

## Papel del patólogo en el manejo del cáncer de mama

J.M. Rivera Pomar

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Cruces. Barakaldo.

### Introducción

En los últimos años y debido a la elevada incidencia de patología de la glándula mamaria en los laboratorios de anatomía patológica, los patólogos tuvieron que efectuar toda una serie de cambios en su proceder habitual diagnóstico con las piezas procedentes de cirugía tanto del cáncer de mama como de las lesiones benignas y sospechosas. Estos cambios fueron provocados, en primer lugar por las nuevas orientaciones que ha tomado el diagnóstico clínico de las lesiones mamarias; en segundo lugar, por el enorme desarrollo de la punción aspiración con aguja fina y la mayor precisión alcanzada por el estudio citológico de las lesiones y en tercer lugar por el hecho de que muchos gobiernos y organizaciones sanitarias han iniciado campañas de screening del cáncer de mama que hacen que el patólogo deba enfrentarse a un conjunto de lesiones que tiempo atrás no tenía habitualmente la oportunidad de ver.

Estos hechos han condicionado también cambios en la naturaleza del material que recibe el patólogo, que ahora es muy diverso y distinto del que recibía hace unos años. Entre estos destaca la introducción de la **biopsia-cilindro** percutánea, la introducción de la **mamotomía**, la tendencia

cada vez creciente a la realización de una **cirugía reducida del cáncer**, con el sistemático y progresivo abandono de la mastectomía radical.

La realización de una cirugía reducida obliga a efectuar un **riguroso control de la extirpación de la lesión** y a evaluar de manera muy precisa los bordes de resección de la pieza con el fin de evitar al máximo las recidivas. Por otra parte, se exige cada vez más al patólogo por parte del clínico, una mayor precisión en el establecimiento del pronóstico y, es bien sabido, que el pronóstico del cáncer de mama, y también de otras formas de cáncer, se establece básicamente tras el estudio anatomopatológico de las lesiones.

Efectuaremos a continuación un somero análisis de **las técnicas de diagnóstico anatomo-patológico**.

### Técnicas no invasivas

#### Citopatología

Uno de los procedimientos diagnósticos de mayor auge en los últimos tiempos es la **citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF)**, que fue desarrollada como técnica diagnóstica hace ya años por patólogos suecos, especialmente en el Instituto Karolinska. Hoy está plenamente introducida como técnica de gran valor en el diagnóstico de los tumores, tanto por su grado de eficacia, como por su bajo costo, que se deriva de la no-exi-

gencia de intervención quirúrgica para la extirpación de un fragmento de la lesión y su estudio biopsico. La **PAAF** ha sido una de las armas básicas del diagnóstico del cáncer de mama en los últimos años.

Se trata de una técnica sencilla que puede precisar no solo la benignidad y la malignidad, sino que, a medida que los cuadros citológicos de las lesiones van siendo más y más conocidos, se puede usar también en muchos casos para orientar hacia el tipo histológico de tumor. La PAAF como método para confirmar el diagnóstico en pacientes con cáncer de mama clínicamente palpable tiene, en dependencia las series estudiadas, una **sensibilidad media del 96%** y una **especificidad media del 94%**. También se ha utilizado PAAF estereotáxica en aquellas lesiones no palpables, mamográficamente sospechosas. En estos casos, la sensibilidad es ligeramente menor (93%). La especificidad alcanza la misma cifra que en los nódulos palpables (el 94%). Como regla general, todo estudio citológico tiene el inconveniente de que la ausencia de células malignas en el extendido citológico no elimina la posibilidad de que exista un tumor. Sin embargo una de las mayores ventajas de la técnica es su fácil repetición. A pesar de ello, la citología por **PAAF no está indicada en las lesiones no palpables o localizables ecográficamente y en aquellas procedentes de las campañas de screening que muestren microcalcificaciones**.

Aparte de la PAAF, el patólogo puede recibir también **muestras citológicas**

Correspondencia:  
J.M. Rivera Pomar  
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Cruces  
48903 BARAKALDO (Bizkaia)

**de secreción espontánea o inducida por el pezón**, que en muchos casos permiten descubrir la existencia de lesiones ductales, especialmente las papilares que afectan a los ductos de grueso calibre.

### *Biopsia percutánea*

En los últimos años se ha introducido de manera sistemática en muchos centros la **biopsia transcutánea percutánea** realizada mediante una aguja gruesa con dispositivo de disparo (**core biopsy**), similar a la que se utiliza en patología de otros órganos sólidos como el riñón. Mediante ella se extraen varios cilindros de tejido (en general 4 ó 5 en cada exploración). Los resultados son muy satisfactorios y prometedores, no tan solo en lesiones palpables, sino también, realizada con la ayuda de la mamografía estereotáxica, en lesiones no palpables. Esta técnica se puede combinar con el estudio citológico por la realización de frotis de la superficie de los cilindros.

