



Manual operativo para el informe de anatomía patológica en cáncer de mama

Programa Nacional de Control de Cáncer de Mama



Instituto Nacional del Cáncer



Ministerio de Salud Argentina

Manual operativo para el informe de anatomía patológica en cáncer de mama / Marcela De Dios Soler... [et al.]. - 2a ed revisada. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2021.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-3945-95-3

1. Cáncer. 2. Anatomía Patológica. 3. Salud. I. De Dios Soler, Marcela.
CDD 362.196994490092

AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Dr. Alberto Ángel Fernández

Ministra de Salud de la Nación

Dra. Carla Vizzotti

Secretaria de Acceso a la Salud

Dra. Sandra Tirado

Directora Nacional del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Patricia E. Gallardo

Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Verónica Pesce

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE CÁNCER DE MAMA

Coordinador: Dr. Alejandro Di Sibio

Marcela De Dios Soler

Ivana Carluccio

Susana Blanco

Daniel Andisco

Paula Granda

Inés Libois

Cecilia Piedrabuena

Nadía Robles

Sandra Vera

Laura Limardo

Marta Donia

Patricia Provenzano

Ana Sofía Ruiz

REDACCIÓN Y EDICIÓN GENERAL

- **Dra. Isabel Leonor Frahm**
- **Dra. Gabriela Acosta Haab**
- **Dra. Alejandra Maciel**
- **Dra. Ana María Bassi**
- **Dra. Sandra Sarancone**

Médicas Patólogas. Consultoras académicas del Programa Nacional de Control de Cáncer de Mama, INC.

COLABORACIÓN EN REDACCIÓN

- **Dra. Marcela De Dios Soler**

Médica Patóloga. Consultora técnica integrante del Programa Nacional de Control de Cáncer de Mama, INC.

PRÓLOGO

Uno de los pilares fundamentales del tratamiento y evolución de las pacientes con cáncer de mama se basa en la información extraída de los informes realizados por los patólogos. No solo en lo que respecta a los datos morfológicos sino también incluyendo el perfil hormonal de cada tumor.

Es fundamental manejar un mismo lenguaje y la forma de hacerlo es a través de guías actualizadas, que nos orienten a proporcionar toda la información en forma ordenada y con datos precisos.

Este manual aporta las directrices para que los patólogos nos hagamos entender en forma unánime en relación con el cáncer de mama y para que los colegas tengan un respaldo en sus decisiones terapéuticas, en pos de ayudar a las pacientes en su transitar de esta enfermedad.

Gabriela Acosta Haab
Médica Patóloga

ÍNDICE

OBTENCIÓN DE MUESTRAS.....	7
Procedimientos por punción.....	7
Biopsias quirúrgicas.....	7
PROCEDIMIENTOS POR PUNCIÓN PARA CITOLOGÍA E HISTOLOGÍA.....	8
Punción aspiración con aguja fina (PAAF).....	8
Informe citológico.....	9
Categorización de los extendidos.....	9
Biopsia por punción con aguja gruesa (BAG).....	9
PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.....	10
Examen intraoperatorio.....	10
Estudio diferido.....	10
INFORME ANATOMOPATOLÓGICO.....	11
CARCINOMA IN SITU (CIS).....	11
CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS).....	11
CARCINOMA INVASOR.....	13
DETERMINACIÓN DE RECEPTORES HORMONALES Y HER2.....	19

OBJETIVOS

- Reforzar la importancia del informe anatomopatológico en el manejo del cáncer de mama, como elemento fundamental para la toma de decisiones.
- Estandarizar los procedimientos de las técnicas anatomopatológicas a nivel nacional.
- Establecer los factores pronósticos morfológicos, inmunohistoquímicos y moleculares validados actualmente.
- Establecer un protocolo de informe anatomopatológico completo, reproducible y estandarizado, orientado a contribuir en el manejo clínico y en la elaboración de bases de datos.

OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Todas las técnicas de obtención de muestras comparten un mismo objetivo: que la muestra obtenida sea representativa de la lesión detectada clínica y/o imagenológicamente.

En el manejo de la patología mamaria, se reconocen las siguientes técnicas de obtención de muestras: procedimientos por punción y biopsias quirúrgicas.

Procedimientos por punción

- Punción aspiración con aguja fina (PAAF) [citología].
- Punciones percutáneas, ya sea con pistola o por vacío [histología].

Biopsias quirúrgicas

- Biopsia incisional (mama-piel).
- Biopsia escisional.
 - tumorectomía
 - cuadrantectomía
 - biopsia radioquirúrgica
- Mastectomía.
- Ganglios linfáticos axilares.
 - ganglio centinela
 - linfadenectomía

PROCEDIMIENTOS POR PUNCIÓN PARA CITOLOGÍA E HISTOLOGÍA

Además de la tradicional punción con aguja fina (PAAF), la biopsia con aguja gruesa (BAG), realizada mediante pistolas automatizadas o sistema asistido por vacío, es una herramienta de gran aceptación que ha llevado a introducir la histología para estos diagnósticos.

