

Tercera revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario (Primera de tres partes)

Colima, Col. 25 y 26 de enero, 2008

En 1994 se realizó en Colima el primer Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Mamario y sus conclusiones se difundieron ampliamente, y han sido útiles como guía para oncólogos y otros médicos de especialidades afines.¹ Posteriormente, en 1998, se realizó la Primera Revisión del Consenso, que tomó en cuenta los nuevos conocimientos generados durante esos cuatro años. Los resultados se actualizaron y publicaron en el año 2000.¹

En enero del 2005 se efectuó la Segunda Revisión del Consenso a la que se agregaron importantes temas como: reconstrucción mamaria, cáncer mamario y embarazo y estudios de genética. En esta segunda revisión se integraron otros especialistas, como: epidemiólogos, genetistas y cirujanos plásticos, quienes ampliaron la información apoyando con esto la atención multidisciplinaria que se requiere en las pacientes con cáncer. Las conclusiones se publicaron y difundieron en revistas especializadas, además de haberse puesto a disposición en las distintas páginas Web de diferentes instituciones y sociedades de oncología.³ Las conclusiones formaron parte de la documentación analizada para la integración de la Norma Oficial Mexicana en la materia.⁴

En el mes de enero del 2007 se celebró, en Colima, la Primera Reunión sobre Tratamiento Médico de Cáncer Mamario, que tomó en cuenta que la información en esta área es la que mayores cambios e innovaciones ha tenido en los últimos años. Sus conclusiones se publicaron recientemente con la incorporación del importante tema de la farmacoeconomía.⁵

En enero del 2008 volvió a efectuarse una reunión en Colima para actualizar la información en el campo de la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Se convocó a más de 50 médicos con reconocimiento nacional de todas las instituciones y especialidades relacionadas con esta enfermedad, con el propósito de que aportaran sus conocimientos, condensándolos por medio de grupos de trabajo.

Las conclusiones de esta Tercera Revisión servirán de guía para oncólogos, mastólogos y en general a la comunidad médica, para que puedan ofrecerles a las pacientes con esta enfermedad un diagnóstico y tratamiento óptimos.

Esta Tercera Revisión está dedicada a la memoria del doctor Francisco Sandoval Guerrero, Coordinador del Consenso desde su inicio y quien falleció en marzo de 2008. El doctor Sandoval fue pilar fundamental para la convocatoria de los participantes y de los grupos de trabajo, además de entusiasta y convencido promotor de estas reuniones científicas, que no sólo contienen información del campo médico sino mucho de compañerismo y amistad. Descanse en paz nuestro querido e inolvidable amigo.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO EN MÉXICO

A pesar de los progresos en la oncología moderna del cáncer de mama, en el ámbito mundial esta enfermedad es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer, con más de un millón de casos nuevos cada año, de los cuales aproximadamente la mitad ocurren en países industrializados;¹ sin embargo, es en los países en vías de desarrollo donde ocurren la mayoría de las muertes por esta causa. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan en países pobres debido al menor acceso a los servicios de salud para su detección temprana, tratamiento y control.

En México, el cáncer de mama es un importante problema de salud pública ya que con el tiempo, la mortalidad y el número de casos se han incrementado paulatinamente. A partir de 2006 ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino. En ese mismo año se registraron 4,440 defunciones con una tasa de mortalidad de 15.8 falleci-

mientos por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 9.7% en relación con el año 2000.² (Figura 1)

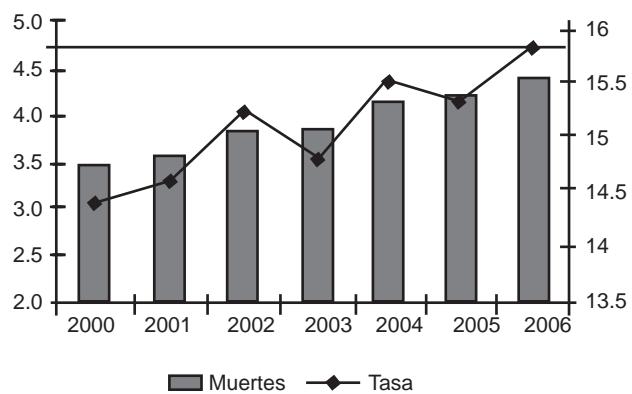


Figura 1. Tendencias de la tasa de mortalidad y de las defunciones por cáncer de mama, 2000-2006.

El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra variaciones importantes por entidad federativa. Diez estados concentran 50% de las muertes por esta causa, los cuales se ubican principalmente en el norte del país, además de Jalisco y el Distrito Federal, caracterizándose por tener los mejores niveles socioeconómicos de México.

De las 4,461 muertes que se produjeron en 2006 en todas las edades, 68% ocurrió en mujeres mayores de 50 años, con una edad promedio al morir de 58.3 años. La distribución de muertes, según la institución, muestra que la mayor cantidad de defunciones ocurrió en mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (47.7%) mientras que 25% fueron en enfermas sin seguridad social.

