

# ANATOMIA PATOLOGICA EN CANCER DE MAMA

Dr. Arturo Espinoza, Dra. Marcela Gallegos, Dra. Virginia Martínez.

Discusión previa: Sociedad Chilena de Anatomía Patológica

- I. Norma de manipulación de muestras.
- II. Normas de procesamiento anatomopatológico.
- III. Clasificaciones histológicas.
- IV. Factores pronósticos y receptores hormonales por inmunohistoquímica.

## I. NORMAS DE MANIPULACION DE MUESTRAS

Las biopsias de tejido mamario se manejarán de acuerdo al tipo de intervención realizada, la cantidad de muestra obtenida y el tipo de diagnóstico sospechado.

Desde este punto de vista, hemos dividido las biopsias en los siguientes tipos:

1. Biopsia por punción.
  - Core (1-2 mm. de diámetro).
  - Mamotome (3 mm. de diámetro) .
2. Tumorectomía por lesión benigna.
  - Ej.: fibroadenoma, papiloma, mastopatía fibroquística.
3. Resección por microcalcificaciones.
4. Tumorectomía por cáncer más vaciamiento axilar.
5. Mastectomía más vaciamiento axilar.
6. Biopsia incisional.
7. Biopsia de piel mamaria. Ej.: Ca inflamatorio, Paget, etc.
8. Biopsia de ganglio centinela.

Todas las muestras deben ser fijadas en formalina al 10%, ojalá tamponada (Buffer), en un volumen suficiente (mínimo 10 volúmenes de fijador x 1 volumen de muestra). El envase debe ser adecuado, resistente, tapa rosca (hermético), transparente o semitransparente, boca ancha y de capacidad suficiente.

Si la biopsia incluye más de una muestra o localización y algunas de éstas necesitan un informe independiente, deben ser identificadas en un frasco separado.

Si se requiere que el informe anatómo-patológico indique orientación topográfica de la lesión y/o márgenes quirúrgicos, deben señalarse como mínimo 2 bordes, de preferencia con hilos de diferente longitud. No es recomendable usar hilos de colores, ya que la tinta china altera dichos colores.

Si se requiere informe por niveles de linfonodos axilares, debe marcarse el vértice o separar los niveles, de preferencia, en frascos independientes.

En tumorectomías no debe seccionarse o incidir la muestra, ya que impedirá un buen estudio de bordes.

La solicitud de examen debe ser completada con letra legible, de preferencia de tipo imprenta, y debe incluir como mínimo la siguiente información:

1. Nombre completo con 2 apellidos.
2. Edad o fecha de nacimiento.
3. Localización exacta (lado y cuadrante).
4. Antecedentes clínicos y/o hipótesis diagnóstica.
5. Fecha de obtención de la muestra.

6. Nombre del médico solicitante.

7. Procedencia.

En biopsias radioquirúrgicas, debe acompañarse la placa radiográfica y/o mamografía intraoperatoria. En las muestras sin marcación metálica, es importante que el cirujano o radiólogo indiquen la orientación de la muestra en relación a la placa radiográfica, de tal manera que el patólogo pueda orientar adecuadamente el examen histológico.

## **II. NORMAS DE PROCESAMIENTO ANATOMOPATOLOGICO**

### **1. BIOPSIA POR PUNCION:**

En muestras core o por mamotome, se deben incluir la totalidad de los fragmentos, considerando en cada inclusión un máximo de 3 trocitos, con mínimo 2 niveles y cortes seriados (al menos 3 cortes sucesivos)

### **2. RESECCION POR LESION BENIGNA:**

Cortar toda la muestra cada 3-5 mm. y seleccionar para histología 1-2 secciones por cada lesión visible. Si no hay lesión visible, incluir un máximo de 10 bloques del tejido mamario, evitando tejido adiposo. Debe guardarse el resto de la mama conservando la topografía, para referir cortes adicionales según los hallazgos histológicos.