### *Mamotomía*

Tras el desarrollo de la biopsia transcutánea, en los últimos años, la introducción de una mesa radiológica de **mamografía digital** a la que se pueden incorporar varios dispositivos diferentes de obtención de material biopsico ha permitido el desarrollo de la llamada **mamotomía** y de la extirpación de lesiones de menos de 2 cm de diámetro, que se conoce con el nombre de **ABBI**. La mamotomía consiste en la extirpación de una lesión mediante la obtención de múltiples cilindros de tejido una vez introducida una aguja cortante más gruesa que la de la biopsia percutánea (unos 3 mm). El tejido obtenido en los cilindros es más abundante,

ya que la aguja utilizada es más gruesa y el instrumento hace vacío en la lesión, lo que introduce una mayor cantidad de tejido en la ranura de la aguja. Mediante giros sucesivos de la aguja se obtiene un número mayor o menor de cilindros, hasta que termine extirpándose la totalidad de la lesión radiológica. Todo ello se hace bajo control mamográfico digital estereotáctico permanente. Esta técnica está indicada en lesiones sospechosas de pequeño tamaño. Dado que no exige anestesia, ni quirófano ni permanencia en clínica, abarata considerablemente los costos, no produce molestias importantes a la paciente y permite un mejor manejo de la lesión.

La técnica llamada **ABBI** exige una estrecha colaboración entre cirujano y radiólogo y permite extirpar sin hospitalización lesiones de cerca de 2 cm de diámetro.

### **Muestras quirúrgicas. Sistemática de estudio**

Para adecuado estudio de las **muestras quirúrgicas excisionales**, el cirujano deberá **marcar** adecuadamente la pieza con **dos hilos quirúrgicos**, cada uno de distinto color o longitud (uno a las 12 y el otro a las 3 horarias). Basta con utilizar solo dos hilos e indicar si la muestra procede de la mama derecha o de la izquierda. Si el marcaje esta adecuadamente realizado, la orientación de la muestra por parte del patólogo será fácil.

Durante el examen macroscópico el patólogo deberá precisar un conjunto de parámetros. Entre ellos están 1) Presencia de nódulos o áreas de tumor, aspecto, consistencia, tamaño, etc. 2) En el caso de tumor claramente identificable, establecer su **tamaño**. 3) Describir la **forma** del tumor (circunscrito, estrellado, mal definido, multicéntrico) 4) **Distancia** de éste a los

**bordes** quirúrgicos 5) Selección de bloques para estudio microscópico (del tumor, de sus márgenes y de los **bordes quirúrgicos** de extirpación). El número de bloques a seleccionar para estudio microscópico dependerá del tamaño de la pieza.

Este examen se hace habitualmente durante la **biopsia intraoperatoria**. En el caso de que se aprecie afectación de los bordes y se requiera una ampliación, los fragmentos deberán remitirse adecuadamente marcados con hilos, que señalen sobre todo el borde que corresponde al tumor

En la pieza de mastectomía, se deberán seleccionar, además de los bloques correspondientes a la zona del tumor, muestras del tejido mamario adyacente y distante, de la piel y de pezón. Deberá realizarse una búsqueda cuidadosa de los ganglios en la pieza de **dissección axilar** (el número de ganglios que se consigue obtener depende tanto de una adecuada disección axilar por parte del cirujano y de una minuciosa búsqueda por el patólogo).

Por otra parte, podríamos decir que, como consecuencia del screening, el patólogo recibe últimamente un conjunto de lesiones no palpables **marcadas** con un **arpón metálico o con carbono**, que son generalmente detectadas por la presencia mamográfica de microcalcificaciones sospechosas. Esto hace que deban tomarse múltiples muestras de las mismas y que en muchos casos, aún después de un estudio microscópico minucioso será preciso incluir en parafina de nuevo muestras del material restante.

Todo esto ha provocado un cambio en la actitud y en la mentalidad del patólogo en relación con el examen macroscópico de las muestras mama en los últimos años, aparte de la correspondiente sobrecarga de trabajo que ello implica.

### Valoración microscópica Significado de las lesiones mamarias in situ o de dudosa malignidad

El patólogo se encuentra cada vez más con un conjunto de lesiones difíciles de interpretar y tipificar. En las llamadas **lesiones “límite” o “borderline”**, la problemática del patólogo reside en el determinar si son benignas o son formas iniciales de carcinoma.

Deberemos tener en cuenta por una parte que existen procesos hiperplásicos benignos del epitelio de la mama que cursan con grados de atipia citológica y arquitectural muy variables. Por otra parte, algunos procesos neoplásicos “in situ”, intraductales o intralobulillares (aquellos que no han desbordado la membrana basal del lobulillo o el ducto) muestran a veces un grado de atipia citológica o estructural muy bajo, lo que hace que no podamos tipificarlos con facilidad como lesiones malignas. Como consecuencia, en ocasiones es enormemente problemático el distinguir entre procesos neoplásicos iniciales muy diferenciados y ciertas lesiones hiperplásicas benignas.

Por ello, **la definición de lesión “borderline” o límite es extraordinariamente difícil.** ¿Son lesiones precancerosas?. ¿Son lesiones benignas que microscópicamente parecen malignas o son lesiones malignas que no reúnen todos los requisitos necesarios para que sean diagnosticadas como tales?. Son indudablemente lesiones de difícil interpretación para el patólogo. Sobre todo, y esto es lo más peligroso, son lesiones en las que el patólogo corre el riesgo de hacer un sobrediagnóstico o bien un infradiagnóstico de malignidad.

En realidad, poco podremos decir a posteriori acerca de su benignidad o malignidad, ya que en general son lesiones generalmente pequeñas e histológicamente “in situ” y toda vez que las extirpamos jamás podremos ver su evolución, que normalmente va a ser buena.

