

## SESIONES CIENTÍFICAS

---

Informe acerca del curso sobre

### **PATOLOGÍA MAMARIA: CONCEPTOS ACTUALES Y CONTROVERSIAS**

Harvard Medical School, Boston, MA, junio 2008

Alejandra Maciel

---

#### RESUMEN

Durante este curso de actualización en Patología Mamaria, organizado por el Departamento de Educación Continua de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard y el Departamento de Patología del Beth Israel Deaconess Medical Center, realizado en Boston, en junio de este año y con la dirección de los Dres. Stuart J. Schnitt y Laura C. Collins, se desarrollaron diversos temas; entre otros, la neoplasia lobulillar, las hiperplasias ductales usual y atípica, los carcinomas ductales in situ, los factores de pronóstico y predicción tradicionales, el ganglio centinela, la *core biopsy*, las lesiones columnares y las lesiones papilares. En la siguiente presentación, haré referencia a los temas anteriormente mencionados, fundamentalmente a los conceptos que son importantes desde el punto de vista de su aplicación clínica y sólo a algunos aspectos morfológicos preponderantes.

#### **Palabras clave**

Patología mamaria. Conceptos actuales. Controversias.

#### SUMMARY

The course "Breast Pathology: Current Concepts and Controversies" was organized by the Department of Continuing Education of Harvard Medical School and the Department of Pathology of the Beth Israel Deaconess Medical Center, and took place in Boston, during the month of June. The directors were Stuart J. Schnitt, M.D. and Laura C. Collins, M.D. Several topics were discussed: lobular neoplasia, usual and atypical ductal hiperplasias, ductal carcinoma in situ, traditional prognostic and predictive factors, sentinel lymph node, core biopsy, columnar lesions and papillary lesions, among others. In this review, I will make special reference to the clinically important aspects of these lesions and address only the most significant morphological features.

---

Médica patóloga del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Municipal Bernardino Rivadavia.  
Médica patóloga del Laboratorio Privado de Citología y Patología.  
Correo electrónico para la Dra. Alejandra Maciel: alemaciel@arnet.com.ar

**Key words**

Breast pathology. Current concepts. Controversies.

## NEOPLASIA LOBULILLAR

El primer tema que se desarrolló fue el de la neoplasia lobulillar (NL); se refirió al mismo el Dr. Sunil R. Lakhani, que es uno de los autores que más ha publicado últimamente con respecto no sólo a las lesiones lobulillares, sino también a las distintas lesiones precursoras del cáncer de mama, desde el punto de vista de su potencial biológico, en referencia a aspectos de biología molecular y de genética.

## Neoplasia lobulillar: conceptos clásicos y criterios actuales

- Edad de incidencia 40-50 años.
- Incidencia incierta.
- Sin anormalidades clínicas específicas.
- No habitualmente asociada a Ca++ (– el tipo clásico, + el tipo pleomórfico).
- Sin anormalidades macroscópicas, excepto el tipo pleomórfico.
- Multifocal y bilateral.
- Riesgo de ca invasor 1%/año.
- Hiperplasia lobulillar atípica x 4-5, carcinoma lobulillar in situ x 8-10.  
Riesgo bilateral, pero más ipsilateral 3/1.
- Ambos carcinoma lobulillar infiltrante y carcinoma ductal infiltrante, pero más carcinoma lobulillar infiltrante x 18.

Como podemos apreciar, hay conceptos clásicos que se mantienen vigentes desde la década de 1970 (Haagensen) y hay otros conceptos que han cambiado en los últimos años. Los cambios más significativos son el criterio de la asociación de esta lesión con microcalcificaciones radiológicas y su relación con el desarrollo de carcinoma invasor; es decir, su condición de lesión de riesgo *versus* lesión precursora.

Con respecto al primer punto, clásicamente se consideró que la NL no se asocia a la presencia de microcalcificaciones. Sin embargo, desde la descripción de la variante pleomórfica de carcinoma lobulillar in situ (CLIS), este concepto se limita a la variante clásica del mismo, que no suele presentar microcalcificaciones y si lo hace, éstas son muy finas y pueden estar por debajo del poder de resolución de los aparatos de radiología, siendo sólo evidentes en el estudio histológico. Pero la variante pleomórfica se asocia más frecuentemente a la presencia de microcalcificaciones y las mismas son más parecidas a las observadas en los carcinomas ductales in situ (CDIS); cabe recordar que el CLIS pleomórfico, cuando se extiende a conductos, también puede tener necrosis central y microcalcificaciones depositadas sobre dicha necrosis, igual que en la variante "comedociana" de CDIS. Esta situación también resulta en que esta variante pleomórfica de CLIS pueda tener expresión macroscópica, al igual que el "comedocarcinoma" de tipo ductal.

En lo que se refiere al segundo punto, es conocido que la paciente con hiperplasia lobulillar atípica (HLA) tiene un riesgo 4-5 veces mayor que la población normal de desarrollar un carcinoma invasor y aquella con CLIS, 8-10 veces mayor. El riesgo es bilateral, pero es mayor el riesgo ipsilateral (proporción 3 a 1) y los carcinomas desarrollados son tanto lobulillares como ductales invasores, pero hay una mayor proporción de lobulillares. Estos hallazgos determinarían un cambio trascendente, ya que favorecerían la condición de precursor del CLIS *versus* la de marcador de riesgo, como fue considerado clásicamente.

## Inmunofenotipo del CLIS (Cuadro I)

Con respecto a la E-cadherina, el papel de la

Cuadro I

Clásico	Pleomórfico
RE + RP + E-cadherina –	GCDFP 15 + p53 + HER-2 +
RE: Receptor de estrógeno. RP: Receptor de progesterona. GCDFP: Gross cystic disease fluid protein.	

inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial de las lesiones lobulillares con las ductales, constituye uno de los temas importantes de los últimos tiempos. Pero en esto debemos ser muy estrictos y tener en claro que estos test deben ser interpretados en su contexto morfológico. Sabemos que la E-cadherina es habitualmente negativa en los carcinomas lobulillares y positiva en los ductales, pero no siempre es así; un carcinoma morfológicamente lobulillar con técnica de rutina no deja de serlo porque la E-cadherina sea positiva; hay carcinomas lobulillares que expresan E-cadherina. De todas maneras, la inmunomarcación es de gran ayuda cuando se plantea un diagnóstico diferencial trascendente desde el punto de vista de la decisión terapéutica; esto aplica al diagnóstico diferencial carcinoma lobulillar *in situ* versus carcinoma ductal *in situ*. Además de la E-cadherina, últimamente se proponen otros marcadores, como la  $\beta$ -catenina, para reforzar este diagnóstico diferencial.

Es conocido el hecho que todos los subtipos de CLIS se asocian a una fuerte expresión de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y no expresan marcadores relacionados con un fenotipo agresivo como p53, HER-2 e índices de proliferación altos; sin embargo, la variante pleomórfica puede ser positiva para p53 y sobreexpresar el HER-2. Además, el CLIS pleomórfico, debido a su asociación con el epitelio apocrino, es positivo para GCDFP 15 (líquido de los quistes). Como podemos apreciar, ambas variantes presentan un inmunofenotipo diferente y éste está en relación al pronóstico de estas variantes.

En este sentido, si aplicamos la división de

los carcinomas en carcinomas de bajo grado (BG) y de alto grado (AG), la variante pleomórfica de CLIS se "aleja" de los carcinomas de BG y se "acerca" a los de AG.

### Neoplasia lobulillar: implicancias clínicas de los criterios actuales

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, la NL constituye un grupo heterogéneo de lesiones, tanto desde el punto de vista morfológico como biológico y, por lo tanto, el manejo clínico de estas lesiones debe ser diferente.

Uno de los temas más controvertidos con respecto a este punto, es la presencia de NL en *core biopsy*. Actualmente se considera que sería necesaria la escisión quirúrgica en las siguientes situaciones:

- Presencia de otra lesión que requiera biopsia quirúrgica (hiperplasia ductal atípica, CDIS, cicatriz radiada).
- Discordancia clínica, radiológica y patológica.
- Masa o distorsión arquitectural.
- Caracteres histológicos e inmunohistoquímicos mixtos.
- CDIS versus CLIS.
- Morfología de CLIS pleomórfico.