Respecto a la incidencia, según los últimos datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en el año 2003 hubo 12,433 nuevos casos de cáncer de mama,³ 316 más que en el año anterior. La mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años de edad y más, patrón similar al encontrado en 2002.² Ello significa que en el año 2003 las instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable; la mayoría descubiertos en etapas avanzadas. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadio 0 y I, 7.4%, estadio II, 34.4%, estadio III y IV, 42.1%, no clasificable 16.1%. No se cuenta con reportes más recientes del registro pero los datos por institución parecen indicar

un mayor número de enfermas diagnosticadas en etapas más tempranas. Aun así, ya sea en estadios tempranos o avanzados, esta enfermedad representa un enorme costo emocional, familiar, social y económico.

En resumen, para México esta patología se ha convertido en un problema creciente de salud pública. Tanto la mortalidad como el número de casos nuevos que se presentan cada año se han incrementado paulatinamente y en la actualidad el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres de 25 años en adelante. Por todo lo anterior se deduce que los servicios de salud del país tienen un gran reto ya que deberán invertir en ampliar la cobertura y mejorar su calidad con la finalidad de ofrecerle a la población mexicana en general una detección, diagnóstico y tratamiento oportunos.

Información y educación

En los últimos años todas las instituciones del sector salud han hecho un esfuerzo particular para informar de manera más amplia a la población acerca de los métodos de prevención y diagnóstico temprano de las diferentes enfermedades. En lo relacionado con el cáncer mamario se ha insistido en la autoexploración mamaria y en el estudio de mamografía para las mujeres con edad superior a los 40 años. Los resultados de estas campañas se están empezando a notar, ya que el número de enfermas diagnosticadas con tumores avanzados comienza a disminuir aumentando quienes están en etapas tempranas, con la consecuente ventaja de mejor pronóstico.

Otro resultado positivo de las campañas educativas en salud, es que la población solicita con mayor frecuencia que la institución de la cual es derechohabiente le ofrezca estudios de detección accesibles y de calidad, lo cual es un reto puesto que la infraestructura necesaria tanto de equipamiento como de personal capacitado, es todavía deficiente.

La participación de la sociedad en su conjunto y en particular de los médicos generales de primer nivel en dichas campañas, hacen que el beneficio de las mismas se alcance en menor tiempo.

Por lo anterior continuamos recomendando lo siguiente:

- Mayor participación de médicos generales, oncólogos y de otras especialidades, además de enfermeras y promotores de salud, en las actividades relacionadas con las campañas educativas de detección temprana de cáncer mamario.

- Interesar a las autoridades de la Secretaría de Educación Pública, así como de las escuelas privadas, para que en la enseñanza media y media superior se informe sobre esta enfermedad y los métodos para su detección oportuna.
- Promover campañas a través de los medios masivos de comunicación que eleven el conocimiento de la población femenina en todo lo relacionado con la detección del cáncer mamario.
- Divulgar los factores de riesgo para padecer esta enfermedad:
 - Mujer mayor de 40 años.
 - Historia familiar de cáncer de mama.
 - No haberse embarazado o tener el primer embarazo a término después de los 30 años.
 - Antecedente de patología mamaria benigna (proceso proliferativo, hiperplasia atípica).
 - Vida menstrual de más de 40 años.
 - Menarquia antes de los 12 y menopausia posterior a los 52 años.
 - Antecedente de terapia hormonal de reemplazo prolongada (más de cinco años).
 - Obesidad.

Por último, se recomienda a las instituciones del sector salud y del medio privado que todas las mujeres con sospecha de patología mamaria se envíen oportunamente para su atención médica especializada.

Prevención primaria del cáncer mamario

En la última revisión del Consenso se actualizó la información sobre la utilización del tamoxifeno como preventivo del cáncer mamario en mujeres sanas con alto riesgo de padecer esta enfermedad. Los resultados con este medicamento indicaron en un metanálisis una reducción de 38% la aparición de tumores invasores e *in situ*.¹

Este tratamiento preventivo originó aumento de los casos de cáncer de endometrio y de eventos vasculares, principalmente en mujeres postmenopáusicas.

A pesar de la información actual y del beneficio esperado, la población que actualmente está en tratamiento preventivo en cualquier parte del mundo es muy baja y su aceptación es aún motivo de controversia.

Hace poco se publicaron los primeros resultados del estudio STAR que comparó el raloxifeno con el tamoxifeno como tratamiento preventivo en mujeres postmenopáusicas de alto riesgo.² Las conclusiones, en general, mostraron

que estos dos medicamentos son igualmente efectivos para reducir los casos de cáncer mamario invasor.

Están en marcha un gran número de estudios prospectivos de quimio-prevención con inhibidores de aromatasa y otros medicamentos cuyos resultados se conocerán en los próximos años.

Todos los estudios publicados de quimio-prevención se efectuaron con pocas pacientes y no son representativos de mujeres hispanas, lo que deja la duda de si las conclusiones a las que se llegó son válidas en nuestra población, razón por la que se propuso realizar un estudio de prevención primaria en nuestro país.

