

❖ **CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y PROCESAMIENTO DEL MATERIAL EN PATOLOGÍA**

Clasificación histopatológica resumida (OMS) (1)

➤ **TUMORES EPITELIALES MALIGNOS**

Carcinoma in situ (ductal, lobulillar)

Carcinoma microinvasor

Carcinoma ductal infiltrante (NOS - no específico)

Carcinoma lobulillar infiltrante

Carcinoma tubular

Carcinoma medular

Carcinoma mucinoso

Carcinoma papilar infiltrante

Carcinoma micropapilar infiltrante

Carcinoma apócrino

Carcinoma metaplásico

Carcinoma adenoide quístico

Otros: carcinoma infiltrante cribiforme, de células acinares, de células claras rico en glucógeno, sebáceo, rico en lípidos, secretor, oncocítico, etc.

● **LESIONES EPITELIALES PROLIFERATIVAS Y TUMORALES BENIGNAS**

Hiperplasia ductal y lobulillar, usual y atípica

Lesiones columnares

Adenosis (esclerosante, apocrina, microglandular)

Papiloma intraductal

Adenomas (tubular, de la lactancia, apocrino)

● **TUMORES FIBROEPITELIALES**

Fibroadenoma

Tumor Phyllodes (Benigno/Borderline/Maligno)

● **TUMORES MESENQUIMÁTICOS BENIGNOS**

Hemangioma, Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH), Lipoma, etc.

- **TUMORES MESENQUIMÁTICOS MALIGNOS**

Angiosarcoma, Rabdomiosarcoma, Liposarcoma, Osteosarcoma, Linfangiosarcoma, Otros.

- **TUMORES NEUROENDÓCRINOS**

- **LINFOMAS**

- **TUMORES METASTÁSICOS**

I. Procesamiento del material en Patología

Obtención de las muestras

La muestra debe ser representativa de la lesión. Puede obtenerse:

- ✓ Por punción
 - 1. Punción aspiración con aguja fina, citología (PAAF)
 - 2. Punciones percutáneas con aguja gruesa, histología (trucut, mammotome)
- ✓ Biopsias quirúrgicas
 - 3. Biopsia incisional
 - 4. Biopsia escisional: tumorectomía, cuadrantectomía, biopsia radioquirúrgica
 - 5. Mastectomía
 - 6. Ganglios linfáticos axilares: ganglio centinela, linfadenectomía

1- Procesamiento de las muestras por punción con aguja fina (PAAF)

Se realiza inmediatamente la extensión del material punzado sobre los portaobjetos adecuadamente rotulados, para fijarlos rápidamente en alcohol 96° o fijadores citológicos comerciales. La fijación en alcohol debe efectuarse con rapidez para evitar la desecación de la muestra. La coloración varía según los laboratorios, habitualmente se usan la hematoxilina y eosina (H-E) y la coloración de Papanicolaou (Pap).

Se recomienda efectuar las punciones con control de un patólogo con experiencia en citología o citotécnico entrenado, usando coloraciones vitales como azul de toluidina o Diff Quick. El control inmediato disminuye el número de materiales insuficientes y de falsos negativos.

De ser posible, incluir en formol el coágulo que se forma en la jeringa, que se procesará como tejido con técnica de rutina (H-E).

El material se envía al servicio de patología para colorearse y realizar el diagnóstico.

El éxito de la técnica de PAAF depende de que la muestra sea representativa y adecuada, de que el procesamiento permita conservar adecuadamente las células y de que en la confección del informe se considere siempre el contexto clínico-imagenológico.

Informe citológico

En la descripción debe constar cantidad de células epiteliales, otras células acompañantes y la sustancia de fondo.

Los extendidos se categorizan como:

- **Benigno:** no hay características citológicas de malignidad. De ser posible, especificar el tipo de lesión.
- **Indeterminado:** las características citológicas no permiten efectuar una conclusión diagnóstica. Se recomienda realizar una descripción detallada y correlacionar con datos clínicos e imagenológicos.
- **Sospechoso:** las características citológicas son altamente sugestivas de malignidad, aunque no concluyentes. Se indica en este caso estudio histopatológico.
- **Maligno:** las características citológicas son francamente malignas. De ser posible, especificar tipo de neoplasia.
- **Insatisfactorio:** incluye celularidad escasa, artefactos por desecación o presencia de necrosis y exudado inflamatorio que dificultan la interpretación.

2- Procesamiento de las muestras por punción con aguja gruesa (Biopsia de tipo core o sistema de vacío)

Son muestras pequeñas de tejido que se obtienen con pistolas o con método de vacío y permiten el análisis histológico.

El material se fija de inmediato en formol y, si lo que hay que estudiar son microcalcificaciones, corresponde mamografía los cilindros para certificar que las mismas estén presentes.

Las ventajas de esta técnica con respecto a la PAAF es que proporciona diagnóstico histológico y en ellas se puede realizar la determinación de factores pronósticos y predictivos como los receptores hormonales, Ki67 y Her2.

