

EDITORIAL

EVOLUCIÓN DEL PAPEL DEL PATÓLOGO EN LA PATOLOGÍA MAMARIA A TRAVÉS DE LOS ÚLTIMOS 50 AÑOS

De la mastectomía radical a la biología molecular

La mastología es una actividad esencialmente multidisciplinaria y la patología tiene un papel fundamental en el diagnóstico y manejo de las lesiones mamarias, estableciendo no sólo el diagnóstico histopatológico de estas lesiones, sino una gran cantidad de otros datos necesarios y de fundamental importancia para la toma de decisiones. Toda esta cantidad de información que el patólogo debe brindar al resto del equipo mastológico implica un trabajo extremadamente meticuloso y exhaustivo de los materiales de las biopsias y piezas quirúrgicas. La exigencia ha ido en aumento y –a pesar que algunos suponen que nuestra especialidad como actividad primariamente morfológica va hacia la extinción, y que toda esta información que brindamos será reemplazada por los estudios moleculares y genéticos– en la actualidad (y desde nuestro punto de vista por unos cuantos años más) el estudio anatomopatológico guía y va a seguir guiando al equipo mastológico.

¿Pero cuál fue la evolución del papel del patólogo en la mastología? ¿De dónde venimos y hacia dónde vamos?

Tenemos bien en claro de dónde venimos. Si nos remontamos a nuestros comienzos, recordamos que llegábamos al quirófano sólo para diagnosticar si ese nódulo palpable extirpado por el cirujano era benigno o maligno; en este último caso, el cirujano realizaba la mastectomía radical con linfadenectomía axilar. La única información que se nos pedía del estudio de la pieza era tamaño y tipo histológico del tumor, extensión local (piel, etc.) y cuántos ganglios se habían sacado y cuántos eran metastásicos; algunos cirujanos se preocupaban por los niveles ganglionares. En cuanto al tipo histológico, si bien utilizábamos la nomenclatura moderna en ese momento, todavía se veían informes que utilizaban términos como "carcinoma trabeculado", "carcinoma escirro", etc.

A partir de allí, durante todos estos años se desarrollaron avances fundamentales, algunos técnicos y otros conceptuales, que hicieron cambiar, cada uno de ellos, los requerimientos de información y, consecuentemente, la metodología de trabajo de los patólogos. En nuestro criterio, los principales avances que modificaron nuestro quehacer fueron:

a) El desarrollo de la imaginología y, consecuentemente, el desarrollo de la biopsia radioquirúrgica y, luego, de las biopsias percutáneas dirigidas hacia las imágenes. La misma, por una parte, hizo necesario que el patólogo se familiarice con la observación de las imágenes radiológicas y ecográficas y, por otra, a empezar a procesar las piezas en forma seriada; al principio selectivamente de la zona donde estaban las microcalcificaciones y, actualmente, de la totalidad de la pieza. En este sentido debe destacarse que la metodología de estudio debe ser seguida rigurosamente desde el comienzo del procesamiento, ya que es muy difícil reconstruir los hallazgos en un material ya procesado de manera inadecuada. La biopsia radioquirúrgica no siempre nos lleva al quirófano, pero sí lo hace en algunas oportunidades, y nos enfrenta a nódulos cada vez más pequeños, a veces de difícil diagnóstico intraoperatorio. En los últimos tiempos, con la utilización de la biopsia por punción percutánea de tipo *core* y más aún con el *Mammotome*, que pueden extirpar tumores muy pequeños en su totalidad, la función del patólogo en el quirófano se puede limitar a confirmar la presencia del lecho de dicha biopsia en la pieza operatoria, ya que, en algunas situaciones, no queda tumor remanente, especialmente en los casos de *Mammotome* previo, o no es posible encontrarlo en la biopsia intraoperatoria, debido a que puede tratarse de pequeños restos microscópicos con relación al lecho de la biopsia, no evidenciados macroscópicamente.

Las biopsias histológicas por punción percutánea merecen un párrafo aparte. Nos enseñaron una forma distinta de ver y de diagnosticar las lesiones mamarias. Ahora no sólo debemos diagnosticar lesiones cada vez más pequeñas, sino que además lo debemos hacer con menos material. Antes estábamos acostumbrados a hacer los diagnósticos con los cortes histológicos completos de una pieza operatoria; en cambio, ahora tenemos que hacerlos con fragmentos pequeños, a veces comprendiendo solamente parte de la lesión, por lo que tuvimos que reaprender la patología mamaria y a aprender a diagnosticarla "mirando por el ojo de la cerradura". Esto sin duda constituyó otro gran desafío y en algunas oportunidades, pocas afortunadamente, nos coloca frente a la difícil situación de reconocer que nuestro diagnóstico histológico puede no ser el diagnóstico final. Pero todo método tiene sus limitaciones y, en este caso en particular, tiene muchas ventajas, como, por ejemplo, poder preparar a la paciente para la biopsia del ganglio centinela sin depender de nuestro diagnóstico intraoperatorio de un carcinoma de 4 mm, situación que en algunos casos, puede resultar extremadamente complicada, teniendo que diferir el diagnóstico intraoperatorio del nódulo y obligando a una segunda intervención para la axila. Además, con la biopsia histológica por punción percutánea comenzamos a diagnosticar nuevas entidades que antes observábamos pero no reconocíamos como tales, como las lesiones columnares, tan vigentes en la actualidad, y algu-

nas de ellas tan involucradas en el camino al carcinoma de mama.