### **3. RESECCION POR MICROCALCIFICACIONES:**

Se debe cortar toda la muestra cada 3-5 mm. y seleccionar las zonas sospechosas. Si no hay lesiones sospechosas, referir un máximo de 10 bloques del tejido mamario según orientación mamográfica. Debe guardarse el resto de la mama conservando la topografía, para incluir cortes adicionales según los hallazgos histológicos.

Hay que establecer una correlación entre los hallazgos mamográficos e histopatológicos. Si no se identifican las microcalcificaciones en el estudio histológico, deben procesarse cortes adicionales.

Tener presente que las microcalcificaciones de oxalato de calcio, son visibles sólo con luz polarizada.

La biopsia intraoperatoria no se recomienda para estudio de microcalcificaciones. Tampoco se recomienda la biopsia intraoperatoria para las lesiones no palpables o lesiones palpables o visibles inferiores a 1 cm. De ser necesario, hacer sólo estudio de los márgenes más cercanos.

### **4. TUMORECTOMIA POR CANCER MAS VACIAMIENTO AXILAR**

En muestra de 3 cm. o menos, incluir para estudio histológico hasta 5 cortes que incluyan la lesión tumoral y bordes de sección. En muestras mayores de 3 cm., obtener de 3 a 5 cortes del tumor y 3-5 cortes del tejido adyacente que incluya bordes más cercanos.

Del tejido axilar procesar un corte de todos los ganglios obtenidos.

### **5. MASTECTOMIA MAS VACIAMIENTO AXILAR.**

Fijar la mama en formalina tamponada, por un mínimo de 24 horas, en un recipiente de volumen suficiente, opcionalmente hacer algunos cortes transversales para la mejor penetración del fijador. Posteriormente, realizar cortes cada 3-5 mm., con un mínimo de 3 a 5 bloques del tumor y 5 a 7 bloques del tejido mamario no tumoral, incluidos los márgenes de sección y cortes de piel y pezón. Un corte de cada ganglio

axilar debe ser remitido para proceso histológico. Para estudio inmunohistoquímico (receptores, marcadores) fijar separadamente un trozo de tumor inmediatamente después de la intervención.

6. BIOPSIA INCISIONAL:

Incluir toda la muestra.

7. BIOPSIA DE PIEL:

Incluir toda la muestra con cortes seriados a diferentes niveles; en muestras múltiples, incluir por separado.

8. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA:

a) marcación

b) procesamiento:

- intraoperatorio:

- metástasis evidente: vaciamiento axilar

- metástasis negativa: suspender procedimiento

- diferido:

- metástasis evidente procesamiento de rutina

- metástasis negativa incluir todo el ganglio:

10 cortes semiseriados (1 cada 10):

HE, CK, control.

### III. CLASIFICACIONES HISTOLOGICAS

*Recomendaciones para el informe del carcinoma mamario invasor.*

#### a) Descripción macroscópica

1) **Recepción de la muestra:** en frasco, en formalina, intacta, seccionada, estado de los bordes, marcaciones (hilos, agujas metálicas), etc.

2) **Identificación de la muestra y procedimiento operatorio:**

Identificada con nombre, número, designada como mama derecha o izquierda y el procedimiento, por ejemplo: biopsia core, mamotome, tumorectomía, mastectomía, etc.

3) **Tamaño:** El tamaño debe ser medido en tres dimensiones.

4) **Descripción tumoral:**

- Presencia o ausencia de masa o masas.

- Si hay masa, tipo de contorno, circunscrito o infiltrante.

- Distancia de las masas a las secciones quirúrgicas más cercanas.

- Localización de la masa, (cuadrante).

- Tamaño de las masas, en tres dimensiones.

- Consistencia y color de la masa.

5) **Descripción del sitio de biopsia previa.**

6) **Descripción del tejido mamario vecino a la masa, el pezón y la piel.**

7) **Estudio de linfonodos:** consignar el número de linfonodos y el aspecto macroscópico, con especial mención de linfonodos mayores de 2 cm.