Otra problemática que afecta al patólogo en la evaluación de este tipo de patología mamaria, quizás de mayor entidad y repercusión es la **responsabilidad jurídica** de su diagnóstico. Se trata de la valoración de un conjunto de lesiones de carácter pseudo-infiltrativo que son realmente benignas y que pueden simular carcinomas infiltrantes, sobre todo en la biopsia intraoperatoria. Tal es el caso de las adenosis esclerosantes floridas o de las cicatrices radiales.

De hecho, en todos estos casos el problema reside en la gran diversidad de criterios que los diversos patólogos tienen para su interpretación y de que, cuando existen criterios, son de difícil aplicación dado el elevado grado de apreciación subjetiva y personal.

El profesor Rosai (1991), hizo la siguiente experiencia: Envió a consulta a 5 patólogos expertos en mama 17 casos de lesiones en las que existía un componente epitelial proliferativo muy marcado. Les propuso que realizaran tres diagnósticos posibles: hiperplasia epitelial, hiperplasia atípica o carcinoma “in situ”. El resultado de estas consultas fue desalentador. No hubo ninguna respuesta coincidente entre los 5 patólogos: Uno de ellos diagnosticó carcinoma in situ en 9 de los 17 casos; otro diagnosticó todas las lesiones como hiperplasia o hiperplasia atípica. Posiblemente como consecuencia de esto Rosai propuso que se debería establecer una categoría diagnóstica que incluyera este tipo de lesiones: MIN (Neoplasia Mamaria Intraepitelial), de manera similar a lo que se ocurre con las lesiones displásicas y el carcinoma in situ del cérvix uterino.

Un experimento similar lo realizaron Clayton y cols. (1992). Estos autores, enviaron 26 casos problemáticos a dos patólogos expertos en patología mamaria, pero no solamente los preparados, sino que añadían información clínica de cada caso. Tras la consulta, el resultado fue de

concordancia diagnóstica en 8 de 26 casos (un 31%), en lo que se refiere al diagnóstico de hiperplasia atípica. Hubo, sin embargo, mayor acuerdo en las lesiones interpretadas como carcinoma ductal “in situ” (76% de los casos). Esto indica el gran **valor que la información clínica adecuada tiene para el patólogo.**

Otro par de experiencias de este tipo se han publicado y a ellas voy a referirme. La primera es de Bodian (1993). Este autor selecciona 63 casos aleatorios entre 1799 biopsias y las envía a dos patólogos. Estos dos patólogos no fueron discordantes en el diagnóstico de carcinoma ductal in situ o carcinoma ductal infiltrante en 5 de los casos y en el de carcinoma lobulillar in situ o carcinoma lobulillar infiltrante en 10 casos. Sin embargo el desacuerdo se produjo en 17 de los otros 48 casos y los mayores problemas surgieron en la tipificación de hiperplasias epiteliales.

La otra prueba la realizaron Schnitt y cols. (1992). Consistió en enviar casos de lesiones proliferativas ductales a 6 patólogos. Existe una diferencia con las anteriores y estriba en que Schnitt y cols. establecen previamente unos criterios de valoración histológica de la benignidad o malignidad de la lesión y del tipo de diagnóstico a hacer, que fundamentalmente es de hiperplasia atípica o carcinoma in situ. Aquí, 5 de 6 patólogos concordaron en 16 de 24 casos en cuanto al diagnóstico de hiperplasia atípica o carcinoma in situ (¡a pesar de ello, el desacuerdo diagnóstico entre hiperplasia atípica y carcinoma in situ ha sido todavía de un 33%!). Sin embargo esta cifra es notablemente inferior a la de las experiencias anteriores. Podemos concluir, por lo tanto que la problemática reside en uniformar los criterios diagnósticos para cada caso, dado que los existentes son subjetivos y varían de manera muy notable de un patólogo a otro.

¿Qué implicaciones tiene el efectuar un diagnóstico de hiperplasia ductal

atípica?. Existen diversas publicaciones que señalan que la incidencia de hiperplasia atípica en biopsias oscila enormemente. En cuatro de los trabajos que hemos consultado va entre el 1,7% y el 7,8% y en otro trabajo de Bodian de 1993, llega hasta un 19%. La incidencia media de carcinoma en el total de biopsias mamarias oscila entre el 2,2% y el 8,7%. Cuando se efectúa un seguimiento de lesiones de hiperplasia atípica, comprobadas en una biopsia previa, la aparición de carcinoma alcanza únicamente cifras que van del 5,1 al 12,9%. Sin embargo, el porcentaje de incidencia de carcinomas en hiperplasias atípicas en relación con el conjunto de pacientes con cáncer oscila del 3,7 al 22,2%. Como se puede ver son cifras enormemente dispares.

¿Cuál es la repercusión de las lesiones proliferativas epiteliales de la mama?. La incidencia de cáncer en mujeres biopsiadas por lesiones mamarias, ya sean proliferativas o no, oscila del 0,09 al 8,7%. La incidencia asociada a las hiperplasias atípicas en relación con otras lesiones proliferativas no atípicas, va del 5,1 al 12,9%. La diferencia entre las cifras de ambas series no tienen significación estadística.