En general, su utilización debe valorarse individualmente tomando en cuenta las siguientes recomendaciones:

Está indicado en los siguientes casos:

- Mujeres con alto riesgo de cáncer mamario.
- Mujeres con antecedente de carcinoma ductal *in situ*, lobulillar *in situ* o hiperplasia ductal atípica.
- Con pocas probabilidades de complicaciones vasculares o de cáncer de endometrio.

Está contraindicado en los siguientes casos:

- Mujeres con bajo riesgo de cáncer mamario.
- Con terapia actual de reemplazo hormonal.
- Con antecedente de hiperplasia atípica del endometrio.
- Con riesgo de eventos tromboembólicos.
- Con cataratas o cirugía de cataratas.
- En mujeres que deseen embarazarse.

Por último, se recomienda que las unidades de oncología cuenten con una guía de manejo para prevención que permita recomendar su uso sólo después de analizar los riesgos y beneficios de cada caso en particular.

Diagnóstico temprano

Recomendaciones

- Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años (siete días después de terminada la menstruación).
- Examen clínico mamario anual, a partir de los 30 años.
- Mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años.
- El ultrasonido mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con patología mamaria.¹

Diagnóstico por imagen (mastografía)

El diagnóstico temprano del carcinoma mamario es posible realizarlo por medio de la mastografía, siempre y cuando se haga con la adecuada periodicidad y siguiendo estas recomendaciones:

- Emplear equipo de alta resolución (mastógrafo analógico de baja dosis de radiación).
- Utilizar película especial para mastografía.
- Sistema de revelado exclusivo para mastografía.
- Estricto control de calidad.^{2,3}
- Mastógrafo digital con impresión en cámara en seco.⁴
- Radiólogo con adiestramiento en mastografía.
- Transductores para ultrasonido de 7.5 Mhz o mayor, de tipo lineal.
- Personal técnico capacitado (de preferencia del sexo femenino).^{5,6}

La mastografía tiene dos finalidades:

- Pesquisa o tamizaje.
- Diagnóstica.⁷

La mastografía de pesquisa o tamizaje se realizará en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años con fines de detección e incluir dos proyecciones:

- Cefalo-caudal.
- Medio lateral oblicua.

El resultado se reportará con la clasificación de BIRADS.⁸

La mastografía diagnóstica se realizará en la mujer con un estudio radiológico de tamizaje anormal o cuando exista alguna de las siguientes situaciones:

- Antecedente personal de cáncer mamario.
- Masa o tumor palpable.
- Secreción sanguinolenta por el pezón.
- Cambios en la piel del pezón o de la areola.
- Mama densa.
- Densidad asimétrica.
- Distorsión de la arquitectura.
- Microcalcificaciones sospechosas.
- Ectasia ductal asimétrica.

La mastografía diagnóstica incluirá las radiografías rutinarias mencionadas, así como proyecciones adicionales y ultrasonido en caso necesario.

Indicaciones especiales de mastografía

- En la mujer joven en quien exista sospecha clínica de cáncer mamario, independientemente de su edad.

- En la mujer con antecedente familiar de madre o hermana con cáncer mamario se deberá realizar su primer estudio mastográfico diez años antes de la edad en la que tuvo la enfermedad.
- En la mujer mayor de 40 años que vaya a ser sometida a cirugía estética de la glándula mamaria.
- Antes del inicio de terapia hormonal de reemplazo.¹

Reporte de la mastografía

Se recomienda utilizar el reporte del Colegio Americano de Radiología (BIRADS) que se describe a continuación:

Esta categoría implica una técnica radiológica deficiente o cuando se requiere de proyecciones complementarias o estudios adicionales, como: ultrasonido, resonancia magnética, o bien cuando sea indispensable el estudio de imagen mamario previo para emitir una conclusión.

1. Estudio normal.
2. Mastografía con hallazgos benignos.
3. Hallazgos probablemente benignos.
- 4a. Hallazgo con sospecha leve de malignidad.
- 4b. Hallazgo con sospecha intermedia de malignidad.
- 4c. Hallazgo con sospecha moderada de malignidad.
5. Hallazgos con alta sospecha de malignidad.
6. Hallazgo de cáncer mamario, confirmado por biopsia y pendiente de tratamiento definitivo.

* Un resultado de BIRADS 3 debe tener una segunda lectura por parte de un radiólogo diferente al que hizo el diagnóstico inicial. De confirmarse esta categoría se recomienda control con estudios de imagen semestral por tres ocasiones y si continúa sin cambios en el diagnóstico, se pasa a control anual. En caso de cambios está indicada una biopsia de la lesión. Menos de 2% de estas lesiones serán malignas.

La clasificación de BIRADS también puede aplicarse a los estudios ultrasonográficos y de resonancia magnética.⁹

Ultrasonido mamario

El ultrasonido mamario es el método de imagen de elección inicial en el estudio de la mujer con patología mamaria menor de 35 años, o en quienes se sospecha cáncer que curse con embarazo o lactancia.