8) **Estudios especiales:** en los casos requeridos, se recomienda reservar tejido en la forma apropiada, (en congelación para citometría de flujo, en formalina taponada para inmunohistoquímica, etc.)

**Biopsia intraoperatoria:**

9) **Especificar si se hizo y el diagnóstico emitido.**

**b) Información diagnóstica**

**1) Lateralidad de la mama.**

**2) Tipo histológico**

Ductal (usual de tipo no especial o de tipo no especificado).

Lobulillar (subtipo específico)

a) Clásico

b) Variante (alveolar, sólido, pleomorficotubulolobular).

Tubular.

Medular.

Mucinoso.

Secretor.

Papilar infiltrante.

Adenoide quístico.

Metaplástico.

Cribiforme infiltrante.

Otros (especificar).

**3) Grado histológico :** Todos los carcinomas ductales sin tipo específico, deben ser graduados. En los tipos histológicos específicos, (tubular, medular, etc.) dicho diagnóstico reemplaza el grado. Se recomienda la graduación de **Elston** que evalúa los siguientes tres parámetros:

- Grado de la formación de túbulos.

- Grado nuclear.

- Tasa mitótica.

El grado histológico es determinado por la suma de los puntos

Grado I           = 3 a 5 puntos.

Grado II          = 6 a 7 puntos.

Grado III         = 8 a 9 puntos.

El puntaje se asigna de la siguiente manera:

Túbulos

1 = 75% o más del tumor está compuesto por túbulos.

2 = 10% al 75 % está compuesto por túbulos

3 = Menos del 10% del tumor está compuesto por túbulos.

Núcleo

1 = Pequeños y uniformes (similares a tejido vecino).

2 = Moderada variabilidad en tamaño y forma.

3 = Marcado incremento en tamaño y marcada irregularidad.

Tasa mitótica x 10 campos de aumento mayor.

Objetivo 40 x y diámetro de 0,44 mm.   Objetivo 40 x y diámetro de 0,65 mm.

1 = 0 a 5 mitosis.                               = 0 a 9 mitosis

2 = 6 a 10 mitosis.                             = 10 a 19 mitosis

3 = 11 ó más mitosis.                         = 20 ó más mitosis

**4) Bordes de resección y márgenes quirúrgicos.**

El compromiso de los bordes debe quedar señalado en el informe. En las resecciones completas, la distancia del tumor a los márgenes quirúrgicos debe quedar consignada.

**5) Linfonodos:** Se debe señalar el número total de linfonodos examinados, el nú-

mero de linfonodos con metástasis y las micrometástasis (iguales o menores a 2 mm).

El compromiso de la cápsula del linfonodo y extensión al tejido perilinfonodal, debe incluirse en la descripción. No se recomienda utilizar técnicas de inmunohistoquímica para identificar micrometástasis.

**6) Invasión peritumoral angiolinfática:** Debe consignarse la presencia de células tumorales al interior de vasos sanguíneos o linfáticos y su ubicación (piel, tejido mamario, vecino o alejado). No se recomienda uso de técnica de inmunohistoquímica para su detección.

**7) Tamaño del carcinoma:** Se recomienda señalar el diámetro mayor del tumor en la conclusión diagnóstica.

**8) Componente In Situ:** Debe consignarse la ausencia, presencia y volumen relativo del componente in situ. El tumor primariamente ductal in situ con invasión focal debe quedar señalado. Debe indicarse la distancia del componente in situ al borde más cercano. En el caso del Carcinoma Lobulillar In Situ no son importantes los márgenes. Se considera un marcador de riesgo, no sólo ipsilateral sino que bilateral, de cáncer de mama. Se define como componente intraductal extenso aquel que es superior al 25% del volumen tumoral total.

**9) Microcalcificaciones:** Si están presentes en la mamografía su presencia en las secciones histológicas debe ser consignada.