Algunos estudios han valorado el riesgo relativo de padecer cáncer de este tipo de lesiones en relación con la población general. El riesgo relativo para paciente con biopsias que mostraron lesiones proliferativas del epitelio es 2,2 veces superior a la población general. Para pacientes con biopsias sin lesiones proliferativas es 1,6 veces en relación con la población general. Para pacientes con lesiones de hiperplasia ductal atípica grave el riesgo es de 3,9 veces el de la población general y en hiperplasias lobulillares atípicas graves es del 2,6%.

Lo real es que, entre el 75 y el 90% de los cánceres de mama se dan en mujeres que no tienen antecedente de hiperplasia atípica.

Ante estas cifras, en buena parte contradictorias y no muy aclaratorias de lo que ocurre con los procesos hiperplásicos y con las atipias, se plantea la conducta del patólogo ante una lesión hiperplásica de dudosa naturaleza. En primer lugar, en muchos casos en **biopsias intraoperatorias**, el patólogo debe decidir con un intervalo de tiempo muy breve y con un material que no reúne las condiciones adecuadas para apreciar lesiones mínimas. En nuestra experiencia consideramos que se debe hacer siempre una **citología por raspado de la pieza**. La citología intraoperatoria da una información muy valiosa acerca de la morfología celular y permite mejor la valoración de las atipias en las células epiteliales que el corte de congelación. La ayuda de la citología al diagnóstico intraoperatorio es muy considerable. Las distintas series publicadas señalan que la precisión diagnóstica de los cortes de congelación se sitúa entre el 97 y el 98% y en lesiones de la mama oscila alrededor del 95%. En el ganglio linfático es alrededor del 99% y en otros tejidos oscila entre el 92,9 y el 98,4%. Sin embargo, si se examinan simultánea y conjuntamente los cortes por congelación y la citología por impronta, o mejor por raspado, la precisión diagnóstica se eleva al 99% (y esto de modo muy especial en el caso concreto de la patología mamaria).

En realidad, si durante una **biopsia intraoperatoria** el patólogo no puede llegar a discernir sobre la naturaleza de la lesión con el material recibido, deberá **esperar**, sin duda alguna, al **estudio de los cortes definitivos en parafina** para tomar una decisión diagnóstica.

Un segundo problema se plantea en el manejo de la pieza que recibe del cirujano. Cuando no existe un nódulo palpable o una lesión objetivable en el estudio macroscópico, lo que se debe hacer en primer lugar es **realizar una radiografía de la pieza** entera y de nuevo otra radiografía de las seccio-

nes obtenidas tras efectuar cortes seriados de la misma, correlacionando ambas con el fin de seleccionar las muestras para estudio microscópico, tratando de localizar las zonas de **microcalcificaciones sospechosas**, que generalmente son las que han provocado la realización de la biopsia. Deberán también realizarse **radiografías** de los bloques del material incluido en parafina.

Ante una lesión de naturaleza dudosa en los primeros cortes histológicos, deberá realizar nuevas inclusiones en parafina y estudiar muchos bloques, con una especial valoración de los márgenes quirúrgicos y estimación de la distancia de éstos a la lesión, si existiese. En el caso de que exista un **carcinoma in situ**, se deberá **excluir si existe o no invasión** en alguna zona. Esto no es siempre fácil, ya que para determinar con fiabilidad la invasión en grado mínimo, en base a la valoración de la integridad de la membrana basal no existen todavía métodos fiables. La **problemática** de los carcinomas in situ, especialmente en el **caso del CDIS** es el establecer el nivel de extensión, ya que en muchos casos exigirá una conducta quirúrgica más radical a fin de evitar el riesgo de recidivas, que son, sin duda el caballo de batalla de la cirugía reducida del cáncer de mama.

En los **carcinomas invasores**, el patólogo debe seguir una sistemática de estudio muy precisa para el establecimiento del pronóstico. Deberá tener en cuenta los **factores pronósticos clásicos**, tales como la forma macroscópica (circunscrito, estrellado, mal definido, multicéntrico), el tamaño, el carácter invasor, la presencia y el número de ganglios axilares afectados, el tipo histológico, el grado histológico y la situación de los márgenes quirúrgicos. Además de éstos deberá también valorar algunos de los nuevos factores pronósticos biológicos, de los que nos ocuparemos más adelante.

## Tipos histológicos de tumores mamarios y sus implicaciones pronósticas. Recientes modificaciones

Desde la ya clásica clasificación de Foote y Stewart (1946) la tipificación histológica de los carcinomas mamarios ha cambiado últimamente mediante la aparición de nuevos tipos y de subdivisiones en algunos de los antiguos, que llevan implícita una repercusión pronóstica diferente. La clasificación más usada en los tumores malignos mamarios es la siguiente:

### Tumores malignos epiteliales (carcinomas)

Carcinoma in situ:  
 Carcinoma intralobulillar o carcinoma lobulillar in situ (CLIS)  
 Carcinoma intraductal o carcinoma ductal in situ (CDIS)  
 Carcinoma papilar in situ

Carcinomas invasores:  
 Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)  
 Carcinoma ductal infiltrante (CDI)

Formas especiales de carcinoma:  
 Carcinoma medular  
 Carcinoma coloide o mucinoso  
 Enfermedad de Paget  
 Carcinoma tubular  
 Carcinoma papilar  
 Carcinoma metaplásico  
 Otras formas raras de carcinoma

Combinaciones de diversos tipo de carcinoma

### Tumores malignos no epiteliales

Cistosarcoma filodes maligno  
 Tumores malignos de células mioepiteliales  
 Hemangiosarcoma  
 Linfangiosarcoma  
 Linfoma

### Tumores secundarios (metastásicos en la mama)

es más favorable para el carcinoma lobulillar que para el ductal infiltrante. También se puede afirmar que, de las variantes recientemente descritas la de mejor pronóstico es la tubulolobulillar.