El ultrasonido es también un complemento del estudio mastográfico en mujeres mayores de 35 años y está indicado cuando existe:

- Mama densa.
- Caracterizar un tumor.
- Densidad asimétrica.
- Paciente con implantes mamarios.
- Masa palpable.
- Datos clínicos de mastitis o abscesos.
- En el estudio de microcalcificaciones.
- Guía de procedimientos intervencionistas.¹⁰

Mastografía digital

Representa un avance tecnológico porque se realiza en un mastógrafo con detectores digitales para la obtención de imágenes, las cuales pueden almacenarse, manipularse y enviarse a otros centros para consulta (telemedicina), lo que además permite la detección asistida por computadora (CAD). Su mayor utilidad es en el estudio de mamas densas y en el análisis de las microcalcificaciones, así como en pacientes con implantes mamarios.¹¹

Resonancia magnética

Los resultados falsos negativos en mastografía ocurren en 25 a 29% de los casos, sobre todo en mamas densas,^{12,13} lo cual ha llevado a desarrollar otras modalidades de imagen que ofrezcan mayor especificidad, como la resonancia magnética, que estará indicada para:

- Estadaje de un tumor: multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y evaluación de la axila.
- Valoración de márgenes después de la escisión de un tumor primario.
- Seguimiento de pacientes con cáncer mamario para detectar recurrencia local.
- Evaluar respuesta al tratamiento.
- Búsqueda de tumor mamario oculto con metástasis axilares (primario desconocido).
- Valorar integridad de los implantes mamarios, particularmente en sospecha de rotura intracapsular u otras complicaciones.¹⁴
- Embarazo y sospecha de cáncer mamario.
- Mama densa.
- Tamizaje en paciente de alto riesgo.

Tomografía por emisión de positrones (PET CT)

Es una nueva modalidad de imagen que combina medicina nuclear con tomografía computada, permitiendo simul-

táneamente un estudio funcional y morfológico, con la localización precisa de una lesión.

Está indicado para la etapificación tumoral, valorar recurrencia, metástasis a distancia, evaluar respuesta a tratamientos médicos, así como en seguimiento para pacientes con cáncer. Su alto costo lo hace poco accesible para ser un estudio rutinario y su aplicación como método de detección se encuentra en fase de investigación.¹⁵

Lesión sospechosa no palpable

Es un hallazgo mastográfico, sonográfico o de resonancia magnética sospechoso de malignidad (BIRADS 4 a 5) en una mujer asintomática y en quien el examen físico de las glándulas mamarias es normal.^{16,17}

Indicaciones de biopsia quirúrgica y no quirúrgica en lesión no palpable clasificadas como BIRADS 4-5

1. Tumor o masa con:

Forma irregular, con contornos mal definidos, microlobulados o espiculados.
De forma redonda y bien definida con o sin microcalcificaciones sospechosas que se asocien o no con:
Engrosamiento cutáneo.
Dilatación de conducto solitario.
Vascularidad regional aumentada.^{18,19}

2. Microcalcificaciones

Morfología heterogénea de diferente: forma, tamaño, densidad
Distribución: agrupadas, segmentarias, regionales.
Número: sin importancia, lo relevante son la diferencia en forma, tamaño y densidad.²⁰

3. Asimetría en la densidad mamaria.

4. Neo-densidad o cambios en una densidad ya existente detectada en el seguimiento mastográfico al compararla con el estudio previo.

5. Distorsión arquitectónica.

No es necesario efectuar biopsia de una lesión no palpable que tenga:

1) Aspecto benigno, de contenido graso o mixto como:

- * Ganglio intramamario
- * Hamartoma
- * Lipoma
- * Galactocele

2) Microcalcificaciones:

- * Dispersas
- * Bilaterales

- * Secundarias a necrosis grasa
- * Sebáceas
- * Vasculares
- * Sugerentes de leche de calcio

Cualquiera de los métodos de localización resulta de utilidad y es adecuado, siempre y cuando se cuente con la tecnología y el equipo multidisciplinario de trabajo (patólogo, cirujano y radiólogo).

Biopsia por aspiración en la lesión sospechosa no palpable

La citología por aspiración con aguja fina tiene grandes limitantes pues se requiere de una gran experiencia del radiólogo que la realiza y del citólogo que la interpreta.²¹ Los resultados obtenidos no son equiparables a los de la biopsia por aspiración con aguja fina en la lesión palpable, por lo que se recomienda mejor la extirpación total de la lesión, previo marcaje o bien la biopsia con aguja de corte.

Biopsia mamaria de mínima invasión guiada por imagen de la lesión no palpable

Es el método ideal de diagnóstico de lesiones no palpables. Se realiza en el gabinete de imagen con aguja de corte, automática o de corte asistida por vacío. Requiere de la experiencia del radiólogo y el equipo necesario.