**10) Otras lesiones:** Hiperplasia atípica, papiloma, enfermedad de Paget del pezón etc., deben ser informadas.

## Recomendaciones para el Informe de Carcinoma Mamario in Situ.

### **a) Descripción macroscópica.**

Información diagnóstica:

Remitirse a las recomendaciones señaladas para carcinoma invasor con las siguientes diferencias:

- 1) Tamaño y extensión de la lesión.
- 2) Tipo histológico :
  - Carcinoma ductal in situ
  - Carcinoma lobulillar in situ
- 3) Tipo arquitectural.
  - Carcinoma ductal in situ.
    - a) Cribiforme.
    - b) Micropapilar.
    - c) Sólido o Microacinar.
    - d) Papilar.
    - e) Comedo con alto grado nuclear y necrosis.
  - Carcinoma lobulillar in situ.
- 4) Grado nuclear: debido a la variación del tipo arquitectural del carcinoma in situ de área en área en los casos individuales, y debido a que el grado nuclear puede ser importante para considerar en el potencial de recurrencia, se recomienda la gradación del carcinoma ductal in situ en grados Alto, Bajo e Intermedio, además de señalar el tipo arquitectural de carcinoma. El carcinoma lobulillar in situ no requiere gradación.

Clasificación de VAN NUYS

- |         |                                      |
|---------|--------------------------------------|
| Grupo 1 | Grado nuclear 1 ó 2, sin necrosis.   |
| Grupo 2 | Grado nuclear 1 ó 2, con necrosis.   |
| Grupo 3 | Grado nuclear 3, con o sin necrosis. |
- 5) Tamaño del carcinoma in situ:
- |         |                   |
|---------|-------------------|
| Grupo 1 | menos de 15 mm.   |
| Grupo 2 | entre 15 y 40 mm. |
| Grupo 3 | más de 41 mm.     |
- 6) Distancia a los márgenes quirúrgicos:
- |         |                 |
|---------|-----------------|
| Grupo 1 | más de 10 mm.   |
| Grupo 2 | entre 1 y 9 mm. |
| Grupo 3 | menos de 1 mm.  |
- 7) Índice pronóstico de VAN NUYS
- |                  |   |              |
|------------------|---|--------------|
| Bajo grado       | = | 3 a 5 puntos |
| Grado intermedio | = | 6 y 7 puntos |
| Alto grado       | = | 8 y 9 puntos |

#### IV. FACTORES PRONOSTICOS Y RECEPTORES HORMONALES POR INMUNOHISTOQUIMICA.

Existen numerosos marcadores tumorales desarrollados para ayudar a establecer criterios de tratamiento y afinar la perspectiva pronóstica. En el último tiempo han aparecido numerosos anticuerpos comerciales, disponibles para su uso rutinario, mediante la técnica de inmunohistoquímica.

Se recomienda el uso de anticuerpos con una comprobada fiabilidad en su aplicación en muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina, no se recomienda el uso de marcadores aplicables sólo en material fresco, congelado o preservado mediante otros métodos, por la necesaria limitación que estas técnicas significan.

Se recomienda detección de receptores de estrógeno, en forma rutinaria, en todos los cánceres de mama.

Son de utilidad los anticuerpos que detectan la p53 y el c-erb-B2, particularmente en pacientes con axila negativa, para contribuir a la toma de decisiones terapéuticas.

##### **Sistema de informe recomendado:**

Dada la falta de un sistema de interpretación de los valores universalmente aceptado, para el resultado de los marcadores tumorales mediante inmunohistoquímica, se sugiere solamente describir la intensidad de la marcación y el porcentaje de las células neoplásicas positivas.

##### **Receptor de estrógeno:**

Es una tinción nuclear. Debe señalarse el grado de intensidad de la tinción en una escala de 3 valores, **leve (+), moderado (++) intenso o fuerte (+++)** y el **porcentaje** de células neoplásicas objetivamente positivas.

##### **p53 y K -67:**

Son antígenos nucleares. Se usarán los mismos criterios aplicados para los RE.