Otro aspecto del carcinoma lobulillar infiltrante que hemos conocido en los últimos años es su tendencia a producir metástasis abdominales.

Otra de las formas de cáncer mamario acerca de cuya evaluación pronóstica se han producido cambios en los últimos años es el **carcinoma medular**. En primer lugar sabemos hoy que el

medular verdadero. Aquellos tumores que no los cumplan, aunque muestren una apariencia similar, deberán ser considerados como carcinomas medulares atípicos. Diversos estudios revelan que el carcinoma medular atípico tiene un pronóstico más pobre y unas cifras de supervivencia considerablemente peores. Su pronóstico se acerca más al del carcinoma ductal infiltrante común (CDI), que al del carcinoma medular típico.

En cuanto a la evolución del **carcinoma medular** se ha observado también una estrecha **relación con el tamaño**. Aquellos carcinomas medulares típicos que miden 3 cm. o menos muestran una mayor tasa de supervivencia que los carcinomas medulares típicos de más de 3 cm., que prácticamente tienen las mismas tasas de supervivencia que el carcinoma no medular mayor de 3 cm. Es decir, en el concepto que teníamos de carcinoma medular como tumor de buen pronóstico, independientemente de su tamaño, se ha comprobado que no depende únicamente de la valoración histológica, sino que también juega un papel definitivo el tamaño, uno de los factores pronósticos clásicos, al igual que ocurre con otras formas histológicas de carcinoma.

En el terreno de la tipificación histológica se ha deslindado también recientemente una variante bien diferenciada del carcinoma ductal infiltrante, el **carcinoma cribiforme** (Page y cols.), que ofrece un pronóstico considerablemente mejor que el carcinoma ductal normal.

Este nuevo tipo histológico se describen asimismo dos variantes:

A) Carcinoma cribiforme clásico, en el cual predomina es el componente cribiforme propiamente dicho (que a veces se combina con elementos tubulares en una proporción menor al 25%).

B) Carcinoma cribiforme mixto, en que el componente cribiforme alcanza una proporción menor del 50% (el resto del

Entre los diversos tipos histológicos clásicos de carcinomas mamarios que han sufrido últimamente cambios conceptuales más importantes ha sido quizás el **carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)**. Aparte de una más precisa definición de criterios diagnóstico, se han descrito varios subtipos. Hoy se distinguen en el CLI las formas siguientes: A) CLI clásico, b) CLI sólido, c) CLI alveolar, d) CLI histiocitoide y e) CLI túbulo-lobulillar (asociación de CLI con carcinoma tubular) f) CLI en anillo de sello .

En lo que concierne al pronóstico, podemos decir que a idéntico estadio

establecer un diagnóstico de carcinoma medular (que clásicamente era considerado como de buen pronóstico, por su carácter bien circunscrito a pesar de su prominente atipia citológica y del alto grado nuclear del tumor) es algo realmente difícil y en muchos casos bastante subjetivo.

En el momento actual se ha llegado a establecer diferencias entre el llamado "carcinoma medular verdadero" y el "carcinoma medular atípico", del que se ha visto que tiene un peor significado pronóstico que el primero. Se han establecido una serie de requisitos para diagnosticar el carcinoma

tumor puede no ser cribiforme, aunque en general muestra un grado de diferenciación mejor que un CDI clásico).

En general, en los carcinomas cribiformes, el grado de atipia y el grado nuclear son considerablemente bajos. Su frecuencia relativa no es mayor que el 6% de los carcinomas invasores. En las series estudiadas su pronóstico se aproxima al del carcinoma tubular, que clásicamente se considera como un tumor de buen pronóstico, alcanzando cifras de supervivencia alrededor del 93% a partir de los 6 años.

Considerando los tipos especiales de carcinoma mamario como un conjunto, Ellis y cols. en el año 1992, contrastan las curvas de supervivencia de este grupo con los del carcinoma ductal clásico y observan que en general, las formas especiales de carcinoma ofrecen cifras de supervivencia más altas, que alcanzan valores superiores al 90% a partir de los 6 años.

### Gradación histológica del cáncer. Implicaciones pronósticas

Dentro de las aportaciones recientes al estudio histológico convencional en los carcinomas mamarios destaca también la utilidad del sistema de gradación inicialmente establecido por Scarff, Bloom y Richardson, posteriormente modificado por el grupo de Nottingham. Básicamente, el actual **sistema de gradación histológica** se apoya sobre tres hechos: **1) Diferenciación morfológica**, basada en la **formación de túbulos**; **2) Pleomorfismo** o **grado nuclear** y **3) Recuento de mitosis** realizado en 10 campos de gran aumento. Cada uno de estos parámetros se puntúa de 1 a 3 del siguiente modo:

**Formación de:** 1) Mayor del 75%. 2) Entre el 10 y el 75%. 3) Menor del 10%.

**Pleomorfismo:** 1) Núcleos pequeños y regulares. 2) Núcleos de mayor

tamaño con moderada variación en la regularidad del mismo. 3) Núcleos grandes con nucléolos prominentes y acusada variación en el tamaño y forma.

