuevas categorías del compromiso ganglionar, pueden comprometer la capacidad de comparación con clasificaciones previas (3).

Otra ventaja es la especificación del órgano sede de metástasis, ya que en base a ello varían los distintos tipos de terapias. Los tratamientos para cáncer de mama disponibles actualmente han sido validados en su mayoría por ensayos clínicos. Sin embargo, estos estudios sólo suministran información sobre el paciente “promedio”. El futuro del cáncer de mama se centrará en personalizar en forma creciente el tratamiento, de acuerdo a las características moleculares únicas del individuo y de su enfermedad. En la era de la biología molecular, la información sobre el pronóstico ya no está ligada sólo a la histología, al diámetro tumoral o al estadio ganglionar, sino también a una gran cantidad de datos del laboratorio. La clasificación TNM_{IEO} presenta información pronóstica y predictiva de respuesta más específica y detallada que la de la TNM_{UICC}. En este sentido se trata de un paso adelante y un avance en el tratamiento personalizado del cáncer de mama y también permite recoger datos uniformes para los análisis estadísticos de estudios clínicos multicéntricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Veronesi U, Zurrada S, Viale G, Galimberti V, Arnone P, Nolè F. Rethinking TNM: a breast cancer classification to guide to treatment and facilitate research. *Breast J* 2009; 15: 291-5.
2. Veronesi U, Zurrada S, Goldhirsch A, Rotmensz N, Viale G. Breast cancer classification: time for a change. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2427-8.
3. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. New York, NY: UICC, Wiley-Liss; 2002.
4. Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A. Rethinking TNM: breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *Breast* 2008; 15: 3-8.

5. Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998; 11: 140-54.
6. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn H. Meeting highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. Seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-27.
7. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241: 319-25.
8. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-44.
9. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1983-7.
10. Ibrahim M, Dodson A, Barnett S, Fish D, Jasani B, Miller K. Potential for false-positive staining with a rabbit monoclonal antibody to progesterone receptor (SP2): findings of the UK National External Quality Assessment Scheme for immunocytochemistry and FISH highlight the need for correct validation of antibodies on introduction to the laboratory. *Am J Clin Path* 2008; 129: 398-409.
11. Sorlie T, Wang Y, Xiao C, Johnsen H, Naume B, Samaha RR, et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer; Gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics* 2006; 7: 127-9.