Estos procedimientos por punción constituyen un método altamente recomendable de diagnóstico preoperatorio y su papel en la detección de lesiones malignas es el de aportar un diagnóstico que permita la elección bien fundamentada de la conducta terapéutica.

En todas las situaciones clínicas, pero sobre todo en las lesiones no palpables detectadas en el tamizaje, las/los patólogas/os deben trabajar en forma interdisciplinaria, manteniendo una estrecha comunicación con radiólogas/os, clínicas/os y cirujanas/os.

La solicitud de examen anatomopatológico debe incluir datos filiatorios y las características clínicas e imagenológicas de la lesión, así como su categorización imagenológica y las placas mamográficas.

Los resultados de la citología y de la BAG de las lesiones no palpables se deberían interpretar en el contexto clínico-imagenológico. En caso de discordancia anatómo-radiológica, se deberá continuar el estudio de la paciente basado en la clínica y las imágenes.

Procesamiento de las muestras

Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Se deben preparar los portaobjetos identificándolos en el borde con el número asignado a cada paciente o con el nombre de la paciente y localización de la lesión.

Si las muestras son de la misma paciente, pero de diferentes localizaciones o sitios distintos dentro del mismo órgano, se remitirán por separado según su topografía.

Una vez realizada la punción se realiza una fina extensión del material y se fija inmediatamente. Si las técnicas de coloración a utilizar son la de Papanicolaou o la de hematoxilina-eosina, para la fijación deberá utilizarse alcohol 96° o fijadores citológicos comerciales. En el caso de que el material se fije en alcohol, es muy importante la rapidez de fijación, ya que se corre el riesgo de inutilizar el material para su estudio. De todas maneras, la tinción a emplear se dejará a criterio de cada servicio de citología/patología.

En el momento de la punción es recomendable que una/un patóloga/o con experiencia en citología o un citotécnica/o entrenada/o realice el control del material con coloraciones vitales como, por ejemplo, azul de toluidina, Diff-Quick, etc. Este control inmediato reduce el número de materiales insuficientes y disminuye los falsos negativos.

En caso de ser posible es recomendable realizar coágulo de inclusión, con fijación en formol y coloración con técnica de rutina. El material debe ser enviado al Servicio de Anatomía Patológica para su coloración e interpretación definitiva.

El éxito de la técnica PAAF depende de:

- una muestra adecuada y representativa de la lesión
- la interpretación del material citológico
- la elaboración de un informe en el contexto clínico-imagenológico

Informe citológico

Evaluar si la muestra de PAAF es adecuada, para la cual las células deben:

- estar bien conservadas
- ser representativas de la lesión que se está investigando

En la descripción se debe especificar la cantidad de células epiteliales, otros elementos celulares presentes en la muestra y la sustancia de fondo.

Categorización de los extendidos

Benigno: ausencia de características citológicas de malignidad. Se recomienda especificar el tipo de lesión cuando es posible.

Indeterminado: las características citológicas no permiten una conclusión diagnóstica. Se recomienda una detallada descripción y comentario. Correlacionar con datos clínicos e imagenológicos.

Sospechoso: las características citológicas son altamente sugestivas de malignidad. Indicación de estudio histopatológico.

Maligno: las características citológicas son francamente malignas. Se recomienda especificar el tipo de neoplasia cuando es posible.

Insatisfactorio: escasa celularidad, artefactos por desecación, presencia de necrosis y exudado inflamatorio que dificultan la interpretación citológica.

Biopsia por punción con aguja gruesa (BAG)

(Biopsia de tipo Core o Sistema de vacío)

Las biopsias con aguja gruesa son muestras tisulares de poco volumen que permiten el análisis histológico. Se obtienen utilizando pistolas o con método de vacío. Cuando se trata de microcalcificaciones se debe realizar una mamografía de los especímenes para comprobar que las mismas estén presentes en la muestra. El material se debe fijar en formol buffer en forma inmediata.

Ventajas:

- La BAG puede caracterizar lesiones de forma más completa que la PAAF y proporciona un diagnóstico histológico.
- Puede utilizarse para valorar factores predictivos y pronósticos valiosos, como el estado de los receptores hormonales (RH) y HER2.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

El estudio de las piezas quirúrgicas es de fundamental importancia para la estadificación, tratamiento y pronóstico de la paciente.

En la solicitud de estudio anatomopatológico deben figurar los datos filiatorios de la paciente, diagnósticos de biopsias previas y los datos clínicos e imagenológicos de la lesión. Es muy importante que conste el procedimiento quirúrgico realizado y la localización exacta de la lesión. La pieza quirúrgica debe enviarse referenciada, fijada inmediatamente en formol buffer y con las imágenes correspondientes.

Piezas quirúrgicas

Examen intraoperatorio

El estudio intraoperatorio de las lesiones de la glándula mamaria se debería realizar solamente cuando el mismo defina conductas en el momento del acto quirúrgico.