El Dr. Lakhani opina que si bien el hallazgo de uno o dos pequeños focos de HLA en *core biopsy* es poco frecuente, en esta situación, no nos deberíamos preguntar ¿qué debo hacer?, sino ¿por qué se hizo la *core biopsy*?; y propone un criterio más conservador en estos casos.

Cabe destacar, que en el curso realizado en el 2007 por el mismo grupo de Boston, el Dr. Timothy W. Jacobs expresó que, por lo menos hasta ese momento, estaría recomendada la escisión, debido a que se trata de un tema controversial, a que los datos de los trabajos son insuficientes y no diferencian si hay masa o no y si hay CLIS pleomórfico o no, por temor al subtratamiento y por aspectos médico-legales.

El otro tema controversial es la conducta frente a la presencia de NL en los márgenes. Las recomendaciones serían:

- Informarlo.
- Focal, clásico – nada.
- Extenso, *bulky*, clásico – discusión y escisión.
- Pleomórfico – escisión = CDIS.

Es decir, que se podría considerar la reescisión, aun tratándose de la variante clásica, cuando el compromiso de los márgenes es extenso y cuando la proliferación distiende marcadamente los lobulillos. En el caso de la variante pleomórfica recomienda directamente la reescisión como en el CDIS.

#### Neoplasia lobulillar: conclusiones

- Lesiones poco frecuentes.
- Distinta morfología y biología.
- Puede ser difícil de distinguir del CDIS.
- E-cadherina y  $\beta$ -catenina útiles para diagnóstico diferencial con ductal, pero interpretadas en su contexto morfológico.
- E-cadherina + distinto de carcinoma ductal.
- Estudios moleculares – clonal, precursor no obligado tanto como marcador de riesgo.

#### HIPERPLASIAS DUCTALES USUAL Y ATÍPICA

El segundo tema fue tratado por el Dr. Stuart J. Schnitt, Director del Curso, quien se refirió a las hiperplasias ductales usual (HDU) y atípica (HDA). Estas lesiones se incluyen dentro del grupo de las lesiones proliferativas intraductales, término propuesto por la OMS en el 2003, junto con el CDIS de bajo grado. La Dra. Fattaneh Tavassoli ya intentó anteriormente reunir a todas estas lesiones dentro del concepto de neoplasia intraepitelial ductal (DIN) 1, pero por el momento, esta clasificación no ha reemplazado a la tradicional, inclusive la HDU ya no forma parte del

DIN1, como en la propuesta original. Actualmente la clasificación propuesta sería:

- DIN1a: atipia epitelial plana.
- DIN1b: HDA.
- DIN1c: CDIS de BG.

#### Riesgo relativo de las lesiones proliferativas intraductales

El riesgo relativo de estas lesiones es:

- HDU 1,5% a 2,0%
- HDA 3,0% a 5,0%
- CDIS de BG 8,0% a 10,0%

#### Aspectos morfológicos de las lesiones proliferativas intraductales

El Dr. Schnitt se refirió extensamente a aspectos morfológicos, arquitecturales y citológicos, de estas proliferaciones intraductales y mencionó la utilización de inmunohistoquímica con marcación para citoqueratinas de alto peso molecular, para realizar el diagnóstico diferencial HDU *versus* HDA. Si bien el carácter positivo es variable, sería útil para diferenciar a la HDU de las otras proliferaciones intraductales, inclusive del CDIS.

Es importante tener presente que el diagnóstico de HDA sólo debe ser usado para aquellas lesiones en las cuales el CDIS de BG es una consideración seria, pero en las cuales las características no están lo suficientemente desarrolladas para realizar un diagnóstico definitivo de CDIS. En realidad, es aquella lesión que no llega a tener todas las características de un CDIS.

La reproducibilidad diagnóstica de estas lesiones es baja; esto ya fue demostrado por Juan Rosai en su trabajo publicado en el *American Journal of Surgical Pathology*, en 1991. De todas maneras, la reproducibilidad diagnóstica mejora cuando se establecen criterios estandarizados (Cuadro II).

Estos resultados corresponden a un trabajo realizado por el grupo del Dr. Schnitt, en el que

Cuadro II

	Criterios estandarizados	
	No	Sí
Completo acuerdo	0%	58%
Todos menos uno	18%	71%

participaron seis patólogos mamarios, tres de los cuales ya habían participado en el trabajo de Rosai. Cuando no hay criterios estandarizados, no existe acuerdo completo entre los patólogos y todos menos uno opinan igual en el 18%; mientras que cuando se establecen criterios estandarizados, la reproducibilidad diagnóstica mejora en forma considerable, el acuerdo completo es del 58% y todos menos uno opinan igual en el 71%. Así y todo, las discrepancias diagnósticas siguen siendo considerables.

Esto se debe a que no hay criterios cualitativos para el diagnóstico diferencial HDA versus CDIS de BG. No hay ninguna característica histológica que, sola o combinada con otras, permita realizar un diagnóstico diferencial confiable entre HDA y CDIS de BG en todos los casos.

Entonces, distintos autores consideran que se debe diagnosticar HDA frente a aquella lesión que presenta todas las características cualitativas del CDIS de BG, pero limitada en extensión; estos autores han tratado de establecer criterios cuantitativos.

- 1985 Page y col.: < 2 espacios.
- 1990 Tavassoli y Norris: 2 mm.
- 1998 Jensen y Page: < 2-3 mm.
- 2003 Page: < 4-5 mm.

Sin embargo, no ha habido hasta el momento, un consenso o recomendación con respecto al criterio cuantitativo para este diagnóstico diferencial, por lo cual, ¿se deben utilizar estos criterios cuantitativos?

- Sí, en lesiones pequeñas con caracteres *borderline* y márgenes amplios.
- No, en *core biopsy*, ni cuando la lesión se encuentra sobre el margen de la biopsia

quirúrgica.

Es interesante observar cómo diagnostica el grupo de patólogos de Boston, este tipo de lesiones. Ejemplo: Carcinoma ductal in situ de bajo grado nuclear, patrón cribiforme, con calcificaciones asociadas, véase nota. La nota dice: "La lesión mide 1 mm de diámetro. Si bien algunas autoridades categorizan lesiones de este tamaño como hiperplasia ductal atípica, la lesión presenta todas las características arquitecturales y citológicas para realizar un diagnóstico de carcinoma ductal in situ".

Con relación a lo expresado anteriormente, surgen algunos interrogantes:

- 1) ¿Existen otros métodos más objetivos para el diagnóstico diferencial HDA/CDIS de BG?
  - No. Tanto la inmunohistoquímica, como en algún tiempo la ploidía, y más actualmente las alteraciones genéticas, ayudan en la diferenciación entre la HDU y la HDA, y entre el CDIS de BG y de AG, pero no entre la HDA y el CDIS de BG.
- 2) Entonces, ¿debemos seguir intentando la diferenciación?
  - No, porque hay poca concordancia entre observadores, sólo diferencias cuantitativas, y similar inmunofenotipo y genética.
  - Sí, porque son muy pocos los casos problemáticos, la estandarización de criterios mejora la concordancia entre observadores, y los estudios genéticos y moleculares todavía están incompletos y no arrojan resultados definitivos (Cuadro III).

#### Lesiones proliferativas intraductales: conclusiones de estudios genéticos recientes

- Las HDU tienen pocas similitudes con HDA, CDIS BG y CI.
- La HDA tiene muchas similitudes con CDIS BG.

Cuadro III

IMPLICANCIAS CLÍNICAS DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HDA/CDIS DE BG		
	HDA	CDIS de BG
Riesgo	Más bajo	Más alto
Lateralidad	Ambos	Ipsilateral
Tipo de carcinoma subsecuente	Cualquier histología - Cualquier grado BG	

- La HDA y todos los grados de CDIS son proliferaciones clonales.
- Los CDIS BG y CDIS AG parecen ser de síndromes diferentes que llevan a distintas formas de carcinoma invasor de BG y de AG, respectivamente.

De todas maneras, hay certezas y dudas con respecto a estas vías o caminos del BG y AG. Se sabe que la HDA es precursora del CDIS de BG, pero también podría serlo del de AG. La atipia epitelial plana (AEP) podría ser anterior a la HDA, pero todavía no se conoce su verdadero significado desde el punto de vista de su potencial biológico.