El **recuento de mitosis** en 10 campos de gran aumento (estimación que varía discretamente en función del microscopio y el aumento utilizados) deberá hacerse siempre en la periferia del tumor. Su gradación se establece del modo siguiente: 1) Entre 0 y 10 mitosis por cada 10 campos de gran aumento. 2) de 10 a 20. 3) > 20.

El **grado final** resulta de la suma de los tres parámetros, de modo que cuando se obtiene una puntuación entre 3 y 5 puntos, se considera al tumor como **Grado Histológico I (bien diferenciado)**, **Grado Histológico II (moderadamente diferenciado)** cuando está entre 6 y 7 puntos y cuando la suma alcanza 8 y 9 puntos el tumor sería de **Grado Histológico III (pobremente diferenciado)**. Esta es una manera más objetiva y reproducible de apreciar un hecho que normalmente el patólogo también puede valorar subjetivamente.

En un trabajo de Elston y Ellis (1991), se pone en evidencia como el **grado histológico** influye en el **intervalo libre de enfermedad** de una manera evidente. Esto es especialmente notable entre el grado I y los grados II y III, entre los que prácticamente no existen grandes diferencias pronósticas. Sin embargo existen diferencias entre los tres grados cuando lo que se valora es la supervivencia total. En este caso existe clara diferencia entre el grado I, que tiene una mejor supervivencia, que los grados II y III. Estos últimos aparecen ahora bastante bien diferenciados en lo que concierne a la supervivencia total, cosa que no ocurriría con el intervalo libre de enfermedad.

Si se **combinan el tipo histológico con el grado**, se pueden establecer diversos grupos pronósticos dependiendo

de ambos factores (Pereira y cols., 1995):

A) Grupo de carcinomas con **pronóstico excelente** (cifra de supervivencia a 10 años mayor del 80%) formado por:

- Carcinoma tubular grado I,
- Carcinoma cribiforme invasor grado I,
- Carcinoma tubular mixto grado I
- Carcinoma ductal asociado con otro tipo especial, siempre que sea de grado I
- Carcinoma ductal asociado con lobulillar y que sea de grado I
- Carcinoma túbulo-lobulillar, frecuente asociación por otra parte también de grado I
- Carcinoma mucinoso de grado I.

B) Grupo de **buen pronóstico**, con cifras de supervivencia a los 10 años entre el 60 y el 80%, estaría formado por:

- Carcinoma ductal infiltrante común de grado I
- Carcinoma lobulillar mixto de grado I
- Carcinoma lobulillar clásico de grado I
- Carcinoma lobulillar o lobulillar alveolar de grado II
- Carcinoma lobulillar sólido de grado II
- Carcinoma mucinoso de grado II
- Carcinoma tubular mixto de grado II
- Carcinoma medular atípico de grado III.

C) Grupo de **pronóstico moderado** con unas cifras de supervivencia entre el 50 y el 60% a los 10 años estaría formado por:

- Carcinomas ductales asociados a otro tipo especial de carcinoma, que sean de grado II y III,
- Carcinoma ductal infiltrante común de grado II
- Carcinoma ductal infiltrante asociado con el lobulillar de grado II
- Carcinoma lobulillar clásico de grado II
- Carcinoma lobulillar mixto de grado II
- Carcinoma medular de grado III

D) Grupo de **mal pronóstico** (supervivencia no superior al 50% a los 10 años), formado por:

–Carcinoma lobulillar mixto de grado III  
 –Carcinoma ductal infiltrante de grado III  
 –Carcinoma lobulillar clásico de grado III  
 –Carcinoma ductal infiltrante con carcinoma lobulillar de grado III  
 –Carcinoma lobulillar sólido de grado III  
 –Carcinoma tubular mixto de grado III.  
 Estos datos nos hacen pensar que en la evaluación histológica del carcinoma de mama cara al establecimiento de un pronóstico se debe **valorar de modo simultáneo** tanto el **tipo histológico** como el **grado** y que probablemente el grado tiene un mayor peso que el tipo (dejando, naturalmente, aparte a ciertas formas especiales de carcinoma).

#### **Nuevos factores pronósticos de demostración morfológica**

Recientemente la anatomía patológica convencional ha adoptado también otros factores pronósticos del cáncer de mama, derivados de la introducción de nuevas técnicas morfológicas. Estos factores empiezan a ser ya **incorporados a la rutina histopatológica** en una gran mayoría de laboratorios. En general se les conoce como marcadores biológicos.

Han sido desarrollados en base a que los factores clásicos, que aunque son válidos para la mayoría de los cánceres de mama, no resultan suficientemente útiles para evaluar el pronóstico de ciertos subgrupos, que se comportan de manera peor y no concordante con aquellos. Los nuevos factores de predicción se apoyan en la expresión morfológica de ciertos productos celulares derivados del conocimiento de la estructura celular, de la citogenética y de la biología molecular aplicados a las neoplasias. La mayor parte de ellos consisten en la incorporación de **técnicas inmunohistoquímicas (IHQ)** con anticuerpos contra un

conjunto de marcadores tumorales muy diversos, aplicables tanto a tejido tumoral fresco como al incluido en parafina. Esto último es de enorme importancia, ya que permite el estudio retrospectivo de un número importante de casos de los que se tiene información clínica.