La mayor utilidad corresponde a lesiones palpables, nódulos, asimetrías y/o distorsiones imagenológicas mayores de 5 mm y a la evaluación de los márgenes. Es importante aclarar que la evaluación intraoperatoria de los márgenes corresponde a lo observado macroscópicamente.

No debería solicitarse examen intraoperatorio de microcalcificaciones, lesiones papilares y lesiones no palpables menores de 5 mm.

Estudio diferido

En todas las situaciones, es importante que la/el patóloga/o reciba la pieza íntegra, sin secciones, ya que éstas pueden dificultar la evaluación de la lesión y de los márgenes. Para una correcta evaluación de los márgenes, es necesario que la pieza se reciba referenciada (por ejemplo: anterior - superior - pezón), para que la/el patóloga/o pueda orientarla e interpretar los márgenes correctamente. Es recomendable el entintado de la superficie de la pieza por la/el patóloga/o.

En caso de ampliaciones de los márgenes, estas muestras también deben enviarse referenciadas.

La fijación de la pieza tiene que realizarse rápidamente, en un recipiente adecuado, con formol buffer. La proporción del fijador en relación con el volumen de la pieza debe ser de 10 a 1 y el tiempo de fijación no menor de 6 hs y no mayor de 72 hs. La elección de los fijadores es un punto crítico, una mala fijación puede invalidar los resultados de los biomarcadores.

La descripción macroscópica de la pieza incluye el tamaño de esta y de la lesión, color, consistencia, presencia de pigmentos como el carbón de la marcación prequirúrgica o el azul para la identificación del ganglio centinela, etc. Para su procesamiento macroscópico, la pieza deberá cortarse en su totalidad en forma seriada.

En caso de tumor macroscópico, es aconsejable tomar un taco por centímetro.

En el caso de las biopsias radioquirúrgicas, la/el cirujana/o deberá referenciar la muestra obtenida, preferentemente con elementos metálicos. Esta muestra se debe enviar al Servicio de Imágenes para su control mamográfico y/o ecográfico, para certificar que la lesión ha sido resecada, comparando con los estudios por imágenes prequirúrgicos de la paciente. Una vez comprobada la presencia de la lesión en dichos estudios, estos se envían al Servicio de Patología junto con la pieza.

De considerarse necesario, se podrá realizar también mamografía de las lonjas obtenidas en el procesamiento macroscópico. El área de las microcalcificaciones tiene que incluirse en cortes seriados de espesor conocido, de forma tal que, si la lesión corresponde a un carcinoma in situ se pueda calcular el tamaño.

En la actualidad, es muy frecuente el estudio de piezas quirúrgicas con procedimientos intervencionistas previos. En estos casos, es de suma importancia contar con datos como el informe anatomopatológico de dichas biopsias, la localización y si se realizó marcación del sitio de la toma.

Las piezas quirúrgicas post-neoadyuvancia deben remitirse a la/el patóloga/o con los datos del tumor original incluyendo: localización, tamaño e informe anatomopatológico original completo, resultado de los factores pronósticos y predictivos. También es importante adjuntar la información con respecto al tipo de tratamiento neoadyuvante. Es necesaria la marcación del área tumoral antes del tratamiento.

INFORME ANATOMOPATOLÓGICO

Requerimientos mínimos:

CARCINOMA IN SITU (CIS)

Tipos histológicos:

Carcinoma ductal in situ (CDIS)

Enfermedad de Paget

Carcinoma papilar encapsulado sin carcinoma invasor

Carcinoma papilar sólido sin carcinoma invasor

CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS)

El informe anatomopatológico de las biopsias quirúrgicas con CDIS¹ debe incluir los siguientes parámetros morfológicos:

a. Patente arquitectural:

Es conveniente mencionar el patrón arquitectural: cribiforme, micropapilar, papilar, sólido y tipo comedociano o cualquier otra variante de tipo especial.

¹ Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama: Pautas para el manejo del carcinoma ductal "in situ" de mama, Academia Nacional de Medicina, Argentina, 2009. Disponible en www.patología.org.ar/consenso.

b. Grado:

El CDIS se categoriza en grado nuclear 1 (bajo grado), 2 (grado intermedio) y 3 (alto grado).

c. Necrosis:

De estar presente debe distinguirse si es focal o central expansiva tipo comedociana.

d. Microcalcificaciones:

Confirmar la presencia de microcalcificaciones en correlación con los datos mamográficos y su asociación o no con la neoplasia intraductal.

e. Tamaño (extensión):

Medir la extensión de la lesión dentro de la pieza quirúrgica. La extensión es una estimación del volumen del tejido mamario comprometido por el CDIS y deberá informarse el mayor tamaño.