En las lesiones de categoría BIRADS 4, nodulares o microcalcificaciones, si son de menos de un centímetro, la biopsia con equipo de corte asistido de vacío es el procedimiento ideal porque reseca toda la lesión. Las lesiones BIRADS 4 mayores de un centímetro pueden atenderse por cualquiera de los métodos descritos. Si la lesión fue resecada completamente se debe dejar una marca metálica en el sitio de la biopsia.

Es necesaria una biopsia quirúrgica con fines diagnóstico-terapéuticos, cuando el resultado sea hiperplasia ductal atípica, hiperplasia de células columnares con atipia, hiperplasia lobulillar atípica, cicatriz radial, carcinoma lobulillar *in situ*, invasor o carcinoma ductal *in situ*. No es necesaria una biopsia quirúrgica cuando el resultado sea benigno y la correlación de imagen y el estudio histopatológico concuerden. Es necesario efectuar un control radiológico de la mama intervenida en un lapso de 6-8 semanas.

En todos los casos la correlación entre la imagen y los resultados de patología deben ser la pauta del manejo. Los

grupos dedicados al manejo del cáncer mamario deberán tener un método de trabajo sistematizado que permita la correlación del clínico, del radiólogo y del patólogo de manera rutinaria.

Biopsia mamaria quirúrgica de lesión sospechosa no palpable

Es un método útil para el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de las lesiones no palpables y en las mujeres no elegibles para biopsia de mínima invasión (mamas pequeñas, lesiones superficiales o profundas, prótesis o no contar con el recurso o la experiencia).

Es ideal para el abordaje de lesiones estelares categoría BIRADS 5 y altamente sospechosas de cáncer de mama debido a que reseca la lesión completa sin modificar su arquitectura.

Es importante seguir los siguientes lineamientos:

1. Se requiere la colocación de un arpón por un radiólogo experto en el área de imagen.
2. La lesión debe resecarse en el quirófano.
3. Es recomendable que la pieza quirúrgica sea romboidea y elipsoidal y que sea radiada ya que así facilita el marcaje de los bordes, el lecho y se simplifica el proceso reconstructivo.
4. Se deberá hacer el estudio radiológico con mastógrafo de la pieza operatoria y compararlo con la mamografía previa para verificar si la lesión se resecó completamente.
5. No es recomendable efectuar un estudio histopatológico transoperatorio en lesiones no palpables, sobre todo en caso de microcalcificaciones. Si el caso es de un tumor sólido donde el patólogo pueda establecer el diagnóstico con certeza podrá efectuarse.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario invasor

I. Tipo de procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado y localización anatómica.^{1,2}

II. Parámetros macroscópicos:

Tamaño del especimen

- Tamaño del tumor en sus tres dimensiones.
- Tipo de bordes: infiltrantes y no-infiltrantes.
- Distancia del tumor con los bordes y el lecho quirúrgico.

III. Parámetros microscópicos:**A. Tipo histológico**

- Canalicular infiltrante
- Sin patrón específico
- Tubular
- Medular
- Mucinoso
- Secretor
- Papilar infiltrante
- Adenoideo quístico
- Metaplásico
- Cribiforme infiltrante
- Apocrino
- Otros
- Lobulillar
- Clásico (especificar porcentaje de células en anillo de sello)
- Alveolar, sólido, pleomórfico, túbulo-lobular pleomórfico.

En caso de encontrar diferentes patrones especificar el porcentaje de cada uno de ellos.

B. Grado histológico

El carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes, con excepción del carcinoma medular, deberán graduarse con el esquema de Scarff-Bloom-Richarson modificado que se describe a continuación:³

Formación de túbulos:

Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.

Calificación de 2: de 10 a 75 % del tumor compuesto por túbulos.

Calificación de 3: menos de 10% del tumor compuesto por túbulos.

Grado nuclear.

Calificación de 1: núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.

Calificación de 2: núcleo con moderada variación en tamaño y forma, puede observarse nucleolo prominente.

Calificación de 3: núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucleolos prominentes, cromatina gruesa.

Número de mitosis:

Calificación de 1: menos de 10 mitosis en diez campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.

Calificación de 2: de 10 a 20 mitosis en diez campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.

Calificación de 3: más de 20 mitosis en diez campos de gran aumento.

Deberán reportarse por separado cada uno de los parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, el cual será como sigue:

Grado I: 3 a 5 puntos

Grado II: 6 a 7 puntos

Grado III: 8 a 9 puntos

Nota: en el carcinoma lobulillar sólo se mencionará el grado nuclear.

C. Ante un carcinoma canalicular *in situ* o neoplasia intralobulillar, mencionar el tipo y porcentaje que ocupa en la totalidad de los cortes observados (componente de extensión intraductal).⁴

D. Permeación vascular y linfática valorada en el tejido peri-tumoral.

E. Fibrosis y necrosis expresada en porcentaje, sobre todo en pacientes que hayan recibido radio y quimioterapia.

F. Infiltración a piel músculo o pezón.

G. Otros padecimientos asociados (mastopatía, hiperplasia, etc.).

H. Disección axilar.

- Especificar el total de ganglios disecados.
- Cantidad de ganglios con metástasis.
- Tamaño de los ganglios disecados.
- Reportar la presencia o ausencia de infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos periganglionares.