Estudio de piezas quirúrgicas

El estudio de las piezas quirúrgicas es fundamental para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento.

La pieza debe ser enviada rápidamente al laboratorio de patología fijada en formol, referenciada y con las imágenes correspondientes.

En el pedido de estudio deben constar los datos filiatorios y los clínicos e imagenológicos, sin olvidar la lateralidad de la muestra.

Estudio intraoperatorio de las piezas quirúrgicas

De suma importancia, ya que permite definir conductas en el momento del acto quirúrgico.

Es principalmente útil en lesiones palpables, nódulos y/o distorsiones imagenológicas mayores de 5 mm, en el estudio del ganglio centinela y en la valoración de los márgenes (cabe aclarar que éstos últimos se evalúan macro o microscópicamente en el examen intraoperatorio).

No debe solicitarse estudio intraoperatorio en caso de microcalcificaciones, lesiones papilares y lesiones no palpables de menos de 5 mm

Estudio diferido de las piezas quirúrgicas

Las piezas se envían a patología sin seccionar, íntegras, para evitar errores en la evaluación de la lesión y principalmente de los márgenes.

Los márgenes se evalúan adecuadamente cuando la pieza está referenciada (superior, inferior, interno, externo, anterior y posterior), así es posible orientarla y medir la distancia libre de tumor en el estudio diferido mediante el entintado de la superficie. Las ampliaciones de los márgenes o retomas se estudian de modo similar.

La fijación se realiza lo antes posible para evitar la autólisis, en formol buffer o formol al 10%, y el volumen del fijador debe ser 10 veces mayor al de la pieza. El tiempo de fijación no debe ser menor de 6 horas ni mayor de 72 horas. La etapa preanalítica es crucial para obtener resultados óptimos en la valoración de biomarcadores, y la fijación es el tópico más importante de esta etapa.

El patólogo comenzará su estudio con la descripción macroscópica de la pieza y de la lesión: tamaño, consistencia, coloración, márgenes del tumor, presencia de pigmento (carbón o colorante azul), etc.

Durante el procesamiento macroscópico la pieza se corta en lonjas paralelas en su totalidad, incluyéndose en parafina un taco por centímetro de tumor.

En las biopsias radio quirúrgicas se realiza un control imagenológico (mamografía y/o ecografía) comparando con las imágenes prequirúrgicas, constatándose así que la lesión ha sido reseca. Una vez efectuado el mismo, la pieza se envía al laboratorio de patología junto con las imágenes.

En ocasiones es necesario mamografías las lonjas obtenidas del procesamiento macroscópico. El área de las microcalcificaciones debe incluirse en forma seriada

conociendo el espesor de las lonjas, ya que en caso de corresponder a un carcinoma se pueda medir la lesión.

En las piezas posneoadyuvancia es importante contar con los datos clínicos (tamaño y localización inicial del tumor, informe histopatológico previo, resultado de factores pronósticos y predictivos, tratamiento neoadyuvante efectuado, etc). Se aconseja marcación del área tumoral antes del tratamiento.

Para cualquier tipo de pieza quirúrgica es de suma importancia contar con los informes de patología de los procedimientos previamente realizados, la localización de los mismos y si se efectuó marcación en el sitio de la toma.

➤ **ESTUDIO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES**

Ganglio centinela

Habitualmente comienza su estudio en el quirófano, donde el patólogo es quien hemisecciona o corta el ganglio en lonjas delgadas de 2 a 3 mm, dependiendo del tamaño del mismo, e impronta ambas caras de cada una de ellas para estudio citológico. Se fijan en alcohol 96° y colorean con toluidina. La impronta citológica suele ser suficiente para el diagnóstico intraoperatorio, aunque también pueden realizarse cortes por congelación utilizando un crióstato, tratando siempre de preservar el material. Se aconseja congelar como máximo 3 ganglios centinelas, que el patólogo identifica por su coloración azulada y/o por el conteo elevado de radioactividad referido por el cirujano.

Siempre el estudio del ganglio centinela se completa en el laboratorio de patología, fijado en formol y con su inclusión total en parafina.

Se realizan 3 niveles de cortes por cada lonja de tejido y se colorean con la técnica de rutina (H-E). El objetivo es detectar células neoplásicas en el ganglio, configurando metástasis, micrometástasis o sub-micrometástasis (células tumorales aisladas). Según el protocolo vigente del Colegio Americano de Patólogos se considera metástasis a las que miden más de 2mm (se estadifican como pN1), micrometástasis a las que miden más de 200 células y hasta 2 mm (pN1 mic), y submicrometástasis o células tumorales aisladas (ITC) cuando son menos de 200 células o miden menos de 0,2 mm (a veces se las constata por inmunohistoquímica, consignándolo como pN0(i+).

La inmunohistoquímica no se hace de rutina, se reserva como técnica auxiliar que se usará según criterio del patólogo ante dudas diagnósticas o carcinomas lobulillares.