El área comprometida por CDIS puede ser medida en un único corte si el CDIS está presente en ese único corte. Si el CDIS es de mayor tamaño, la pieza debe ser procesada en forma secuencial o no secuencial de acuerdo con el caso, tomando tacos representativos de toda la lesión macroscópica o imagenológica. Si existen focos separados deberá informarse la mayor distancia entre los mismos.

f. Márgenes:

Consignar la distancia del foco más cercano de carcinoma ductal in situ al margen quirúrgico, expresada en milímetros o centímetros. En el caso de que el margen estuviera comprometido, mencionar si lo está en forma focal o difusa. De ser posible, consignar la extensión. En la actualidad, se considera apropiado un margen de 2 mm para el CDIS.

g. Distribución:

Informar si existe discontinuidad de la lesión, multifocalidad y/o multicentricidad. En caso de existir más de 1 foco se deberá informar el tamaño de cada uno y la distancia que los separa.

Biopsias por punción con aguja gruesa

En las muestras correspondientes a punción biopsia percutánea se informa el grado, la presencia o ausencia de necrosis, el patrón histoarquitectural, la presencia o ausencia de microcalcificaciones y el tamaño de la lesión, si éste fuera mensurable.

Factores pronósticos y predictivos

Se debe realizar la determinación de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) por método de inmunohistoquímica (IHQ). Esto puede hacerse tanto en material de biopsia quirúrgica como en material de biopsia con aguja gruesa. Se debe informar porcentaje e intensidad.

Por el momento, no está indicada la determinación del HER2 ni de ningún otro marcador biológico en el CDIS.

Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)

Se debe informar el tipo y, en caso de tratarse de formas no clásicas como el pleomórfico, se debe informar con las pautas consideradas para el CDIS.

CARCINOMA INVASOR

El informe anatomopatológico de las biopsias quirúrgicas con carcinoma invasor debe incluir los siguientes parámetros morfológicos:

a. Tipo histológico:

Los carcinomas deben ser clasificados de acuerdo con su morfología evaluada con técnica de rutina (H-E). Se sugiere utilizar la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente (2019):

Tumores epiteliales

- Carcinoma invasor
- Carcinoma ductal infiltrante
- Carcinoma oncocítico
- Carcinoma rico en lípidos
- Carcinoma rico en glucógeno
- Carcinoma sebáceo
- Carcinoma lobulillar NOS
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme NOS
- Adenocarcinoma mucinoso
- Cistoadenocarcinoma mucinoso NOS
- Carcinoma micropapilar invasor
- Adenocarcinoma apócrino
- Carcinoma metaplásico NOS

Tumores raros y de tipo glándula salival

- Carcinoma de células acinares
- Carcinoma adenoideo-quístico
 - Carcinoma adenoideo-quístico clásico
 - Carcinoma adenoideo-quístico sólido basaloide
 - Carcinoma adenoideo-quístico con transformación a alto grado
- Carcinoma secretorio
- Carcinoma mucoepidermoide
- Adenocarcinoma polimorfo
- Carcinoma de células altas con polaridad reversa

Neoplasias neuroendocrinas

- Tumor neuroendocrino NOS
- Tumor neuroendocrino, grado 1
- Tumor neuroendocrino, grado 2
- Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes

Carcinoma microinvasor

Se considera microinvasión a aquella invasión del estroma de hasta 1 mm. En caso de múltiples focos de microinvasión informar la cantidad de focos y el tamaño del foco mayor. Nunca redondear en menos (a 1 mm) cuando el foco exceda este valor. Aquellos focos que miden más de 1 mm y menos de 2 mm se informarán como de 2 mm. Para su informe deberá emplearse el protocolo de carcinoma invasor.

b. Tamaño tumoral:

Debe ser medido en sus tres dimensiones. De no ser posible se consignará la mayor dimensión. El tamaño medido macroscópicamente debe ser verificado por el examen microscópico, si hubiera discrepancia entre ambas medidas se debe considerar la medida microscópica del componente invasor. En los tumores con componente invasor e in situ, solo se debe considerar el tamaño del área invasora a los fines de estadificación.

En los tumores subcentimétricos adquiere mayor importancia la evaluación conjunta de los datos imagenológicos, macroscópicos e histológicos. El tamaño definitivo no es siempre el observado en la pieza quirúrgica, especialmente en los casos con punción previa en los cuales se debe considerar la mayor dimensión del carcinoma en ambos especímenes, así como el tamaño estimado por imágenes antes de la biopsia por punción. Si el tamaño debiera ser evaluado en el material de biopsia por punción percutánea, se debe medir el diámetro mayor observado en los cilindros.

En caso de que la paciente presente más de un nódulo se consignarán todos los tamaños, pero el de mayor tamaño será el que brinde el valor pronóstico.

c. Focalidad y multicentricidad:

En caso de existir múltiples focos consignar el número, el tamaño y la distancia entre ellos.

d. Grado tumoral:

Se debe informar utilizando la clasificación de Nottingham, basada en la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson modificada. Esta clasificación evalúa tres características: el Grado de diferenciación (G), que corresponde a la formación de túbulos, el Grado Nuclear (GN), que se refiere al pleomorfismo nuclear y el Índice Mitótico (GM), al conteo mitótico. A cada uno de estos parámetros se le asigna un número de 1 a 3. El Score final o Grado Histológico (GH) surge de la suma de los números asignados a los tres parámetros (ver Tabla1).