Sí sabemos que hay definitivamente un grupo de lesiones de bajo grado, receptores positivos, HER-2 negativo, con baja tasa de proliferación; y un grupo de lesiones de alto grado con receptores negativos, HER-2 positivo, p53 positivo, probablemente de tipo basal y con alta tasa de proliferación.

#### CARCINOMA DUCTAL IN SITU

La siguiente conferencia la dictó la Dra. Laura C. Collins, Directora del Curso junto con el Dr. Schnitt. La Dra. Collins comenzó con una excelente definición del CDIS: "Proliferación de células epiteliales neoplásicas confinadas a los conductos y lobulillos mamarios, sin evidencias, con microscopia óptica de invasión a través de la membrana basal en el estroma circundante". Antes lo definíamos como: "El carcinoma originado en los conductos mamarios que no invade el estroma circundante". La primera es una definición más completa y actual, que contempla dos situa-

ciones que se deben tener en cuenta; la primera, es que menciona a los lobulillos, ya que es un hecho que tanto el carcinoma ductal se puede encontrar en lobulillos, como el lobulillar en conductos y la segunda, es que no hay invasión evidente del estroma con microscopia óptica.

El aumento de la incidencia ha sido marcado, 557% desde 1983. Actualmente, el CDIS corresponde al 20% de los carcinomas detectados por mamografía.

CDIS: factores de riesgo de recidiva local

El riesgo de recidiva local del CDIS depende de factores clínicos, de tratamiento y propios del tumor.

- Clínicos: edad.
- Tratamiento: extensión de la escisión, radioterapia, tamoxifeno.
- Tumor: tamaño/extensión de la lesión, grado nuclear, comedonecrosis, patrón arquitectural, márgenes, volumen de CDIS en el margen.

CDIS: fenotipos moleculares y perfil de expresión genética

Así como hay fenotipos moleculares de carcinoma invasor, los hay de carcinoma in situ, aunque éstos últimos han sido menos estudiados (Cuadro IV).

Pareciera ser que hay más CDIS HER-2 +, ya que como vemos, hay más luminal B y más HER-2.

Con respecto a los aspectos moleculares y al perfil de expresión genética del CDIS, se pueden agregar algunos puntos:

Cuadro IV

Categoría molecular	CI	CDIS
Luminal A (RE y/o RP +; HER-2 -)	72,2%	64,3%
Luminal B (RE y/o RP +; HER-2 +)	5,4%	13,7%
HER-2 (RE -; RP -; HER-2 +)	6,0%	14,1%
Basal (RE -; RP -; HER-2 -)	11,4%	8,0%

- Existe un subtipo basal de CDIS.
- Los CDIS de BG y de AG tienen diferentes patrones de expresión genética.
- El perfil de expresión genética es característico del grado de la lesión, pero no del estadio de progresión (CDIS de BG  $\approx$  carcinoma invasor de BG, más que a CDIS de AG).

CDIS: problemas diagnósticos

- Diagnóstico diferencial con la HDA.
- Diagnóstico diferencial con otras proliferaciones intraductales.
- Diagnóstico diferencial con el CLIS.
- Diagnóstico de microinvasión.
- Diagnóstico diferencial con carcinomas invasores.
- Diagnóstico diferencial con invasión linfocelular.

Con respecto a la HDA, a otras proliferaciones intraductales y al CLIS, estos temas ya han sido desarrollados al referirnos a las conferencias anteriores. Pero se pueden agregar algunos conceptos en lo que se refiere a algunas de estas lesiones.

En primer lugar, es importante tener en consideración que, aunque no muy frecuentemente, se puede plantear el diagnóstico diferencial CDIS *versus* HDU, ya que esta última puede excepcionalmente presentar necrosis; el diagnóstico diferencial sería con un CDIS de grado intermedio. Hay otros diagnósticos diferenciales del CDIS, como la hiperplasia de tipo ginecomastia y la esferulosis colágena.

El diagnóstico diferencial CDIS/CLIS es tema

de permanente controversia. Estas lesiones problemáticas son cada vez más comunes en biopsias por microcalcificaciones radiológicas y esta situación tiene implicancias clínicas, ya que estaríamos hablando de un precursor (CDIS) *versus* un supuesto marcador de riesgo (CLIS), lo cual plantea distintas conductas terapéuticas. Ya ha sido mencionado el hecho que tanto el CDIS se puede extender al lobulillo, como el CLIS se puede extender al conducto. Además, hay CDIS que tienen características morfológicas de CLIS y CLIS que tienen características morfológicas de CDIS. Entonces, es sencillo comprender que si estas proliferaciones comprometen las mismas estructuras y presentan una morfología similar, realmente el diagnóstico diferencial puede ser complicado.

Se considera microinvasión (MIC) a aquel foco de invasión del estroma no mayor de 1 mm en su máxima dimensión; si los focos son múltiples, no se deben sumar.

Los CDIS asociados a MIC suelen ser los que presentan las siguientes características:

- AG y comedonecrosis.
- Extensos.
- Con alteraciones reactivas del estroma periductal.

En estos CDIS, la MIC puede ser sobrediagnosticada o subdiagnosticada. El sobrediagnóstico es más frecuente por aspectos legales (el patólogo teme subdiagnosticar y que esta situación tenga consecuencias no deseables con respecto a la evolución de la paciente); además, hay imágenes que simulan invasión del estroma. El subdiagnóstico suele deberse a muestreo insuficiente (si una pieza no se procesa correctamente, esos

pequeños focos de invasión del estroma pueden no estar comprendidos en los cortes histológicos realizados y por lo tanto no ser diagnosticados); también se puede deber a una incorrecta evaluación por parte del patólogo que no realiza un estudio metódico de los cortes histológicos y no ve esos focos pequeños de invasión.

Como consecuencia de lo expuesto, la recomendación sería la siguiente:

- Pacientes con extensas áreas de CDIS con o sin MIC probablemente deben ser tratadas en forma similar.
- Biopsia de ganglio centinela.

Los carcinomas invasores que simulan CDIS son:

- Carcinoma invasor cribiforme.
- Carcinoma adenoquístico.
- Todos los carcinomas invasores con nidos redondos: papilar sólido, ductales.
- Carcinoma invasor con patrón de tipo *comedo like*, porque parece un carcinoma intraductal de tipo comedo; es más, hasta las metástasis ganglionares parecen conductos con carcinoma intraductal de tipo comedo-carcinoma.

Cuando tenemos dudas si hay invasión o no (diagnóstico diferencial CDIS/MIC/CI), podemos evaluar la ausencia (lesiones invasoras) o presencia (lesiones no invasoras) de las células mioepiteliales. Pero hay que tener presente que:

- No todo lo que parece una célula mioepitelial con H-E lo es.
- No siempre las células mioepiteliales pueden ser apreciadas con H-E.
- Si hay duda, utilizar inmunohistoquímica.

#### CDIS: conclusiones

- Temas actuales de manejo.
- Diagnóstico "directo" de CDIS en la mayoría de los casos.
- Problemas de subdiagnóstico y sobrediag-

nóstico.

- El examen histológico metódico que contemple las pautas histológicas establecidas y el uso racional de las inmunomarcaciones, deberían posibilitar un diagnóstico correcto en casi todos los casos.

#### FACTORES DE PRONÓSTICO Y PREDICCIÓN TRADICIONALES

La Dra. Deborah Dillon se refirió a los factores de pronóstico y predicción tradicionales. Los sugeridos para informar por el Colegio Americano de Patólogos y requeridos por el de Cirujanos son:

- Estado de los ganglios axilares.
- Tamaño tumoral.
- Tipo histológico y grado.
- Receptores hormonales.
- Compromiso de piel / pared torácica.
- Invasión linfovascular.

Con respecto a los ganglios linfáticos, aún hay temas no resueltos, como los siguientes:

- Procesamiento de los ganglios axilares.
- Significado de las micrometástasis y células tumorales aisladas.
- Estadificación AJCC.

Estos temas serán tratados en el siguiente punto, en la conferencia de la Dra. Lester sobre el estudio del ganglio centinela.