b) El tratamiento conservador creó la problemática de la evaluación de los márgenes, multicentricidad, componente intraductal extensivo, etc., lo que hizo necesario el estudio seriado de las piezas de cuadrantectomía por carcinoma, ya sea infiltrante o in situ.

En el acto quirúrgico, obviamente, no es posible hacer un estudio seriado, pero sí es imprescindible hacerlo en el estudio diferido, por lo que nuestro diagnóstico de suficiencia de los márgenes es siempre ad referendum del mismo.

Estudiamos seriadas las piezas de biopsia radioquirúrgica, las ampliaciones de cirugías previas, las piezas posquimioterapia neoadyuvante, las biopsias de tipo *core* y *Mammotome* por microcalcificaciones radiológicas y los ganglios centinela. Podríamos decir que solamente quedan sin seriar los nódulos palpables si se trata de carcinomas, siempre y cuando no aparezca un componente intraductal que justifique el ampliar el estudio y seriar la pieza restante. Al seriar, vemos más y como lógica consecuencia, diagnosticamos más. Comenzamos a diagnosticar más tumores mixtos, más tumores pequeños, a veces muy pequeños, de apenas 1 mm, más combinación de lesiones proliferativas típicas, atípicas y carcinomas. Descubrimos que la neoplasia intralobulillar puede presentar microcalcificaciones, cuando antes repetíamos una y otra vez que no se asociaban.

¿Y qué ocurre si no seriamos? Si no seriamos la pieza quirúrgica de un carcinoma ductal in situ, podemos no ver pequeños focos de invasión, no podemos evaluar el tamaño, la multicentricidad o multifocalidad y el estado de los márgenes, y podemos subestimar el grado. Resulta sencillo entender que una cuadrantectomía mal estudiada es una de las causas más frecuentes de recidiva.

Lo mismo cabe para el carcinoma invasor, en el cual el estudio seriado permite descubrir focos multicéntricos microscópicos, especialmente en los carcinomas lobulillares, o focos de carcinoma intraductal asociados al invasor, que hacen insuficientes márgenes que macroscópicamente parecían amplios.

c) El ganglio centinela, que cambió nuestro quehacer en el acto quirúrgico. Desde mediados de la década del noventa, debemos permanecer mucho más tiempo en el quirófano de lo que acostumbrábamos hasta ese momento, ya que no sólo debemos estudiar la mama, sino también esperar el o los ganglios y realizar el estudio lo más exhaustivo posible de los mismos, para evitar los tan temidos falsos negativos del estudio intraoperatorio, con todas sus implicancias.

Una vez aceptado que el o los ganglios centinela son representativos del resto de los ganglios axilares, los patólogos comenzamos a buscar la mejor forma de estudiarlos. Con menos ganglios para examinar, pudimos realizar un estudio más exhaustivo de los mismos y llegamos a la conclusión que hacer cortes seriados de estos ganglios centinela aporta más información que estudiar un solo

corte histológico de cada uno de los ganglios de una linfadenectomía tradicional. Entonces, nos queda claro que también debemos seriar los ganglios centinela, para encontrar las metástasis pequeñas que dan los carcinomas pequeños que descubren las imágenes. Todavía no conocemos con exactitud el valor biológico y, por lo tanto, el significado clínico de estas micrometástasis y células tumorales aisladas, a veces descubiertas sólo en el estudio inmunohistoquímico, pero no en los preparados convencionales, por lo cual, por el momento, las debemos informar para cumplir con nuestro principal objetivo, el de brindar la mayor información para una mejor decisión terapéutica.

d) Los tratamientos adyuvantes nos hicieron cambiar el enfoque exclusivamente morfológico hacia los factores de pronóstico y predicción, los marcadores biológicos y la biología molecular. En primer lugar hay que destacar la importancia que siguen teniendo los factores de pronóstico tradicionales y la necesidad que los mismos sean minuciosamente informados por el patólogo, como base sobre la cual se agrega la información obtenida de los estudios inmunohistoquímicos y moleculares. El primer factor biológico a considerar fue con los receptores hormonales y, en los lejanos tiempos anteriores a la determinación inmunohistoquímica de los mismos, el patólogo se limitaba a tomar un fragmento tisular que se conservaba en hielo seco para su posterior estudio por métodos bioquímicos. La aparición de la inmunohistoquímica cambió completamente el papel del patólogo; comenzó por la determinación de los receptores y, a partir de allí se han sucedido a lo largo de los años, una cantidad de marcadores biológicos con valor de pronóstico y predicción. Es de destacar, sin embargo, que la utilidad de cada uno de ellos debe ser sedimentada y valorada en el transcurso del tiempo. A lo largo de estos años han aparecido y desaparecido numerosos marcadores que inicialmente fueron presentados como de valor decisivo y luego cayeron en desuso, como fue el caso, por ejemplo, de la catepsina; mientras que unos pocos van quedando y resistiendo la prueba del tiempo, como el HER-2.