Tabla 1: Grado tumoral

CARACTERÍSTICAS	GRADO
Formación de túbulos y glándulas	
>75%	1
10-75%	2
<10%	3
Pleomorfismo nuclear	
Pequeños, regulares y uniformes	1
Moderado incremento en tamaño y variabilidad	2
Marcado	3
Conteo mitótico (dependiendo del campo microscópico)	1-3
SCORE TOTAL	GRADO FINAL
3-5	Grado 1
6-7	Grado 2
8-9	Grado 3

El grado corresponde al área invasora de mayor extensión. Si hay focos más pequeños de diferente grado, consignarlo.

e. Márgenes quirúrgicos:

La evaluación de los márgenes es "imperfecta", pero es clínicamente útil para guiar la extensión de la cirugía conservadora y para estimar el riesgo de recurrencia local. Para la evaluación de los márgenes, es necesario recibir la pieza orientada. Todos los márgenes identificables deberían ser evaluados macro y microscópicamente. Se debe consignar la distancia del foco más cercano de carcinoma al plano de sección quirúrgica, expresada en milímetros o centímetros. Esta información, considerada en correlación con los datos imagenológicos y quirúrgicos, define la conducta a seguir. En el caso de que el margen estuviera comprometido, mencionar si lo está en forma focal o difusa. En este último caso, de ser posible, consignar la extensión.

Un margen positivo es aquel en el cual se observa tinta china sobre el carcinoma (la distancia es 0 mm).

Margen/es comprometido/s, especificar:

Margen: Anterior (superficial), Posterior (profundo), Superior, Inferior, Medial (Interno) o Lateral (Externo).

Extensión del compromiso del margen: consignarlo en mm o cm.

Márgenes no comprometidos, especificar:

Distancia del margen más cercano expresado en mm o cm. Debe ser una medida específica (Ej. 8 mm). De no ser posible puede expresarse como > o < de una medida (Ej. < de 1 mm).

En caso de observarse CDIS, se debe informar, además, el estado de los márgenes en lo que se refiere a este componente.

f. Invasión linfovascular:

La presencia de embolias vasculares peritumorales y/o dérmicas debe ser informada. La búsqueda de ILV debe realizarse por fuera del borde del carcinoma invasor.

g. Infiltrado linfocitario tumoral (TILs):

El grado de dicho infiltrado, evaluado en cortes convencionales con H-E, se ha asociado a mejor pronóstico y respuesta al tratamiento adyuvante y neoadyuvante. Los TILs incluyen todas las células mononucleadas, linfocitos y plasmocitos. Deben ser evaluados en el estroma tumoral y en porcentaje (% de TILs estromales). Actualmente, se considera cáncer de mama a predominio linfocitario a aquellos tumores que contienen más linfocitos que células tumorales (50 a 60% de linfocitos estromales)².

h. Ganglios linfáticos:

Ganglio centinela (GC)³

Examen intraoperatorio

En la actualidad no se considera indispensable el examen intraoperatorio del ganglio centinela. Hay falta de guías estandarizadas para determinar su realización. De ser considerado necesario el estudio intraoperatorio del GC por el grupo de trabajo, es recomendable la presencia de la/el patóloga/o en el quirófano.

En la mayoría de los casos se utiliza la impronta citológica como método para este estudio intraoperatorio, con el ganglio hemiseccionado o seccionado en rodajas de 2-3 mm de espesor, según el tamaño que tenga; impronta de todas las caras de dichas rodajas, con fijación en alcohol 96° y coloración con azul de toluidina o colorante habitual para la/el patóloga/o. La elección de esta metodología de trabajo se basa en que la impronta citológica resulta útil para este tipo de estudio y, además, preserva el material.

El estudio intraoperatorio también se puede realizar mediante cortes por congelación. Cualquiera sea el método elegido, se aconseja no exceder el número de 3 ganglios para el estudio intraoperatorio.

² Recommendations by an-International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015 feb; 26(2): 259–271.

³ Reunión Nacional de Consenso. “Biopsia de Ganglio Centinela en Cáncer de Mama”, Buenos Aires, Argentina, 2017. Disponible en www.samas.org.ar/archivos/consenso_gcentinela.pdf

Es importante aclarar que el estudio intraoperatorio de un GC, como toda biopsia intraoperatoria, está sujeto a su confirmación o no en el estudio diferido.

Estudio diferido

Procesamiento macroscópico.

Se considera GC a aquel ganglio coloreado y/o que exprese radioactividad o que haya sido remitido como tal, en este último caso se recomienda aclararlo en el informe. El GC se estudia en forma diferida y/o de manera intraoperatoria.

Para su procesamiento macroscópico, el GC que se ha hemiseccionado o se ha cortado en rodajas de 2-3 mm de espesor, se incluye en su totalidad.