El tamaño tumoral es un tema que siempre ha resultado interesante debido a su importancia como factor de pronóstico y en la decisión de la conducta terapéutica. Parece sencillo, pero desde el punto de vista práctico no lo es tanto. Las principales dificultades residen en:

- CDIS *versus* CDIS con MIC.
- CDIS con MIC *versus* carcinoma T1a.
- El carcinoma de 1 cm.
- Focos múltiples de invasión.
- Carcinomas extirpados en más de un fragmento.

Ya han sido mencionadas las dificultades que plantea la microinvasión, con el riesgo de sobrediagnóstico y de subdiagnóstico. Resulta fácil comprender que el diagnóstico diferencial microinvasión versus carcinoma invasor T1a puede ser muy complicado, debido a que si la lesión mide menos de 1 mm, se diagnostica como microinvasión y si mide 1 mm, constituye un carcinoma invasor de 1 mm (T1a). Además está decir que en estas situaciones también es fundamental un correcto procesamiento seriado del material para evaluar lesiones tan pequeñas.

Otro problema es el carcinoma de 1 cm. Es conocido el valor del tamaño de 1 cm en la decisión de la conducta terapéutica, específicamente con respecto a la quimioterapia adyuvante. Si se considera el tamaño macroscópico, un alto porcentaje de tumores entran dentro de esta categoría de tumores de 1 cm (Figura 1).

Si se considera el tamaño microscópico, es decir, medido histológicamente, la situación se modifica (Figura 2).

Con respecto a los focos múltiples de invasión, está establecido (AJCC) que se debe considerar el tamaño del foco mayor, pero en estos casos, las mayores dificultades pueden residir en definir que realmente se trata de focos múltiples, ya que hay carcinomas invasores en más de un foco claramente separados y hay otros en los cuales la separación entre los focos no es clara; en estos últimos casos, para definir multifocalidad hay que comprobar que el tejido observado entre dichos focos está libre de proliferación carcinomatosa. Actualmente se considera multifocal a aquel carcinoma dispuesto en focos independientes, sin una medida determinada de tejido sano entre los mismos y multicéntrico cuando los focos carcinomatosos están separados por 4 a 5 cm de tejido sano. Por otro lado, es importante destacar el tamaño de todos los focos carcinomatosos, debido a que un carcinoma en un foco de 1 cm tiene aproximadamente un 10% de probabilidad de compromiso ganglionar y otro en tres focos de 1 cm tiene un 30% apro-

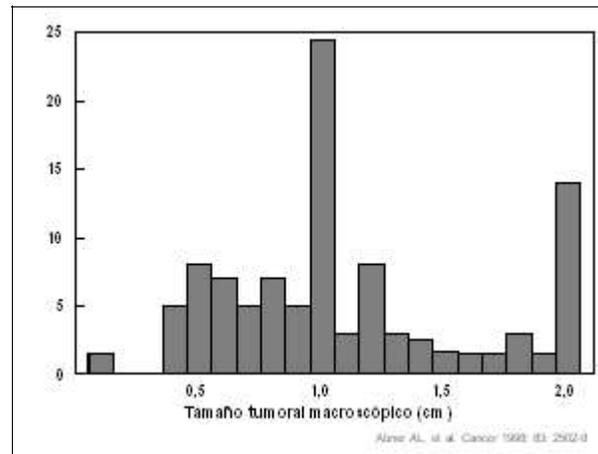


Figura 1

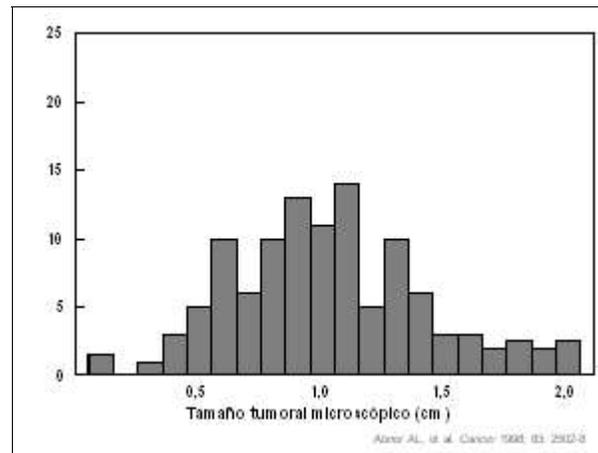


Figura 2

ximadamente. Los tumores multifocales podrían tener una biología diferente.

Los carcinomas extirpados en más de un fragmento no permiten una correcta medición de su tamaño. Esta situación puede ser intencional o no. Actualmente es bastante frecuente diagnosticar los carcinomas mediante una punción con aguja gruesa (*core biopsy* y *Mammotome*); en estos casos puede resultar imposible medir el tumor, ya que parte o todo (cuando el tumor es muy pequeño) puede ser extirpado con este método intervencionista. Cuando esto ocurre, se debe medir la mayor dimensión de la lesión en uno de los especímenes y correlacionar

con los hallazgos clínicos e imagenológicos, para estimar el mejor tamaño para la estadificación. Si la extirpación quirúrgica es en más de un fragmento (tumores difusos difíciles de palpar), la medición y la determinación de multifocalidad se complican.

Con respecto al tipo histológico y grado, la recomendación clásica es utilizar el sistema de graduación histológica de Scarf Bloom Richardson (SBR), modificado por Elston y Ellis, con el cual se determina el *score* de Nottingham. Este *score* divide a los tumores en bajo grado, grado intermedio y alto grado, en base al grado histológico GH (diferenciación de túbulos), grado nuclear GN (pleomorfismo nuclear) y grado mitótico GM (conteo mitótico). Hasta hace algunos años, no era una práctica habitual graduar todos los tipos histológicos de carcinoma de mama; la graduación estaba especialmente indicada para el ductal no específico (NOS). Actualmente se recomienda graduar todos los tipos histológicos, excepto el medular. El Colegio Americano de Patólogos recomienda utilizar la Clasificación de la OMS y hace especial hincapié en la graduación de los carcinomas lobulillares debido al valor de pronóstico del grado tumoral. También hace algunas consideraciones con respecto a los tipos especiales.

#### Clasificación de los carcinomas infiltrantes

- Carcinoma ductal infiltrante.
- Carcinoma lobulillar infiltrante (clásico o G1). G2 y G3 se pueden informar "con patrón lobulillar" o "variante lobulillar".
- Carcinoma mucinoso ( 90%).
- Carcinoma medular (criterios estrictos).
- Carcinoma papilar (especificar, si invasor o no invasor).
- Carcinoma tubular.
- Carcinoma adenoquístico.
- Carcinoma cribiforme.
- Carcinoma con metaplasia.

- Inflamatorio (con correlación clínica).

Como vemos, el diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante se limita a la forma clásica (grado 1), los grados 2 y grado 3, dentro de los cuales se incluye el lobulillar pleomórfico, se informan como "con patrón lobulillar" o "variante lobulillar". El carcinoma mucinoso puro debe presentar el 90% o más con este patrón y bajo grado nuclear. Para el carcinoma medular se exigen criterios estrictos de diagnóstico; el tema del carcinoma medular es actualmente muy controvertido y está en revisión. En lo que se refiere al carcinoma papilar, se debe especificar si es invasor o no invasor y, en este punto, surge en los últimos años el concepto del carcinoma papilar circunscripto (desarrollado por la Dra. Collins en la conferencia referida a las lesiones papilares).

Antes, los tipos histológicos considerados de buen pronóstico (siempre en comparación al ductal no específico) eran: tubular, mucinoso, papilar y medular.

Ahora son los tipos:

- Tubular.
- Cribiforme.
- Mucinoso.
- Adenoquístico.

Estos tumores tienen un pronóstico, para un tamaño de 1,1 a 3,0 cm, igual a un ductal no específico de 1 cm o menor, pero deben estar constituidos, por lo menos, por un 90% del subtipo específico.

Con respecto a la invasión linfovascular, el Colegio Americano de Patólogos no establece criterios, pero sabemos que es el factor de pronóstico menos reproducible entre los patólogos. No hay criterios establecidos y sí hay muchas posibilidades de sobrediagnóstico (retracción del tejido que lleva a interpretar como embolizaciones a cordones carcinomatosos rodeados por un estroma con retracción) y subdiagnóstico (es fundamental el número de tacsos y de cortes histo-

lógicos del tumor y el estudio histológico meticoloso). Desafortunadamente la inmunohistoquímica ha demostrado no ser superior al examen histológico meticoloso de rutina.