Propusimos transitar el camino de la mastectomía radical a la biología molecular. Así llegamos a la clasificación molecular del cáncer de mama, la cual constituye un desafío actual para los distintos especialistas en el tema. Sin duda nos encontramos frente a un momento de cambio. Cambio de las clasificaciones tradicionales, para nosotros los patólogos, la histológica, por una más nueva y actualizada que contemple los hallazgos genéticos y de biología molecular ocurridos en estos últimos años y en correlación con la morfología tradicional. Esto constituye un verdadero desafío para nosotros, pero no el peligro de extinción de nuestra especialidad, sino el desafío de colaborar desde lo nuestro, que es la morfología. Si comprendemos que el aspecto histológico de un determinado tumor puede ser considerado como el producto final de la

interacción orquestada entre diferentes clases de genes y proteínas y diferentes tipos celulares, podemos entender el valor de la morfología. El estudio histopatológico nos proporciona datos valiosos que constituyen los factores de pronóstico y predicción tradicionales y, si bien éstos tienen un valor limitado con respecto a determinar pronósticos y predecir respuestas al tratamiento en pacientes individuales, no podemos dudar que estos factores de pronóstico han sido validados. Tampoco podemos dudar que la clasificación molecular seguramente logrará refinar la clasificación histológica, además de identificar nuevos subtipos de tumores, nuevos factores de pronóstico, nuevos factores de predicción y nuevos agentes terapéuticos; pero esta clasificación es, por el momento, un trabajo en proceso (Reis Filho). Entonces, nos debemos preguntar si ya estamos preparados para su aplicación clínica. Esta clasificación molecular está basada en estudios genéticos y si bien la utilización clínica de estos estudios de perfil de expresión genética (*microarrays*) es cada vez más frecuente, estos test (MammaPrint y Oncotype DX) todavía no han sido validados en estudios clínicos prospectivos, por lo cual, antes de utilizar la tecnología de los *microarrays* como una herramienta para la toma de decisión clínica, estos test debe ser validados, como lo fueron en su momento los factores de pronóstico tradicionales.

Cuando nos preguntamos de dónde venimos y hacia dónde vamos, dijimos que sabemos de dónde venimos y después de lo expuesto en el párrafo anterior podemos afirmar, sin temor a equivocarnos, que también sabemos hacia dónde vamos. Es más, también sabemos por dónde debemos ir. Genómica y proteómica. En la proteómica encontramos el lugar que ocupa el patólogo en esta nueva forma de clasificar el cáncer de mama. En la actualidad, el papel del patólogo consiste en la interpretación de la morfología tradicional y de los estudios de inmunohistoquímica, que evidencian los cambios en las proteínas determinados por las alteraciones genéticas que definen un determinado tumor. Esta técnica también es morfológica; morfológica no se refiere exclusivamente a la técnica de rutina (hematoxilina-eosina). Con técnicas de inmunohistoquímica se realizan determinaciones tan decisivas como las de los receptores hormonales y HER-2, con probado valor de pronóstico y predicción de respuesta al tratamiento.

Naturalmente tenemos que tener en cuenta que al llegar a la biología molecular, los temas están en continuo movimiento y evolución, y así como, hasta hace poco, pensábamos que "triple negativo" y "*basal-like*" correspondían a los mismos tipos de carcinoma, hoy sabemos que son grupos heterogéneos y que seguramente en el futuro habrá marcadores que permitirán identificar subgrupos que respondan a agentes específicos.

Termino estas líneas recordando al joven que hacia biopsias intraoperatorias de mama de nódulos de 2 cm de diámetro, que eran seguidas de mastectomía radical con linfadenectomía y hoy se preocupa por el significado biológico de las células positivas para citoqueratina en un ganglio centinela o de la heterogeneidad de un "triple negativo".

En lo personal, como aficionado que soy a la música mal llamada "clásica" o "erudita" escucho a Boulez, a Penderecki, a Kurtág o a Carter, pero continuamente vuelvo a Bach y a Beethoven. Como patólogo pienso en la enorme importancia de los estudios de biología molecular y la evolución que tendrán en el futuro, pero creo que, por ahora, toda la información que se obtenga de los mismos tiene que ser la prolongación de un buen estudio morfológico y correlacionada con el mismo.

Dr. Baltasar E. Lema