Clasificación de cáncer de mama por inmunohistoquímica

1. RE y RP positivos o negativos.

2. Her2neu (0, +, ++ o +++)

3. Triple negativo (RE, RP Y HER2 negativos).^{5,6}

RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL CARCINOMA MAMARIO *IN SITU***Correlación anatomo-radiológica**

Mastografía del especimen (microcalcificaciones, alteración en la densidad).

I. Tamaño del tumor

- Multiplicar el número de laminillas con tumor por 2 ó 3 mm.
- Si coexiste en una sola laminilla, medir el diámetro mayor.

II. Grado cito-nuclear

Grado nuclear.

Necrosis.

Polarización.

Grado nuclear bajo (GN I):

Núcleos monótonos.

De 1.5 a 2 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial.

Cromatina difusa.

Nucléolos y mitosis ocasionales.

Polarización celular.

Grado nuclear alto (GN III):

Marcado pleomorfismo.

Más de dos veces el tamaño de un eritrocito.

Distribución irregular de cromatina.

Nucleolos prominentes.

Abundantes mitosis.

Pérdida de la polaridad.

Grado nuclear intermedio (GN II)

Comparte características de ambos grupos.

Nota: cuando haya más de un grado, el porcentaje de cada uno de ellos deberá consignarse.

Necrosis

Comedonecrosis: necrosis de la zona central del conducto. Habitualmente presenta un patrón lineal en las secciones longitudinales.

III. Presencia y características de la multicentricidad

La multicentricidad tiene varias definiciones, por lo general focos separados en una distancia de 4 a 5 cm. Actualmente se considera que es parte del crecimiento tumoral a través de los conductos.

IV. Patrones arquitecturales comedo

Cribiforme

Papilar

Micropapilar

Sólido

Variantes poco frecuentes:

Células apocrinas quístico hipersecretor

- Tipo mucocele
- Células en anillo de sello
- Células pequeñas
- Tipo escamoso

Lesiones papilares

Papiloma complicado con carcinoma

Carcinoma papilar

Carcinoma papilar encapsulado

V. Márgenes quirúrgicos

Especificar la distancia entre el foco más próximo de CDIS y el margen entintado. En caso de ser positivos reportar si son focales o difusos.

VI. Microcalcificaciones

Asociadas con carcinoma *in situ*.

Adyacentes al área de carcinoma *in situ*.

VII. Factores pronósticos

- Tamaño
- Márgenes
- Grado histológico^{7-9,11}

VIII. Otros parámetros

Determinación de receptores hormonales y Her 2neu.

IX. Carcinoma microinvasor

El término de carcinoma microinvasor se refiere a la presencia de un CDIS en el que existe rotura de la membrana basal y un foco microscópico de infiltración hasta de 1 milímetro, foco único de carcinoma invasor de menos de 2 mm o bien tres focos de invasión cada uno con menos de 1 milímetro.¹¹

RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

La evaluación del ganglio centinela incluye:

- a. Sala de transoperatorio.
 1. Cortes seriados longitudinales, cada 2 mm.
 2. Evaluación citológica por aposición o impronta.
- b. Diez cortes definitivos en parafina, seriados, con intervalo de 200 micras e IHQ (citoqueratinas AE1/AE3) en el corte número 5, sólo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar.

c. Informe histopatológico:

- 1) Ganglio negativo a metástasis por hematoxilina-eosina y por inmunohistoquímica.
- 2) Ganglio positivo con macrometástasis (metástasis mayores de 2 mm).
- 3) Ganglio positivo con micrometástasis de 0.2 mm, hasta 2 mm de dimensión mayor. Consignar si fueron detectadas por hematoxilina-eosina o inmunohistoquímica.
- 4) Ganglio positivo con células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm. Consignar si fueron detectadas por hematoxilina-eosina o inmunohistoquímica.^{12,13}

RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE DE BIOPSIA POR ASPIRACIÓN FINA (BAAF) DE TUMOR MAMARIO

- a) Benigna.
- b) Indeterminada (los hallazgos celulares no son concluyentes).
- c) Sospechosa, quizá maligna (los hallazgos citológicos son altamente sospechosos de malignidad). Se recomienda la biopsia para establecer un diagnóstico definitivo.
- d) Maligna (se deberá especificar el tipo histológico del tumor cuando esto sea posible).
- e) No satisfactoria (debido a escasa celularidad, artificios por mala fijación, limitada por sangre o proceso inflamatorio, otros).

Inmunohistoquímica y biología molecular

Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER2 son factores pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama. Estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con cáncer de mama.⁵

I. Recomendaciones para realizar inmunohistoquímica

1. Manejo de tejido mamario neoplásico

- a. Se debe utilizar formol amortiguado al 10%.
- b. El tejido debe colocarse lo más rápido posible en el fijador, máximo una hora después de la cirugía.
- c. El tejido debe estar seccionado en cortes de 0.5 a 1.0 cm de espesor.