#### Factores de pronóstico y predicción tradicionales: conclusiones

- Guías o recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos para el informe de los carcinomas infiltrantes.
- Muy buena reproducibilidad de estos factores entre los patólogos, con criterios establecidos y acuerdo con respecto al informe.
- En algunos casos, la mejor determinación de algunos factores de pronóstico (tamaño, inflamatorio, etc.) requiere la correlación clínica e imaginológica. Rol del patólogo.

#### GANGLIO CENTINELA

El procesamiento del ganglio centinela (GC) fue, es y seguirá siendo un tema controvertido, hasta que se entienda el significado clínico de las micrometástasis y de las células tumorales aisladas; hasta ese momento no vamos a poder establecer cuán exhaustivo debe ser el estudio de éste o estos ganglios. Este tema lo desarrolló la Dra. Susan C. Lester. Desde la introducción de la biopsia del GC en cáncer de mama, hemos asistido a un cambio en la evaluación patológica de los ganglios linfáticos. Debido a este cambio, el número de mujeres con micrometástasis aumentó en un 10% y, como consecuencia, el número de mujeres con ganglios negativos disminuyó ese 10%; pero el número de mujeres con macrometástasis no cambió.

- El número de mujeres con micrometástasis aumentó: 0% vs. 10%.
- El número de mujeres con ganglios negativos disminuyó: 72% vs. 62%.
- El número de mujeres con macrometástasis no cambió: 28% vs. 28%.

Van der Heiden, van der Loo M, et al. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 710-4.

Por otro lado, es evidente que el procesamiento adecuado de los ganglios linfáticos en la era premamográfica (carcinomas grandes palpables), resulta subóptimo en la era posmamográfica (carcinomas pequeños con metástasis pequeñas).

Antes de la introducción de la biopsia del GC, era una práctica común estudiar sólo la mitad de los ganglios de mayor tamaño; de esta manera se pueden perder un 14% a 40% de las macrometástasis. El procesamiento de los ganglios de una linfadenectomía tradicional consiste en la hemisección de los mismos y el estudio de un corte histológico de una de las mitades obtenidas de cada ganglio. En cambio, el estudio del GC consiste en cortar cada uno de los GC en rodajas de aproximadamente 2 ó 3 mm de espesor y realizar un determinado número de niveles histológicos de cada una de esas rodajas (es recomendable realizar por lo menos tres niveles histológicos).

Si el ganglio centinela se procesa correctamente, es decir, en rodajas macroscópicas de 2 mm de espesor y cortes histológicos a distintos niveles, con coloración con técnica de rutina, con coloración con hematoxilina-eosina (H-E), la inmunohistoquímica (IHQ) detecta predominantemente células tumorales aisladas (ITC). Cuando la IHQ detecta una micrometástasis de 2 mm, es altamente probable que el ganglio no haya sido procesado correctamente mediante el estudio seriado con técnica de rutina. Con respecto al estudio con IHQ, también hay que tener en cuenta que:

- La IHQ de niveles superficiales no excluye metástasis de mayor tamaño en niveles más profundos.
- Uno o unos pocos cortes con IHQ no excluye la posibilidad de ITC en un ganglio.
- Cuantos más cortes con IHQ se estudien,

más ITC se encontrarán.

Es decir, que el estudio exhaustivo del ganglio, con cortes histológicos a distintos niveles, es lo que va a determinar el tamaño de las metástasis detectadas; cuantos más niveles se estudien, más pequeñas serán las metástasis encontradas. El agregar la inmunohistoquímica no asegura encontrar todas las metástasis pequeñas o todas las ITC; sí facilita la observación de las mismas en el examen histológico. De todas maneras, es verdad que cuantos más cortes con inmunohistoquímica estudiemos, más ITC vamos a encontrar.

De acuerdo a lo expuesto, es importante tener en cuenta el número de niveles histológicos que se realizan, más allá del o de los métodos que se utilicen para observar las metástasis. La Dra. Lester considera que las ventajas de realizar tres niveles son:

- Se pueden diferenciar mejor las micro de las macrometástasis, ya que hay micrometástasis que se convierten en macrometástasis en los niveles más profundos.
- Se pueden detectar metástasis de 1 mm.
- Una metástasis de 1 mm es más parecida a otra de 2 mm que a ITC (miles de células y angiogénesis).

Cabe destacar que la recomendación del panel de patólogos del Consenso Nacional de GC realizado en el año 2004 en Buenos Aires, también fue la de realizar tres niveles histológicos de cada rodaja de 2 a 3 mm de espesor.

La pregunta que surge si aceptamos que una metástasis de 1 mm es más parecida a otra de 2 mm que a ITC y que aún hoy no podemos responder es: ¿Es 2 mm el mejor punto de corte para definir micro y macrometástasis, si está basado nada más que en la medida microscópica más objetiva y en la forma que se pueden hacer mejor las rodajas macroscópicas?

Otro tema importante es que, por el momento, no se debe utilizar tejido ganglionar para es-

tudios de investigación o no histológicos [por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR)], sin que la paciente entienda que de esta forma se pueden perder macrometástasis y firme el consentimiento escrito.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, las recomendaciones con respecto al procesamiento del GC al momento actual son:

- Cortes seriados con técnica de rutina (H-E).
- IHQ no de rutina.
- No PCR u otros estudios no histológicos.

Ustedes conocen la última clasificación vigente del AJCC, que es la 6ª edición, del 2003.

- pN0: no metástasis.
- pN0 ITC: células tumorales aisladas 0,2 mm.  
N (i+) IHQ o H-E.  
N (mol+) exclusivamente PCR.
- pN1 mi: micrometástasis > 0,2 mm y 2,0 mm.
- pN1a: 1 a 3 GL + (por lo menos 1 con macrometástasis, no ITC).
- pN2a: 4 a 9 GL+ (por lo menos 1 con macrometástasis, no ITC).
- pN3a: 10 GL o más + (por lo menos 1 con macrometástasis, no ITC).
- Si GC se agrega sn.

Las categorías problemáticas son pN0 (i+) y pN1 mi y esto se debe a:

- Dificultades en la medición de las metástasis muy pequeñas.
- Dificultades en la interpretación del compromiso ganglionar con patrón difuso.
- Dificultades en la interpretación de la presencia de múltiples grupos de células tumorales.
- La necesidad del uso de información adicional, además de las definiciones del AJCC, para clasificar metástasis.

Los cambios propuestos para la 7ª edición de la clasificación N del AJCC (2009) son:

Cuadro V

	Luminal A	Luminal B	HER-2	Basal-like
RE	+	+	-	-
RP	+	+	-	-
HER-2	-	+	+	-

- "sn" (*sentinel node*) que se usa para aclarar que se trata del estudio del GC, se va a utilizar para designar la clasificación N basada en el estudio de menos de 6 ganglios (*sampling of nodes*).
- Se va a establecer el límite de 200 células en un preparado histológico para células tumorales aisladas (ITC). Si hay más de 200 células, debe ser clasificada como micrometástasis.

En lo que se refiere al valor o significado clínico de las pequeñas metástasis, la Dra. Lester considera que cuando el procesamiento inicial de los ganglios linfáticos está controlado (y no se pierden macrometástasis), ningún estudio ha demostrado que las metástasis < 0,2 cm tengan significado de pronóstico con respecto a la supervivencia y que los resultados de los *trials* prospectivos de ganglio centinela, sin influencia de las pequeñas metástasis en la elección del tratamiento, podrán proveernos de resultados definitivos.

GC: conclusiones

- Clasificar metástasis de acuerdo a su tamaño y no al método de detección.
- Asegurar el estudio completo del ganglio.
- Tratar de identificar características morfológicas adicionales, además del tamaño, que puedan identificar metástasis con significado de pronóstico (angiogénesis, proliferación, reacción del estroma).