Procesamiento histológico

Se recomienda realizar 1 (un) nivel histológico de cada taco de inclusión en parafina, utilizar técnica de rutina, coloración con hematoxilina-eosina (H-E) y conservar el material para eventuales estudios. En el informe histopatológico deben constar todos los elementos morfológicos necesarios para estadificar a la paciente según TNM vigente.

En la actualidad, se encuentra en vigencia la 8ª edición del TNM de la AJCC del año 2017 y, según el mismo, existen 3 tipos de compromiso ganglionar por células tumorales:

1. Las macrometástasis son aquellas metástasis > 2 mm y se estadifican como pN1.
2. Las micrometástasis miden > 0,2 mm pero no más de 2 mm y/o están constituidas por >200 células y corresponden a la categoría de pN1mi o pN1mi (GC).
3. Las submicrometástasis o células tumorales aisladas (CTA) tienen un tamaño ≤ 0,2 mm o están constituidas por ≤ 200 células, son generalmente detectadas por IHQ y se consignan como pN0 (i+).

El tamaño de la metástasis tumoral está determinado por la dimensión de cualquier grupo de células tumorales contiguas. No importa si está confinada al ganglio linfático, se extiende por fuera del ganglio (extensión extranodal), si está totalmente fuera del ganglio linfático e invade el tejido adiposo o si está dentro de un linfático adyacente al ganglio. Cuando se observan múltiples depósitos tumorales en el ganglio linfático, micro metástasis o CTA, se utiliza el tamaño del foco contiguo más grande para clasificarlo. No se utiliza la suma de los depósitos tumorales individuales ni el área en la cual estos están distribuidos. Cuando la metástasis tumoral induce una reacción estromal (desmoplasia), la dimensión combinada de las células tumorales y la fibrosis determinan su tamaño.

Es de extrema importancia que en el informe AP conste el número de ganglios examinados, el número de ganglios comprometidos, el tamaño de la metástasis (macrometástasis, micrometástasis, células tumorales aisladas), la invasión de la cápsula ganglionar y la presencia de extensión extranodal.

No se considera imprescindible la utilización rutinaria de la IHQ para el estudio del ganglio centinela. Se la considera un estudio auxiliar, quedando a criterio de la/el patóloga/o su utilización (duda diagnóstica, carcinomas lobulillares, etc.).

Linfadenectomía axilar

En caso de linfadenectomía axilar, se diseccionarán todos los ganglios linfáticos presentes en el material. Dependiendo de su tamaño se procesan mediante su hemisección o cortados en rodajas de 2 mm de espesor, con inclusión total de estas rodajas en parafina y estudio de un corte representativo de cada taco con coloración de H-E.

i. Evaluación patológica del tumor primario post neoadyuvancia

Según la 8ª edición de la AJCC se considera Respuesta Patológica Completa (RPC) a la ausencia de carcinoma invasor en la mama y en los ganglios linfáticos (aun CTA). Puede haber carcinoma in situ.

Existen muchos sistemas propuestos para la evaluación patológica de la neoadyuvancia, entre ellos, los más utilizados son el de AJCC y el Residual Cancer Burden (RCB)⁴.

Independientemente del sistema utilizado, los informes deben incluir los siguientes datos:

- Tamaño macroscópico y microscópico del lecho tumoral. No identificar el lecho tumoral no debe ser sinónimo de RPC.
- Tamaño/extensión del tumor residual expresado en cm o mm.
- Porcentaje de la celularidad tumoral residual
- Invasión linfovascular: su presencia excluye el diagnóstico de RPC.
- Carcinoma ductal in situ y su extensión.
- Márgenes del lecho tumoral, del tumor residual y del CDIS.
- Marcadores tumorales.

El "Breast International Group North American BreastCancerGroup" BIGNABCG recomienda, para el examen del lecho tumoral mamario, realizar una sección transversal del área comprometida por el tratamiento en la mama y tomar cinco (5) tacos representativos por cada 1-2 cm, con un máximo de 25 tacos. Para localizar el área a estudiar, el marcaje radiológico previo al inicio del tratamiento es de gran ayuda. No obstante, aunque no se haya marcado la zona, esta es habitualmente reconocible como una zona fibrosa gomosa o área mal delimitada indurada, color blanco grisáceo. En ocasiones puede resultar muy difícil su valoración, tanto macro como microscópicamente.

j. Evaluación patológica de los ganglios post neoadyuvancia

En el contexto de la quimioterapia neoadyuvante, las pequeñas metástasis reflejan una respuesta incompleta a la terapia sistémica y su presencia tiene el

⁴ J Clin Oncol 2007; 5: 4414-4422. www.mdanderson.org/breastcancer_RCB

mismo valor pronóstico que el de las metástasis de mayor tamaño. La presencia de CTA no debe ser considerada RPC. La RPC en ganglios metastásicos es de mayor valor pronóstico que en el tumor primario. Luego del tratamiento neoadyuvante es posible realizar biopsia del ganglio centinela con estudio intraoperatorio, teniendo en cuenta que la tasa de falsos negativos es más alta. Todos los ganglios deberán incluirse en su totalidad en rodajas de 2 mm y se deberá efectuar 1 corte de cada rodaja.