- d. La relación entre el volumen de la muestra y el fijador debe ser de 20 a 1.
- e. Se recomienda la fijación mínima de 6 y máxima de 48 horas.

2. Criterios de interpretación

- a. Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de interpretaciones equivocadas:

I. Siempre se deben revisar los controles positivos y negativos del tejido, con particular atención en los tejidos que se esperan negativos, para asegurar ausencia de tinción inespecífica.

II. Revisar el control de reactivo negativo que acompaña al caso.

No debe haber tensión inespecífica de fondo.

III. Interpretar cada tinción sólo en áreas de tejido bien conservado.

b. Los receptores de estrógenos son positivos cuando se expresan en más 10% de células neoplásicas.

c. Los receptores de progesterona son positivos cuando se expresan en más de 10%.

d. Sobreexpresión de HER2 (Cuadro 1)

I. Positivo (3+): tinción de membrana intensa y uniforme en más de 30% de células neoplásicas.

II. Indeterminado (2+): tinción de membrana completa, débil en más de 10% de células neoplásicas.

III. Negativo (0-1+): no se identifica tinción o la tinción es débil e incompleta.

a. En HER2 la clasificación sólo es para carcinoma invasor, no para carcinoma *in situ*.

b. Los casos con positividad de HER2 en conductos y lobulillos normales no son valorables y deben repetirse.

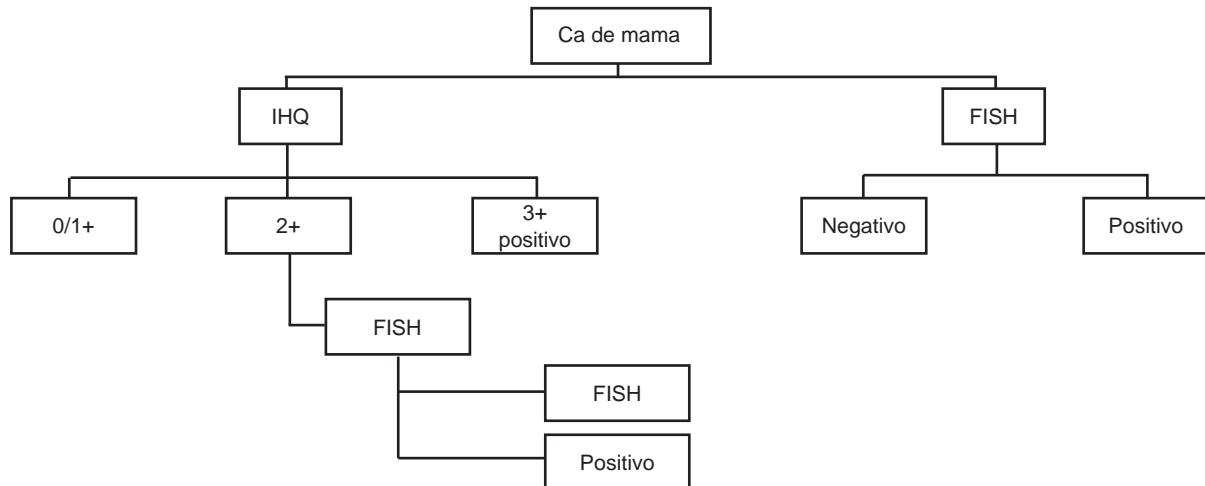
Formato de reporte

El reporte de inmunohistoquímica debe vincularse con el reporte principal de patología para asegurar que los resultados se incorporen al diagnóstico final.

Receptores hormonales. El reporte debe incluir el porcentaje de células neoplásicas positivas, la intensidad de la reacción y la positividad nuclear.

Proteína HER2. Se debe especificar la positividad e intensidad de la tinción.

Nota: para asegurar que los resultados sean reproducibles, el reporte debe incluir la clona, la dilución y la marca del anticuerpo así como los criterios utilizados para determinar un resultado positivo.¹⁴

Cuadro 1. Diagrama de flujo de la prueba HER2

Control de calidad

El control de calidad de rutina es indispensable para el éxito de la reacción de inmunohistoquímica.

Controles positivos de tejido:

- Se debe incluir un control positivo en la misma laminilla donde se analice el tejido problema. Si el control positivo está en una laminilla separada, se debe asegurar que sea sometido a procedimientos idénticos.
- Para obtener una tinción adecuada es necesario el uso de controles que contengan antígenos en tres niveles (negativo, débil moderadamente positivo, fuertemente positivo).

Controles negativos de tejido:

- Es indispensable contar con un control negativo de tejido.
- El control negativo carece del antígeno blanco.
- Debe ser fijado y procesado de manera idéntica al tejido estudiado y sometido al mismo protocolo de recuperación antigénica e inmunotinción.

Control de calidad externo:

Los laboratorios de patología que realizan pruebas de inmunohistoquímica deben participar en un programa de control de calidad externo.