Linfadenectomía axilar

Se incluye la totalidad de cada uno de los ganglios disecados o una mitad, dependiendo de su tamaño, para evaluar la presencia o ausencia de metástasis, evaluando un corte histológico completo, que incluya la cápsula del ganglio.

Se debe constatar la medida en mm o cm de la metástasis de mayor tamaño del total de los ganglios examinados, y consignar si hay compromiso de la cápsula y extensión neoplásica a tejidos blandos adyacentes.

➤ **REQUERIMIENTOS MINIMOS DEL INFORME PATOLOGICO:**

❖ **CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS)**

Los parámetros a incluir son:

- Grado: bajo, intermedio y alto, según el grado nuclear (1, 2, 3) y la presencia o no de necrosis.
- Patrón histoarquitectural (cribiforme, sólido, micropapilar, papilar, tipo comedo, etc).
- Márgenes: consignar la distancia del foco tumoral más próximo al margen quirúrgico (en mm o cm). Si el margen estuviese comprometido mencionar si es en forma focal o difusa. Los márgenes sólo se informan en las piezas quirúrgicas.
- Microcalcificaciones: confirmar la presencia en correlación con los datos mamográficos y si se asocia o no a la neoplasia intraductal.
- Tamaño tumoral: medido en mm o cm (en la pieza quirúrgica). En los cilindros de tru-cut se puede intentar realizar una aproximación.
- Distribución: informar multifocalidad (focos separados por tejido libre de enfermedad) y/o multicentricidad (cuando la distancia entre los focos es mayor a 5 cm). La distribución sólo es posible en las piezas quirúrgicas.
- Determinación de receptores hormonales por inmunohistoquímica. No se realiza determinación de Her2 u otro marcador en las lesiones in situ.
- En el caso de carcinoma lobulillar in situ, hay que mencionar la variante, sobre todo si es pleomórfico.

❖ **CARCINOMA INVASOR O INFILTRANTE**

Es aquel carcinoma que infiltra el estroma más de 1mm (microinvasión es hasta 1mm inclusive).

Los parámetros a informar son:

- **Tipo histológico (1)**
- **Tamaño tumoral.** Medido en tres dimensiones, y de no ser posible, consignar la mayor.

- **Focalidad y/o multicentricidad**, Según los parámetros definidos para el CDIS, consignando los tamaños de cada uno de los tumores invasores.
- **Grado tumoral**. Se utiliza el score de Nottingham (Bloom y Richardson modificado).(3)

Este score se emplea para los carcinomas infiltrantes, no para los microinvasores ni para los carcinomas in situ (Ver tabla 1)

- **Márgenes quirúrgicos**. Medir la distancia desde el tumor hasta el límite de sección quirúrgica en mm o cm.
- **Invasión linfovascular**. las embolias vasculares neoplásicas que se deben constatar son las peritumorales y las dérmicas.
- **Ganglios linfáticos**. el número total de ganglios disecados y el total de los ganglios metastásicos, especificando si se trata de macrometástasis, micrometástasis o células tumorales aisladas. Deben constar el tamaño de la metástasis mayor, la invasión capsular y la extensión extracapsular.

En el caso de la linfadenectomía axilar se hemiseccionan los ganglios y se incluye una sección completa de cada uno.

- **Determinación de factores pronósticos y predictivos**. Mediante inmunohistoquímica se marcan receptores de estrógeno, receptores de progesterona, la proteína codificada por el oncogén Her2 y el índice de proliferación Ki 67. En carcinoma in situ solo se utilizan receptores hormonales.

En base a los resultados de estos cuatro marcadores se realiza la clasificación molecular del cáncer de mama con el fin de categorizar la enfermedad en distintos grupos con implicancias pronósticas y terapéuticas.

Formación de tubos	Atipía nuclear	Mitosis (N°/10campos de alto poder)	Score (Grado)
>75 %	1 Poco pleomorfismo, núcleos homogéneos	<10 (no más de 3 mitosis x mm ²)	3-4-5 I (bajo) Bien diferenciado
75 – 10 %	2	10 - 20 (4 – 7 mitosis x mm ²)	6-7 II (intermedio) Moderadamente diferenciado
<10 %	3 Distintos tamaños, muy pleomórficos	>20 (8 o más mitosis x mm ²)	8-9 III (alto) Pobremente diferenciado

Tabla 1: Score de Nottingham

Bibliografía

1-Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM et al.(2000) International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition. World Health Organization: Geneva.

2-Blamey RW, Pinder SE, Ball GR, Ellis IO, Elston CW, Mitchell MJ et al.(2007) Reading the prognosis of the individual with breast cancer. Eur J Cancer 43: 15451547.

3-Manual Operativo de Anatomía Patológica del Cáncer de Mama. Recomendaciones para el procesamiento de las muestras e informe. Manual a cargo del Programa de Control de Cáncer de Mama. Banco de Recursos Equipo de Salud. Instituto Nacional del Cáncer (Argentina). Disponible en www.msal.gov.ar