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Este tema también lo desarrolló el Director

del Curso, Dr. Stuart J. Schnitt. En la primera parte de la conferencia hizo referencia a los factores de pronóstico y predicción tradicionales, a otros factores de pronóstico y predicción surgidos a partir de la década del 1980, algunos de los cuales no resultaron útiles y no perduraron a través del tiempo. Actualmente, nos encontramos frente al surgimiento de un nuevo grupo: los factores de pronóstico moleculares.

- Factores de pronóstico tradicionales: estado de los GL, tamaño tumoral, tipo histológico y grado, invasión linfovascular, RH.
- Factores de pronóstico y predicción (desde 1980): ploidía, índices de proliferación, oncogenes, angiogénesis, moléculas de adhesión, etc.
- ¿Factores de pronóstico moleculares?

La clasificación molecular del cáncer de mama divide a los cánceres de mama en:

- Luminal.  
N Luminal A.  
N Luminal B.
- HER-2.
- Basal.

Con un panel muy sencillo de inmunohistoquímica se puede intentar esta clasificación, ya que estos grupos tienen un inmunofenotipo definido en lo que se refiere a RE, RP y HER-2 (Cuadro V).

Pero para definir un inmunofenotipo *basal-like*, no sería suficiente con ese panel sino que habría que agregar la determinación del *epidermal growth factor receptor* (EGFR) y las citoqueratinas de alto peso molecular. Es decir, que el inmunofenotipo del carcinoma basal sería:

- RE -

- HER-2 –
- EGFR +
- CK 5/6 +

El carcinoma basal también tiene un fenotipo definido. Morfológicamente, este carcinoma se caracteriza por determinadas características histológicas:

- Alto grado (GH 3 en un 100%).
- Arquitectura sólida.
- No formación de túbulos, alta densidad celular, sin estroma interpuesto.
- Bordes que "empujan".
- Alto índice mitótico (100%).
- Necrosis geográfica.
- Patrón de tipo medular.
- Zona de fibrosis central, acelular.
- Poco o nada CDIS asociado.

Pero es importante tener en cuenta que el carcinoma de tipo basal constituye un grupo heterogéneo de tumores con distintos tipos histológicos, distinto inmunofenotipo y distinto pronóstico:

- Tipos histológicos: ductal invasor, medular, adenoidequístico, metaplásico.
- Inmunofenotipo: expresión variable de CK basales, EGFR, c-kit, vimentina, otros.
- Pronóstico: no es homogéneo, es variable.

Las conclusiones con respecto al carcinoma de tipo basal fueron:

- Los carcinomas de tipo basal constituyen un subtipo con una morfología distintiva.
- Pero el espectro de tumores basales es amplio.
- Son frecuentemente, pero no invariablemente, triple negativos (RE, RP y HER-2).
- Tienen un perfil de expresión génica y de proteínas también distintivo.
- El pronóstico es heterogéneo, no siempre son de mal pronóstico.

Con respecto al tercer punto, debe quedar

claro que ni todos los carcinomas de tipo basal son siempre triple negativos, ni todos los carcinomas triple negativos son siempre basales.

Es importante destacar que el Dr. Lakhani, haciendo referencia al cáncer de mama hereditario, dijo que si bien el cáncer de mama hereditario puede ser de distintos tipos histológicos, el 70% son ductales infiltrantes y que tienen un fenotipo basal, ya que son tumores de alto grado e índice mitótico elevado, con infiltración linfocitaria y bordes que empujan; que el inmunofenotipo es el que ya mencionamos: triple negativos (RE, RP y HER-2, negativos), con alto índice de proliferación (Ki67 +), p53 positivo y citoqueratinas basales positivas. Es decir, que frente a una mujer joven con carcinoma con fenotipo basal, se debe pensar en la mutación del BRCA . Además, en estos casos, el patólogo debe ser muy cauteloso y no sobrediagnosticar un medular. Es más, el Dr. Lakhani dijo que si a un medular se le hacen suficientes cortes, deja de ser medular; si este tipo de tumor no es un medular pasa a ser un ductal NOS de alto grado.

#### Aplicación clínica actual de la clasificación molecular

- En la actualidad no se utiliza en los informes anatomopatológicos.
- No se debe realizar ni sugerir el diagnóstico de carcinoma de tipo basal.
- No se deben utilizar inmunomarcaciones adicionales para definir este subtipo.
- Sólo se debe utilizar la información que surge de los resultados de RH y HER-2.

Los estudios de perfil de expresión genética (*microarrays*) que definieron esta clasificación molecular, seguramente resultarán útiles para clasificar los tumores y para identificar los factores de pronóstico y predicción, incluyendo agentes terapéuticos específicos. Si bien la utilización clínica de estos test es cada vez más frecuente, aún no han sido validados en *trials* clínicos pros-

pectivos.

Entonces, si hablamos de genómica y proteómica, encontramos el lugar que ocupa el patólogo en esta nueva forma de clasificar el cáncer de mama. Queda claro que el rol del patólogo consiste en la interpretación no sólo de la morfología tradicional, sino también de los estudios de IHQ, que evidencian los cambios en las proteínas determinados por las alteraciones genéticas producidas en un determinado tumor.

### CORE BIOPSY

El Dr. Timothy W. Jacobs, en su actualización en biopsia de tipo *core*, se refirió fundamentalmente a la conducta a seguir luego del diagnóstico de algunas lesiones como:

- HDA.
- Neoplasia lobulillar (HLA, CLIS).
- Lesiones papilares.
- Cicatriz radiada.
- Lesiones fibroepiteliales.
- Lesiones de tipo mucocel.
- Lesiones de células columnares.

Comenzando por la HDA, se considera que, por el momento, todas estas lesiones diagnosticadas en *core biopsy*, requieren escisión. Si bien se podría intentar y ya se ha intentado algún tipo de estratificación anatomopatológica de acuerdo a:

- La extensión de la HDA.
- El patrón histológico de la HDA (el patrón micropapilar tiene mayor probabilidad de CDIS en la pieza quirúrgica).
- El grado de sospecha de la lesión.

Además, se deben tener en cuenta aspectos técnicos como:

- Tipo de biopsia y *gauge* de la aguja.
- Tipo de lesión (micros versus masa).
- Extirpación completa o no.

Todos estos elementos seguramente se rela-

cionarán con los hallazgos posteriores en la biopsia quirúrgica, pero de todas maneras, por ahora la indicación luego de este diagnóstico es la escisión quirúrgica.

El tema de la NL en *core biopsy* ya ha sido desarrollado en la conferencia del Dr. Lakhani.

Con relación al diagnóstico de papiloma intraductal, la recomendación es que, si bien la probabilidad de malignidad o atipia en la biopsia quirúrgica es baja, por el momento sería prudente sugerir la escisión. Hay una posible excepción y es cuando el papiloma constituye un hallazgo incidental y/o se halla comprendido completamente en el espesor de la toma. Esta situación debe ser aclarada en el informe de la *core biopsy* y en estos casos se podría evitar la biopsia quirúrgica.

Con respecto a la cicatriz radiada, los estudios publicados tienen un seguimiento limitado. Las cicatrices radiadas de mayor tamaño y detectadas radiológicamente tienen mayor probabilidad de carcinoma en la biopsia quirúrgica. De todas maneras, por el momento, se considera necesaria la escisión de todas las cicatrices radiadas, para descartar un carcinoma concomitante.

Un punto también importante en relación a esta lesión y a la biopsia de tipo *core* es que, hasta hace poco tiempo, frente a la sospecha radiológica de cicatriz radiada, la conducta de elección era la biopsia quirúrgica, sin *core biopsy* previa. Actualmente estaría indicada la biopsia por punción con el fin de poder planificar cirugía, específicamente para realizar la biopsia del ganglio centinela.

Las lesiones fibroepiteliales sólo constituyen un problema diagnóstico en *core biopsy* cuando se trata de lesiones con hiper celularidad del estroma; éstas constituyen un porcentaje muy pequeño dentro de este grupo. La mayoría corresponde a fibroadenomas clásicos, en los cuales se puede realizar el diagnóstico histológico sin dificultad en el material de biopsia por punción. En aquellas lesiones con estroma celular, las ca-

racterísticas histológicas (celularidad, mitosis, índices de proliferación) pueden ser de ayuda para definir la necesidad de la cirugía, pero debido a la variabilidad del muestreo, al carácter subjetivo del grado de hiper celularidad y otros elementos histológicos y al limitado poder de predicción de la radiología, sería prudente la escisión de todas estas lesiones.