Dentro de los principales grupos de marcadores existen unos derivados de la demostración de **diferenciaciones del citoesqueleto** que sirven para caracterizar adecuadamente algunas formas tumorales. Otros permiten evidenciar morfológicamente la expresión de ciertos genes, especialmente oncogenes, mediante la **demonstración de oncoproteínas** y otros factores relacionados con la puesta en evidencia de sustancias que valoran de distintas maneras los mecanismos de la **proliferación celular**. También permite valorar la expresión de **factores de crecimiento**.

La actividad proliferativa de las células neoplásicas se puede estimar mediante la evaluación de los fenómenos de síntesis del DNA. Los métodos de estudio que se han incorporado recientemente son la captación de timidina o bromodeoxiuridina con cuantificación por **citometría estática o de flujo** de su incorporación al ADN nuclear o mediante la demostración de marcadores por IHQ de la proliferación celular e incluso con la valoración de las **regiones organizadoras del nucléolo (AgNORs)**.

Aunque la citometría de flujo no sea una técnica morfológica con la que la mayor parte de los patólogos estén familiarizados, la comienzan a utilizar cada vez más, tanto como con tejidos frescos como con material fijado e incluido en parafina, lo que, al igual que la IHQ, permite hacer estudios retrospectivos. Mediante **citometría** se puede establecer la **ploidía** y la **fracción de proliferación** (fracción de fase S). La ploidía y la actividad proliferativa se correlacionan bien con el grado histológico y el grado nuclear.

Por otra parte sabemos también que la aneuploidía se asocia a una tasa de progresión tumoral alta y a una baja supervivencia. Estos hechos han sido demostrados por un conjunto de trabajos recientes.

La valoración de los productos de ciertos **oncogenes** ha permitido relacionar la expresión de estas sustancias con el pronóstico. Uno de estos oncogenes más valorados ha sido el proto-oncogen **c-erbB-2 (HER2/neu)**. Pertenece a la familia de los oncogenes de las tirosinquinasa y sintetiza una glicoproteína que actúa como un receptor similar al de ciertos factores de crecimiento (EGF). Se expresa inmunohistoquímicamente mediante tinción de la membrana en células tumorales y tiene una relación significativa con la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad, tal y como se ha demostrado en algunos trabajos. De los conocidos hasta el momento, la evaluación de la expresión del proto-oncogen c-erbB-2 quizás sea uno de los factores pronósticos que tiene mayor porvenir en la evaluación de los cánceres de mama por parte del patólogo. Por otra parte, hay una asociación entre la expresión del c-erbB-2 y el grado nuclear. Recientemente han aparecido terapéuticas biológicas (Herceptin) cuya utilización efectiva depende del grado de expresión del c-erbB-2.

La **proteína P-21**, que es un producto de un oncogen de la familia *ras*, se expresa en células tumorales de un 20 a un 30% de cánceres de mama. Algunos estudios de corta evolución, indican que tiene influencia pronóstica. También la **fosfoproteína P-53**, que es una proteína mutada del gen supresor P-53, se expresa en células tumorales de un 12 al 26% de los cánceres de mama y su expresión se correlaciona aceptablemente con el grado histológico y con el contenido en ácido desoxirribonucleico.

Otro factor de importancia pronóstica que hoy se realiza mediante IHQ en

los laboratorios de Anatomía Patológica es la valoración de los **receptores hormonales**, especialmente los de **estrógenos**. No tan solo por el hecho de que la presencia de receptores hormonales en las células tumorales exprese un mayor grado de diferenciación, sino también por el hecho de que presupone que aquél tumor que expresa receptores hormonales de manera evidente, tiene una mayor posibilidad de respuestas terapéutica al tratamiento con antiestrógenos. La determinación inmunohistoquímica realizada en fresco o en parafina, permite valorar, sobre las propias células tumorales, la intensidad de positividad y la proporción de células positivas. Es especialmente útil en tumores de pequeño tamaño. De hecho la determinación por métodos de IHQ de receptores hormonales ha venido a sustituir, en la mayor parte de los casos, a las determinaciones efectuadas por el método conocido como "dextran coated charcoal assay" (DCCA). La IHQ de receptores es más rápida y sencilla, más fácil y más barata. También se puede cuantificar mediante morfometría. Además de identificar tumores que tienen o van a tener una adecuada respuesta al tratamiento hormonal permite establecer el riesgo de recidiva en tumores en los que los receptores de estrógenos sean negativos.

Otro conjunto de marcadores para IHQ se están aplicando cada vez más, con el fin de establecer su valor pronóstico. Entre ellos, el **PCNA**, que es un **antígeno nuclear de proliferación** celular que expresa la fase S y que algunos trabajos señalan que su expresión es un indicador de mal pronóstico, tanto para la supervivencia global como para el intervalo libre de enfermedad. El PCNA muestra correlación directa con la expresión de otro **marcador de la proliferación celular** derivado del estudio de los linfomas de Hodgkin, el **MIP-2** o **Ki-67**. Actualmente, este factor se considera

de mayor fiabilidad y regularidad en su interpretación que el PCNA. La **catepsina D** es una aspartilproteasa lisosómica secretada por células tumorales que promueve el crecimiento celular. Sin embargo, los resultados obtenidos en diversos trabajos, son contradictorios según el tipo de catepsina y la metodología utilizada.