En el examen microscópico se deberá evaluar:

- Número total de GL.
- Número de GL positivos.
- Tipo de metástasis (macrometástasis, micrometástasis o CTA). La presencia de micrometástasis o CTA excluye el diagnóstico de RPC.
- Compromiso de la cápsula.
- Extensión extra-ganglionar.
- Número de ganglios con metástasis sin evidencia de respuesta al tratamiento.
- Número de ganglios con metástasis y evidencia de respuesta al tratamiento.
- Número de ganglios con evidencia de respuesta al tratamiento, pero sin células tumorales.

DETERMINACIÓN DE RECEPTORES HORMONALES Y HER2

El método IHQ es considerado el óptimo para la medición de receptores hormonales en general. El score para la medición de receptores hormonales incluye porcentaje de células e intensidad de marcación. Se considera receptor positivo aquella marcación $\geq 1\%$ ⁵.

Deben utilizarse anticuerpos recomendados por guías internacionales con validación de los resultados.

Las nuevas guías internacionales⁶, engloban a los tumores que presentan tinción entre el 1 -10 % como bajo expresores y recomiendan poner en los informes las siguientes notas, según corresponda:

Baja expresión de receptores de estrógeno tinción de células de 1% a 10%

Nota: Hay datos limitados sobre el beneficio general de las terapias endocrinas para pacientes con expresión de RE de bajo nivel (1% –10%), pero actualmente se sugiere un posible beneficio, por lo que las/los pacientes se consideran elegibles para el tratamiento endocrino. Existen datos que insinúan que cánceres invasivos con estos resultados son

⁵ Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jun 1;28(16):2784–95.

⁶ Kimberly H. Allison, MD; M. Elizabeth H. Hammond, MD; Mitchell Dowsett, PhD; Shannon E. McKernin, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* (Jan. 13, 2020, doi: 10.5858/arpa.2019-0904-SA).

heterogéneos tanto en el comportamiento como en su biología y a menudo tienen perfiles de expresión génica más similares a los cánceres negativos para RE.

Sin controles internos y RE es 0% – 10%

Nota: No hay controles internos, pero los controles externos son apropiadamente positivos. Si es necesario, se debe probar con otro taco que contenga controles internos que pueda confirmar el estado de los receptores hormonales.

Determinación de HER2:

Al igual que para los receptores hormonales, el método IHQ es considerado el óptimo. El HER2 se evalúa sólo en el componente infiltrante y debe estar informado de 0 a 3.

Se reconocen los siguientes estatus: negativo (0-1+), equívoco o dudoso (2+) y positivo (3+), según intensidad, membrana y porcentaje de tinción celular.

Determinación del HER2 según actualización ASCO/CAP 2018⁷

Intensidad	Membrana	% de células	Resultado
intensa	completa	>10%	positivo (+3)
negativa/débil	incompleta	≤10%	negativo (0-1+)
débil/moderada	completa/ incompleta	>10%	dudoso (2+)
intensa	completa	≤10%	dudoso (2+)
intensa	basolateral	>10%	dudoso (2+)

En caso de resultado equívoco (2+), el material debe evaluarse por métodos de hibridación in situ como FISH, CISH o SISH.

Se considera positivo que el ISH tenga una relación HER2/centrómero de cr 17 mayor a 2, o más de 6 señales de Her2 por núcleo.

Sólo son elegibles para tratamiento con terapia anti Her2 aquellas pacientes con tumores Her2 positivo 3+ por IHQ o con Her2, amplificado por técnicas de hibridación.

Determinación Índice de Proliferación (Ki67 / Mib-1):

Se determina por método IHQ y el resultado se expresa en % de núcleos marcados⁸.

⁷ Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 July 10;36(20):2105–22.

⁸ Polley MY1, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Dec 18;105(24):1897-906.

PROTOCOLO DE INFORME ANATOMOPATOLÓGICO

NOMBRE Y APELLIDO:

TIPO y N° DE DOCUMENTO:

INSTITUCIÓN: N° DE BIOPSIA

FECHA DE RECEPCIÓN:/...../..... FECHA DE INFORME:/...../.....

ANTECEDENTES y DATOS CLÍNICOS:

LATERALIDAD Derecha Izquierda**LOCALIZACIÓN** CSE CSI CIE CII Retro-areolar**ESPÉCIMEN** Biopsia por punción percutánea Biopsia incisional Biopsia escisional Tumorectomía Cuadrantectomía Biopsia radioquirúrgica Biopsia de piel mamaria Mastectomía simpleCon conservación de piel Con conservación de pezón Ganglios linfáticos axilaresBiopsia de ganglio centinela Linfadenectomía axilar **CARCINOMA IN SITU** Carcinoma papilar encapsulado sin carcinoma invasor Carcinoma papilar sólido sin carcinoma invasor CDISGrado Alto Intermedio Bajo No precisable

Patrón de crecimiento

 Sólido Cribiforme Papilar encapsulado Papilar sólido Micropapilar Comedociano Otro (especificar)Necrosis Presente Ausente Focal ExpansivaMicrocalcificaciones Presentes Ausentes

Tamaño cm/mm

Multifocalidad SI NO N° de focosMárgenes Libres Comprometidos

Margen más cercano cm/mm

Especificar cuál

Compromiso de márgenes Focal Difuso

Sup. de compromiso de márgenes cm/mm

Microinvasión Presente AusenteEnfermedad de Paget Presente AusenteCLIS Presente Ausente**MARCADORES TUMORALES**Receptor de estrógeno Positivo Negativo

..... %.