En referencia a las lesiones tipo mucocelo, la conducta propuesta es la biopsia quirúrgica en todas las lesiones de tipo mucocelo con difusión del moco al estroma diagnosticadas en biopsia de tipo *core*, debido a la necesidad de descartar un carcinoma.

Un tema de gran actualidad abordado por el Dr. Jacobs fue el del carcinoma ausente. Esto significa carcinoma diagnosticado en una biopsia de tipo *core*, que no se encuentra en la biopsia quirúrgica. Esta situación se puede deber a:

- Confusión de material.
- Falso positivo de la *core*.
- Sitio de la punción no extirpado.
- Procesamiento inadecuado de la biopsia quirúrgica.
- Obliteración del carcinoma residual por el proceso cicatrizal.
- Terapia neoadyuvante.
- Lesión completamente extirpada en la *core*.

Con respecto al segundo punto, se afirma que los falsos positivos de la *core biopsy* existen y pueden deberse a la presencia de lesiones esclerosantes complejas sobrediagnosticadas como carcinomas.

Otro punto interesante para aclarar, es que en una biopsia quirúrgica postpunción, el patólogo siempre debe buscar el sitio de la punción, ya que en el caso de no encontrar lesión residual, ésta es la única forma de certificar que la zona correspondiente al lecho de la punción fue extirpada. Si no lo encuentra puede deberse a que no lo extirparon o a que no procesó correctamente la pieza quirúrgica. En lo que se refiere al último punto, esta situación ocurre con cierta

frecuencia, debido al mayor *gauge* de las agujas y debido al uso cada vez más difundido de la técnica de *Mammotome*. La consecuencia es la dificultad para estimar el tamaño tumoral cuando el carcinoma fue extirpado completamente; se debe realizar una correlación clínico-imaginológica y patológica.

Por último, frente al planteo con respecto a si se debe informar igual un carcinoma invasor en una *core biopsy* que en una biopsia quirúrgica, la recomendación es que el informe de la primera debe incluir los siguientes datos:

- Tipo histológico.
- Grado histológico.
- Presencia de CDIS.
- ¿Invasión vascular?
- Tamaño sólo en revisión si se extirpó todo o la mayor parte en la punción.
- Marcadores: RE, RP, HER-2. Fijación.

Aclarando los siguientes puntos:

El grado histológico se debe informar, pero *ad referendum* de la biopsia quirúrgica, excepto en los casos de quimioterapia neoadyuvante, ya que este tratamiento determina cambios en la morfología tisular.

La invasión vascular es difícil, aun en la biopsia quirúrgica, es el factor de pronóstico con menor reproducibilidad diagnóstica; la situación puede ser más complicada en una *core*, debido a las alteraciones producidas por este tipo de toma biopsica.

El tema del tamaño ya lo mencionamos anteriormente.

Con respecto al último punto, sabemos que es crucial el tiempo de fijación del material para la realización de técnicas de inmunomarcación, por lo cual podría ser aconsejable realizar algunas determinaciones en el material de biopsia *core*.

## LESIONES COLUMNARES

La Dra. Laura C. Collins se refirió a las lesio-

nes columnares (LC), que son aquellas lesiones caracterizadas por la presencia de unidades terminales ducto-lobulillares con conductos revestidos por células columnares. Se observan unidades terminales ducto-lobulillares distendidas, con una proliferación monótona de células epiteliales cúbicas a columnares, con pequeñas prolongaciones apicales o *apical scouts*, secreción en la luz de los conductos, y como consecuencia, microcalcificaciones asociadas a dicho material secretorio.

Estas lesiones han sido reconocidas desde hace mucho tiempo, a pesar de lo cual, el interés en las mismas se ha renovado últimamente debido a que constituyen un hallazgo frecuente en biopsias realizadas por la presencia de microcalcificaciones radiológicas, especialmente en biopsias de tipo *core*.

No existe una terminología estándar y hay poca información con respecto a su historia natural y significado clínico. Estas situaciones crean dificultades en el diagnóstico anatomopatológico y en el manejo clínico.

Clasificación de las lesiones columnares

- Cambios columnares.
- Hiperplasia de células columnares.
- Atipia epitelial plana (AEP).
  - N Cambios columnares con atipia.
  - N Hiperplasia de células columnares con atipia.

Es conocido el problema de la reproducibilidad diagnóstica de las proliferaciones epiteliales intraductales. La AEP (cambios columnares con atipia o hiperplasia de células columnares con atipia) agrega una dificultad más a este espectro de diagnósticos diferenciales.

Tanto la AEP, como la HDA y el CDIS de BG, presentan atipia citológica de bajo grado, pero la HDA y el CDIS de BG también muestran patrones arquitecturales complejos, mientras que la AEP no. En esta característica se basa el diagnóstico diferencial entre estas lesiones.

Cuando la atipia citológica es de alto grado,

con marcado pleomorfismo nuclear, no constituye una característica de la AEP. La presencia de atipia citológica marcada merece la designación de CDIS de AG. Por definición, la AEP es de bajo grado.

#### Significado clínico de la AEP

- Difícil de determinar debido a la tan variable terminología.
- Hay evidencia morfológica con respecto a la relación con HDA, CDIS BG y carcinoma tubular.
  - N Citología similar.
  - N Proximidad geográfica.
  - N Inmunofenotipo similar.
- La asociación con otras lesiones y los estudios genéticos indicarían que la AEP sería un precursor o la manifestación más temprana del CDIS BG.

Con respecto al último punto, distintos autores destacan la asociación de la AEP con las siguientes lesiones:

- HDA.
- CDIS BG.
- Carcinoma tubular.
- Neoplasia lobulillar (HLA/CLIS).

En algunas situaciones, la neoplasia lobulillar constituye un hallazgo en una biopsia realizada por microcalcificaciones radiológicas asociadas a estas LC. La asociación de AEP, carcinoma tubular y neoplasia lobulillar, ha sido denominada en este año, "Triada de Rosen".

#### Manejo de las LC

Por el momento, es aconsejable lo señalado en el Cuadro VI.

#### LC: conclusiones

- Aumento de prevalencia en la era del s

Cuadro VI

	CC	HCC	AEP
Biopsia core	No es necesaria la escisión	No es necesaria la escisión	Escisión (25% a 30% de >lesión en bp. qx).
Biopsia quirúrgica	Nada	Nada	Incluir todo el material. Múltiples niveles para descartar HDA/CDIS de BG.

creening mamográfico.

- Es necesario reconocer la AEP debido a su asociación con otras lesiones preinvasivas e invasivas.
- Puede representar un precursor del CDIS BG.
- El riesgo de progresión a carcinoma invasor parece ser bajo, pero la información es limitada.

### LESIONES PAPILARES

Este tema también lo desarrolló la Dra. Laura C. Collins. Nos vamos a referir brevemente a algunos temas controvertidos con respecto a estas lesiones.

#### Clasificación de las lesiones papilares

- Papiloma intraductal.
- Papiloma con atipia (papiloma atípico).
- Papiloma con CDIS.
- CDIS papilar.
- Carcinoma papilar intraquístico.

El primer punto controvertido es el diagnóstico diferencial papiloma atípico versus papiloma con CDIS. Page considera el diagnóstico de papiloma con CDIS cuando el área atípica es mayor de 3 mm. Para Tavassoli, que se basa en la proporción, este diagnóstico se debería hacer cuando el área atípica es mayor de 1/3. Algunos autores (Elston, Ellis y Pinder) prefieren basarse en las características morfológicas y no considerar la proporción; es decir, aplican un criterio cualitativo.

El otro punto a considerar es el tema de la invasión en estas lesiones papilares intraquísticas. Cuando uno tiene dudas si hay invasión en una lesión papilar, se puede evaluar la presencia de células mioepiteliales en la periferia de la lesión, o también en el espesor. Para esto se utilizan técnicas de inmunohistoquímica con marcadores como la actina muscular lisa, p63 y calponina, que marcan las células mioepiteliales.