**c erb-B2:**

Es un gen que codifica una glicoproteína de transmembrana. La positividad en el estudio inmunohistoquímico se expresa como tinción de membrana celular. No debe interpretarse como positiva la tinción nuclear o citoplasmática que con frecuencia, en forma inespecífica, se visualiza en la inmunohistoquímica.

Sólo tiene valor la tinción moderada o intensa, sin embargo, deben aplicarse los mismos criterios usados para los otros marcadores al redactar el informe, es decir, señalar la intensidad de la tinción y el porcentaje de células neoplásicas teñidas.

**Bibliografía**

1. Azzopardi JG, Chepik OF, Hartmann WH. et al. The World Health Organization histological typing of breast tumors-2.edition *Am J Clin Pathol* 1982, 78:806-816.
2. Bleiweiss J., Drossman S., Hermann G. Accuracy in mammographically directed breast biopsies *Arch. Pathol Lab Med* 1997. (2) 357-358.
3. Bloom HJ, Richardson WW. Histological gradind and prognosis in breast cancer *Br.J Cancer* 1957 .359-377.
4. Connolly JL. Recomendations for the Reporting of Breast Carcinoma. *Pathology Case Reviews* Vol 3. Number 5. Pag 241 October 1998.
5. Ellis O, Elston CW, Evans AJ. et al. Diagnostic techniques and examination of pathological specimens. En *The Breast* Edinburgh Churchill Livingstone, 1998 21-46.
6. Ellis O, Elston CW, Olier DN. Ductal carcinoma in situ En *The Breast* Edinburgh Churchill Livingstone, 1998: 249-281.
7. Henson DE, Oberman A, Hutter RV. et al. Practice Protocol for the examination of specimen removed from patiens with cancer of the breast: A publication of the Cancer Committed College American Pathologist. *Arch Pathol Lab. Med.* 1997, 121 27-33.
8. Le Doussal V, Tubiana HM, Friedman S. et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson. An improved score modification based ona multivariable analysts of 1262 invasive ductal breast carcinomas *Cancer* 1989. 64; 1914-1921.
9. Me Drivitt RW, Stewart FW, Berg JW. Tumors of the breast Atlas of tumor pathology 2a series. Bethesda Armed Forces Institute of Pathology, 1968.
10. Nakhieh R.E. Jones B. Zarbo R. J. Mammographically directed breast biopsies: A College of American Pathologists Q-probes study of clinical physician expectations and of specimen handling and reporting characteristics in 434 institutions. *Arch. Pathol. La. Med.* 1997; 121-11-18.
11. Nomura Y, Miura S, Koyama H. et al. Relative effect of steroid hormone receptors on the prognostic patients with operable breast cancer a univariable and multivariable analysis of 3080 Japanese patient with breast cancer from the Study Group for the Japanese Breast Cancer Society on Hormone Receptor and Prosgnosis in Breast Cancer, *Cancer* 1992, 69;153-164.
12. Osborne CK, Yochomowitz MG, Knigh WA, Mc Guire WL. The value of estrongen and progesterone receptors in the treatment of the breast cancer. *Cancer* 1980, 46. 2884-2888.
13. Page DI. Prognostic indicators in breast cancer and who needs them. *Anatomic Pathology ASCP Reviews in Pathology* 1997, 2 35-52.
14. Rosen PP. Biological markers of prognosis En: Rosen & Breast Pathology, Philadelphia Lippincon Raven 1997, 295-320.
15. Rosen PP. Invasive Duct Carcinoma and morphological prognostic markers by Rosen & Breast Pathology, Philadelphia Lippincon Raven, 1997, 275-293.

16. Rosen PP. Pathological examination of breast specimens en Rosen & Breast Pathology Philadelphia Lippincon Raven, 1997, 817-872.
17. Rosen PP. Intraductal carcinoma. En Rosen's Breast Pathology Philadelphia Lippincon Raven, 1997 827-873.