Como conclusión, deberemos decir que a la hora de valorar los factores pronósticos derivados de la acción del patólogo tenemos que tener en cuenta un conjunto de hechos: El primero es que el factor pronóstico tenga un **valor predictivo significativo e independiente**. El segundo, que sea reproducible y que se pueda aplicar a la mayoría de los pacientes. El tercero, que sea de fácil interpretación y que implique conductas terapéuticas determinadas.

Además de los expuestos, existen multitud de factores pronósticos de carácter biológico, además de los que se ya han mencionado. Los problemas derivan de su excesivo número. Esto condiciona el que haya demasiadas variables independientes. En la bibliografía se publican cada día resultados que señalan que la mayor parte de estos factores son significativamente positivos. Existen otros que aportan resultados conflictivos y contradictorios. Todo esto plantea situaciones confusas y desalentadoras a la hora de tomar decisiones terapéuticas que se basen en su valoración.

Han aparecido también algunos trabajos críticos, en los que se pone en cuestión la utilidad de muchos de ellos. Es, sin duda, imprescindible esperar unos cuantos años, tras haber acumulado suficiente experiencia para evaluar cuál va a ser el factor o el conjunto de factores de mayor utilidad pronóstica. Es recomendable el uso para la rutina sólo de aquellos cuyas condiciones sean las que hemos enunciado antes. De otro modo, los laboratorios de Anatomía Patológica gastarán considerables sumas de dinero en

evaluarlos en series muy pequeñas y es evidente que muchos no satisfacen las esperanzas que en ellos se habían depositado.

### **Relación entre clínico y patólogo: clave del éxito**

Como colofón, debo señalar que la íntima colaboración entre el clínico y es patólogo es el factor más importante para la obtención de buenos resultados en el manejo del cáncer de mama.

Es imprescindible que el clínico facilite al patólogo, juntamente con la muestra enviada, todos los datos del paciente y de la lesión, incluyendo los datos mamográficos y ecográficos. Solamente así se podrá efectuar un diagnóstico adecuado. El patólogo, por su parte, deberá facilitar al clínico todos los aspectos morfológicos de la lesión, tanto macroscópicos (tamaño, forma, relación con los bordes quirúrgicos, afectación de los ganglios axilares), como microscópicos (tipo histológico del tumor, multicentricidad, grado histológico y nuclear, factores pronósticos modernos, etc.), que serán imprescindibles para un tratamiento eficaz.

Solamente de este modo conseguiremos luchar con eficacia contra una de las enfermedades femeninas más importantes de nuestro tiempo y, sin duda alguna, conseguiremos su curación en un porcentaje mucho mayor de casos y un aumento de la esperanza de vida en otros muchos.

### **Referencias Bibliográficas**

1. Azzopardi JG. Problems in breast pathology. Philadelphia: WB Saunders, 1979.
2. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffman P. Reproducibility and validity of pathological classifications of benign breast disease and implication for clinical applications. Cancer 1993; 71:3908-3913
3. Clayton F, Bodian CA, Banogon P, Goetz H, Kancharia P, Lazarovic B. Reproducibility of

diagnosis in noninvasive breast disease. *Lab Inv* 1992; 66:12A.

4. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1049 cases, of which 359 have been followed 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-377.
5. Carter D. Interpretation of breast biopsies. Philadelphia. New York: Lippincott-Raven, 1996.
6. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow up. *Histopathology* 1992; 20: 479-489.
7. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer:experiencie from a large study with long-term follow up. *Histopathology* , 1991;19: 403-410
8. Elston CW. Grading of invasive breast cancer. In Page DL Anderson TJ eds. *Diagnostic histopathology of the breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987; 300-311
9. Foote FW, Stewart FW. A histological classification of carcinoma of the breast. *Surgery* 1946; 19:74-99.
10. Page DL, Dixon JM et al. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology* 1983; 75-255-230.
11. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, Robertson JFR, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Shold you be a typer or a grader?. A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995; 27:219-226
12. Rivera Pomar JM y Bilbao Ercoreca FJ: Patología de la Glándula Mamaria. en Pardo FJ: *Anatomía Patológica*. Mosby/Doyma. Madrid, 1997 pp 979-1008
13. Rivera Pomar JM y Santamaría Martínez M: Mama Femenina. en Rodríguez Costa J y De Agustín Vázquez, D: *Punción aspiración con aguja fina de órganos superficiales y profundos*. Díaz de Santos. Madrid ,1997 pp 161-207
14. Rosai J: Borderline Epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:209-221
15. Rosen PP: *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997.
16. Rosen PP and Oberman, HA: *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Mammary Gland*. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, 1993.
17. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, Fechner RE, Kempson RL, Gelman R, Page DL. Interobserver reproducibility in the diagnosis ductal proliferative lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:1133-1143.
18. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast:a distinctive clinicopathological entity. *Hum Pathol* 1990; 21: 333-338.
19. Wilbur DC, Willis J, Mooney RA, Fallon MA, Moynes R, di Sant'Agnes PA. Estrogen and progesterone receptor detection in archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue from breast carcinoma: a comparison in immunohistochemistry with the dextran-coated charcoal assay. *Mod Pathol* 1992; 5:79-84.