Un concepto importante y novedoso con respecto al carcinoma papilar que se presenta como nódulo circunscripto, aun en ausencia de células mioepiteliales en la lesión o a su alrededor, es que lo debemos denominar carcinoma papilar circunscripto o encapsulado, y esta entidad se debe considerar un CDIS a los fines de su manejo terapéutico.

### DEBATE

Dr. Bernardello: He sacado un par conclusiones, mientras pude haber entendido algo. La doctora hizo hincapié en la dificultad de hiperplasia ductal atípica y carcinoma ductal in situ de bajo grado. Llegó a decir que cuando un patólogo informa hiperplasia ductal atípica puede tratarse verdaderamente de un carcinoma ductal in situ de bajo grado, o viceversa, cuando informa carcinoma ductal in situ puede tratarse de una hiperplasia ductal atípica de bajo grado. Como conclusión, cuando reciba el informe no voy a estar seguro aunque venga de un patólogo con calificaciones de cuál de las dos cosas es. Por consiguiente, la decisión terapéutica, en mi caso, va a seguir siendo siempre la misma e igual, para cualquiera de los dos informes.

Dra. Maciel: Esta dificultad diagnóstica y de reproducibilidad diagnóstica es conocida y ha sido discutida extensamente. Al no haber criterios morfológicos reproducibles o criterios cualitativos, tratamos de basarnos en criterios cuantitativos; en realidad, nosotros aplicamos estos criterios con mucha cautela. Tiene que tratarse de una lesión que realmente sea muy difícil de definir, entre hiperplasia ductal atípica y carcinoma ductal in situ de bajo grado. Si la lesión tiene la morfología requerida para diagnosticar un carcinoma ductal in situ de bajo grado, preferimos utilizar el tipo de informe que les ejemplifiqué y favorecemos el diagnóstico de carcinoma ductal in situ de bajo grado, así sea de un milímetro. Ellos aclaran, que para algunas autoridades eso podría ser considerado una hiperplasia ductal atípica, pero que en realidad, para ellos es un carcinoma ductal in situ de bajo grado; nosotros aplicamos ese criterio. El problema acá es de manejo, porque si yo informo una hiperplasia ductal atípica en el medio de un fragmento con margen la conducta es el control, pero si informo un carcinoma ductal in situ de bajo grado que compromete tres conductos en el medio de un fragmento con margen, no sé hasta qué punto esa paciente se va a beneficiar con la irradiación; pero esta es una opinión personal.

Dr. Antonio Lorusso: Cuando dijo que le gustaba más la definición que escuchó en esta reunión, más que la sinonimia que nosotros acostumbramos a escuchar, a mí me pareció que es la misma que ustedes decían sin invasión evidente del estroma.

Dra. Maciel: Por eso me gustó esta última definición, porque nosotros la utilizamos ya desde hace mucho tiempo.

Dr. Antonio Lorusso: ¿Por qué no podemos seguir sin invasión aparente del estroma?

Dra. Maciel: Es que quiere decir eso, traducido al informe, significa carcinoma ductal in situ sin invasión evidente del estroma.

Dr. Margossian: En un momento dado, habló de carcinomas mamográficos con relación

al carcinoma in situ. ¿Eso se refería al carcinoma no palpable o a la suma de todos los carcinomas mamográficos?, porque un 10% es un poco bajo.

Dra. Maciel: Un 20%.

Dr. Margossian: En nuestra estadística el mamográfico no palpable es el 40%.

Dra. Maciel: Pero no hicieron esa distinción.

Dr. Ábalo: La confusión que planteaba el Dr. Bernardello, es muy importante. Si lo tenemos con un resultado de una biopsia *core*, quizás no sea tanto porque cualquiera de los dos resultados va a ir a una resección quirúrgica. ¿Con la resección quirúrgica se plantea la misma dificultad diagnóstica, o es menos?

Dr. Maciel: Comenzando por la la biopsia *core*, este es un tema que el Dr. Lema y yo hemos analizado ya desde hace mucho tiempo; le hemos dedicado muchas horas de análisis y llegamos a la conclusión que, cuando se trata de lesiones *borderline*, preferimos la denominación de "proliferación epitelial atípica intraductal". Cuando vino el Dr. Michael Lagios a Buenos Aires, al Congreso organizado por el Centro de Investigaciones Mamarias, dijo que él informaba: "hiperplasia ductal atípica establecida, probablemente carcinoma ductal in situ de bajo grado, esperando biopsia definitiva". Nosotros utilizamos la expresión "proliferación epitelial atípica intraductal", que puede corresponder a una hiperplasia ductal atípica o a un carcinoma ductal in situ de bajo grado, porque a veces en la *core biopsy* no es posible definir este diagnóstico diferencial. A veces sí, pero a veces no es posible. Entonces, poner el término "carcinoma" en el informe cuando después resulta una hiperplasia ductal atípica, no nos parece lo más correcto. En Boston también hicieron mucho hincapié en no sobrediagnosticar el carcinoma ductal in situ en la biopsia de tipo *core*. Es decir, que esta expresión "proliferación epitelial atípica intraductal", más allá de los problemas legales, que también existen, nos ayudan en ese sentido.

En la biopsia quirúrgica uno tiene toda la lesión, supuestamente, pero depende (como les mostré) de si esa lesión está comprendida en el espesor del fragmento o está en el borde. Si está en el borde, nos puede pasar lo mismo que en la *core*. Uno va a tratar de ser lo más estricto posible en el diagnóstico, pero depende de un montón de factores. Hay que tener en cuenta todos esos factores para este diagnóstico diferencial tan importante, porque nosotros sabemos que implica la diferencia entre la radioterapia y la no radioterapia; más allá que eventualmente implica la diferencia entre una ampliación de la cirugía o no. A veces uno piensa que si hay un carcinoma intraductal de bajo grado de tres conductos en el medio de una resección, y porque tiene características morfológicas de carcinoma ductal *in situ* de bajo grado, uno lo diagnostica como tal; a esa paciente la irradian y después le quitan la posibilidad de un tratamiento conservador en caso de recidiva. Uno se plantea ese problema, pero trata de ser lo más estricto posible desde el punto de vista morfológico, teniendo en cuenta el tamaño pero con reservas, como les decía. Pero lógicamente en la biopsia quirúrgica el mastólogo espera una conclusión diagnóstica definitiva y, en nuestro medio, no resultaría sencillo realizar diagnósticos no concluyentes en biopsia quirúrgica.

Dr. Gori.: A mí me pareció estupenda su presentación, es fascinante. Había una época en que se podía decir, es un cáncer o no es un cáncer, y punto. Ahora entre lo normal y el cáncer, encontramos un montón de lesiones y cada vez

más. Yo dividiría esto en dos cosas, el que se sienta aquí esperando una solución: a esto hay que hacerle tal cosa, a esto hay que hacerle tal otra, está totalmente equivocado, ¿por qué? Porque todavía no tenemos una correlación exacta entre la histomorfología de estas lesiones con su consecuencia biológica. Pero indudablemente el tema ya está y no vuelve atrás. Al cabo de un tiempo vamos a ver cómo vamos a ir distinguiendo cada una de estas entidades para hacer una terapéutica diferente. Antes era cáncer-mastectomía, hoy a tal cosa le hacemos una terapéutica. Vamos a ver que no va a ser así, cada entidad es una estructura nosológica que va a tener una respuesta terapéutica. Tenemos al *basal like tumor*, no es uno, es una bolsa de cosas, que con el tiempo vamos a ver cómo se van a ir subdividiendo y a tener muchas terapéuticas también distintas. Por lo tanto, tenemos que ser cautos, y darnos cuenta qué es lo de avanzada y qué es lo que tenemos que hacer hoy. Como bien dijo el Dr. Bernardello, "todavía sigo haciendo esto". Pero no significa que no haya diferencia entre una cosa y la otra, la diferencia está, todavía no sé su valor. Creo que esto es lo fantástico de la anatomía patológica. Otra de las preguntas que me hago y se hacen todos ustedes, qué importante es saber quién hace el informe. Ustedes se imaginan, con todo respeto, a los patólogos generalistas haciendo un informe de anatomía patológica sobre lesiones de mama, realmente es un idioma totalmente distinto al que puede tener alguien que sabe específicamente de qué está hablando.

PÁGINA PARA PUBLICIDAD