Se considera que para tener un adecuado control de calidad de inmunohistoquímica, es necesario que el laboratorio procese un mínimo de 200 casos por año.¹⁵

Amplificación de HER2

En la actualidad existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen HER2, la más utilizada es la hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Otras variantes de la técnica son la hibridación *in situ* cromogénica (CISH) y la hibridación *in situ* con plata (SISH).

Recomendaciones para la realización de FISH

Indicaciones

Se debe realizar amplificación de HER2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por inmunohistoquímica. (Cuadro 1)⁵

Criterios de interpretación

1) Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de errores en la interpretación:

- En el corte del tumor con hematoxilina y eosina se debe seleccionar la zona de carcinoma invasor; el estudio no debe realizarse en áreas de carcinoma *in situ*.

- Inicialmente se evalúa el control, si no es adecuado, se debe repetir la prueba.

- Debe contarse con un mínimo de 20 células neoplásicas en dos campos diferentes de carcinoma invasor.

2) Criterios de amplificación

- Positivo: razón HER2-CEP 17 mayor de 2.2 ó menos de seis copias por núcleo.

- Indeterminado: razón HER2-CEP 1.8-2.2 ó menos de seis copias por núcleo.

c. Negativo: razón HER2-CEP 17 menos de 1.80 ó menos de cuatro copias por núcleo.

La nueva etapificación válida a partir del año 2003 introduce cambios respecto de la versión previa en algunos aspectos importantes y se basa principalmente en:

- Diagnóstico más temprano por el empleo de la mastografía de escrutinio.
- El uso cada vez más frecuente de la determinación del ganglio centinela en lugar de la disección ganglionar axilar convencional, acompañada de técnicas de inmunohistoquímica y moleculares para la detección de depósitos celulares metastásicos.
- Mayor conocimiento del significado pronóstico de la localización y la extensión de la afectación ganglionar axilar, mamario interno o supraclavicular.

Los principales cambios en relación con la versión previa son los siguientes:

- 1) En la clasificación patológica las micrometástasis en los ganglios linfáticos se distinguen de las células tumorales aisladas según el tamaño de la lesión histopatológica maligna.
- 2) En la clasificación patológica la identificación de las micrometástasis en el ganglio centinela con técnicas moleculares y de inmunohistoquímica se codifican con nomenclatura especial.
- 3) En la clasificación patológica la cantidad de ganglios linfáticos positivos determinada por hematoxilina y eosina (método preferido) o por inmunohistoquímica se relaciona con aumento en el estadio.
- 4) La afección metastásica a ganglios infraclaviculares se agregó como N3.
- 5) Se reclasificó a las metástasis de la cadena ganglionar mamaria interna, basado en el método de detección y la presencia o ausencia de afección ganglionar.
 - a) Se clasifica como pN 1 a la presencia de micrometástasis en la cadena mamaria interna, con la detección de ganglio centinela mediante linfocentellografía, pero no por estudios de imagen o examen clínico.
 - b) La afección macroscópica de la cadena mamaria interna, detectada por estudios de imagen (excluyendo linfocentellografía) o por examen clínico, se clasifica como N2 en la ausencia de metástasis a ganglios axilares.
 - c) N3, si ocurre concomitante con ganglios axilares homolaterales palpables.
- 6) En la clasificación clínica las metástasis a los gan-

glios supraclaviculares se reclasifican como N3 en lugar de M1.

7) En la clasificación clínica se adiciona T1 mic para invasión menor a 0.1 cm. (microinvasión).

8) En la clasificación clínica se agrega el estadio III-C para cualquier T, N3, MO.

T - Tumor primario

TX El tumor primario no puede ser evaluado.

TO Sin evidencia de tumor.

Tis Carcinoma in situ.

Tis (CDIS) Carcinoma ductal in situ.

Tis (CLIS) Carcinoma lobulillar in situ.

Tis (Paget)* Enfermedad de Paget del pezón no asociada a tumor invasor.

• La enfermedad de Paget asociada con un tumor invasor se clasifica de acuerdo con el tamaño del mismo.

T1 Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor.

T1 mic Microinvasión de 0.1 cm o menos.

Nota: la micro invasión es la extensión de células tumorales más allá de la membrana basal en un foco no mayor de 0.1 cm. Cuando hay múltiples focos de micro invasión el tamaño del foco mayor es usado para clasificar la micro invasión (no usar la suma de todos los focos individuales). La presencia de múltiples focos de micro invasión debe ser mencionada.

T1 a Mayor a 0.1 cm. pero no mayor a 0.5 cm.

T1 b Mayor a 0.5 cm. pero no mayor a 1 cm.

T1c Mayor a 1 cm. pero no mayor a 2 cm.

T2 Tumor mayor a 2 cm. pero no mayor a 5 cm.

T3 Tumor mayor a 5 cm.

T 4 Tumor de cualquier tamaño que infiltra la pared torácica, la piel, ambas o es de tipo inflamatorio. (*Continuará en la siguiente edición de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO*).