Intensidad

Receptor de progesterona Positivo Negativo

..... %.

Intensidad

CARCINOMA INVASOR

Tamaño carcinoma invasor: cm/mm
(mayor dimensión del foco invasor dominante)

Tipo histológico Ductual NOS/NST Cribiforme
 Lobulillar Micropapilar
 Tubular Metaplástico
 Mucinoso Otros (especificar)

Grado histológico 1 2 3

Grado de diferenciación 1 2 3

Grado nuclear 1 2 3

Mitosis (10hpf) 1 2 3

Multifocalidad SI NO N° de focos

Márgenes Libres Comprometidos

Margen más cercano cm/mm Especificar cuál

Compromiso de márgenes Focal Difuso

Extensión de compromiso de márgenes cm/mm

Invasión vascular Presente Ausente

Necrosis Presente Ausente

Microcalcificaciones Presente Ausente

Tils %

Reacción desmoplástica Presente Ausente

Compromiso de piel Presente Ausente

Con ulceración

Sin ulceración

Compromiso de pezón Presente Ausente

Enfermedad de Paget Presente Ausente

GANGLIOS LINFÁTICOS

GANGLIOS	CENTINELA		AXILARES	
	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
N° total de ganglios				
N° total de ganglios positivos				
Tipo de metástasis				
N° de ganglios con macrometástasis (>2mm)				
N° de ganglios con micrometástasis (>0.2mm hasta 2mm y/o >200 células)				
N° de ganglios con CTA (≤0.2 mm o ≤ 200 células)				
Compromiso de cápsula	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Extensión extraganglionar	<input type="checkbox"/> Presente cm/mm	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Presente cm/mm	<input type="checkbox"/> Ausente

MARCADORES TUMORALES

Receptor de estrógeno Positivo Negativo
 %.
 Intensidad.

Receptor de progesterona Positivo Negativo
 %.
 Intensidad.

HER2 Positivo Negativo Dudoso

Ki67..... %.

FISH/CISH/SISH

PIEZAS POST - QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Tamaño del lecho tumoral cm/mm

Celularidad del carcinoma invasor residual: %.

Presencia de compromiso infovascular SI NO

Presencia del carcinoma intraductal SI NO

..... %.

Márgenes Libres Comprometidos

GANGLIOS LINFÁTICOS

GANGLIOS	CENTINELA		AXILARES	
	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Nº total de ganglios				
Nº total de ganglios positivos				
Tipo de metástasis				
Nº de ganglios con macrometástasis (>2mm)				
Nº de ganglios con micrometástasis (>0.2mm hasta 2mm y/o >200 células)				
Nº de ganglios con CTA (≤ 0.2 mm o ≤ 200 células)				
Compromiso de cápsula	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Extensión extraganglionar	<input type="checkbox"/> Presente cm/mm	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Presente cm/mm	<input type="checkbox"/> Ausente

MARCADORES TUMORALES (en caso necesario)

Receptor de estrógeno Positivo Negativo
 %.
 Intensidad.

Receptor de progesterona Positivo Negativo
 %.
 Intensidad.

HER2 Positivo Negativo Dudoso

PROTOCOLO DE INFORME CITOLÓGICO

NOMBRE Y APELLIDO:

TIPO y N° DE DOCUMENTO:

INSTITUCIÓN: N° CITOLOGÍA

FECHA DE RECEPCIÓN:/...../..... FECHA DE INFORME:/...../.....

ANTECEDENTES y DATOS CLÍNICOS:

.....
.....
.....

DATOS IMAGENOLÓGICOS:

.....
.....
.....

LATERALIDAD LOCALIZACIÓN

Derecha Cuadrante:

Izquierda

Técnica de localización Palpable
 Guiada por ecografía

Tipo de muestra Lesión sólida
 Lesión quística
 Secreción por pezón
 Raspado del pezón

IMPRESIÓN CITOLÓGICA

Benigno
 Indeterminado
 Sospechoso
 Maligno
 Insatisfactorio

Comentario:

.....
.....
.....
.....
.....

Fecha/...../.....



Instituto Nacional del Cáncer

Av. Julio A. Roca 781 10º piso
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.argentina.gob.ar/salud/inc

INC responde:
0800 333 3586

ISBN 978-987-3945-95-3



Instituto Nacional
del Cáncer



Ministerio de Salud
Argentina