



XVII CURSO BIANUAL DE PATOLOGIA MAMARIA



# Cáncer de mama. Clasificación patológica y perfil molecular

Daniela Rossetti

Medica Patóloga .1ª Cátedra de Clínica Ginecológica H.N.C.

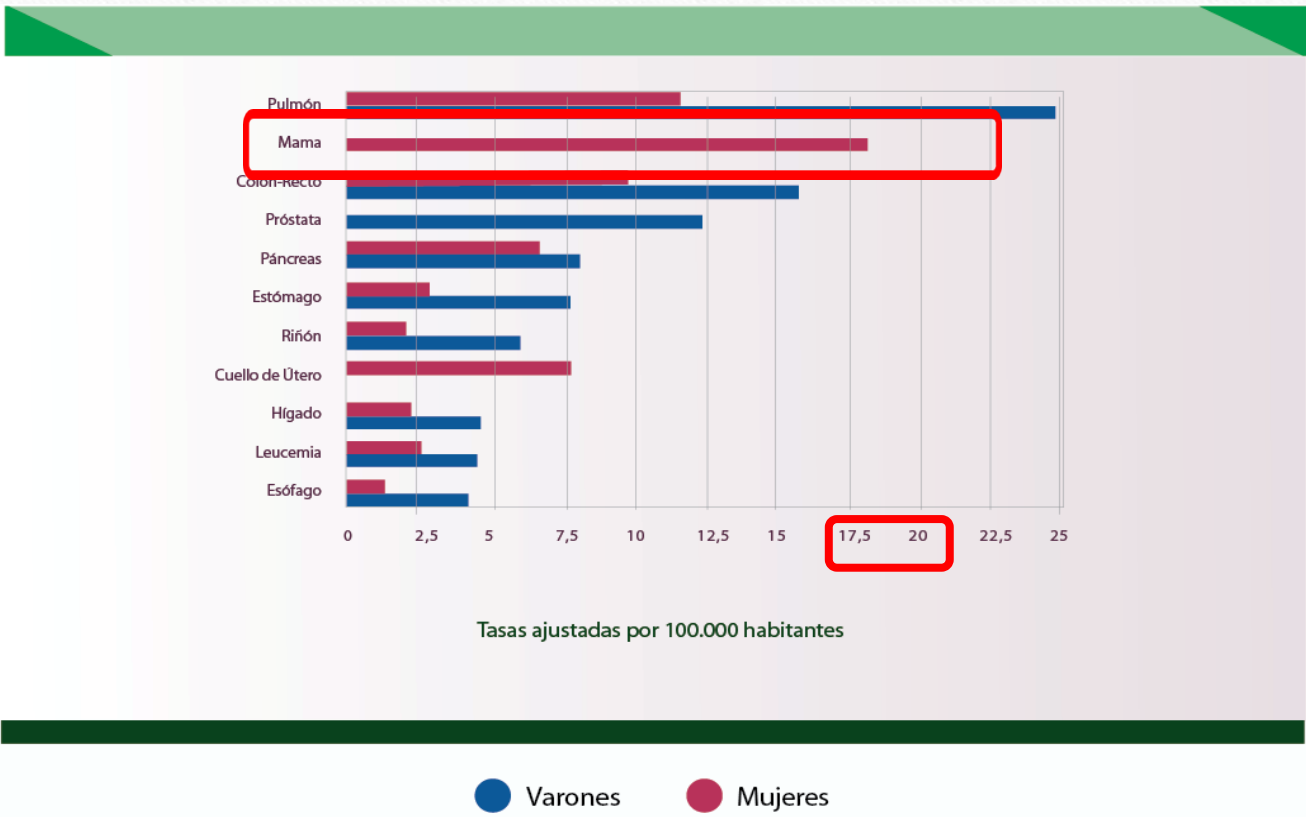
Departamento de Patología

Hospital Córdoba. Área de Inmunohistoquímica

**Distribución absoluta y relativa de casos incidentes de cáncer estimados por la IARC para Argentina en 2018 según localizaciones tumorales más frecuentes y sexo.**

SITIO TUMORAL	AMBOS SEXOS		VARONES		MUJERES	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Mama	21558	17,2	-	-	21538	32,6
Colon-recto	15692	12,6	8527	14,5	7165	10,8
Próstata	11600	9,3	11600	19,7	-	-
Pulmón	11595	9,3	7111	12,1	4484	6,8
Riñon	4889	3,9	3165	5,4	1724	2,6
Páncreas	4878	3,9	2302	3,9	2576	3,9
Cervix	4484	3,6	-	-	4484	6,8
Estómago	3980	3,2	2536	4,3	1444	2,2
Vejiga	3631	2,9	2789	4,7	842	1,3
Tiroides	3482	2,8	467	0,8	3015	4,6
Linfoma No-Hodgkin	3405	2,7	1938	3,3	1467	2,2
Encéfalo y otros SNC	3001	2,4	1587	2,7	1414	2,1
Leucemias	2934	2,3	1569	2,7	1365	2,1
Cuerpo de útero	2412	1,9	-	-	2412	3,6
Higado	2343	1,9	1364	2,3	979	1,5
Ovario	2330	1,9	-	-	2330	3,5
Esófago	2299	1,8	1505	2,6	794	1,2
Otros	12224	9,8	8103	13,8	4121	6,2
Total	125014	100,0	58883	100,0	66131	100,0

# Mortalidad por cáncer para las principales localizaciones topográficas en varones y mujeres estimada por la IARC para Argentina en 2018. Tasas ajustadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes.

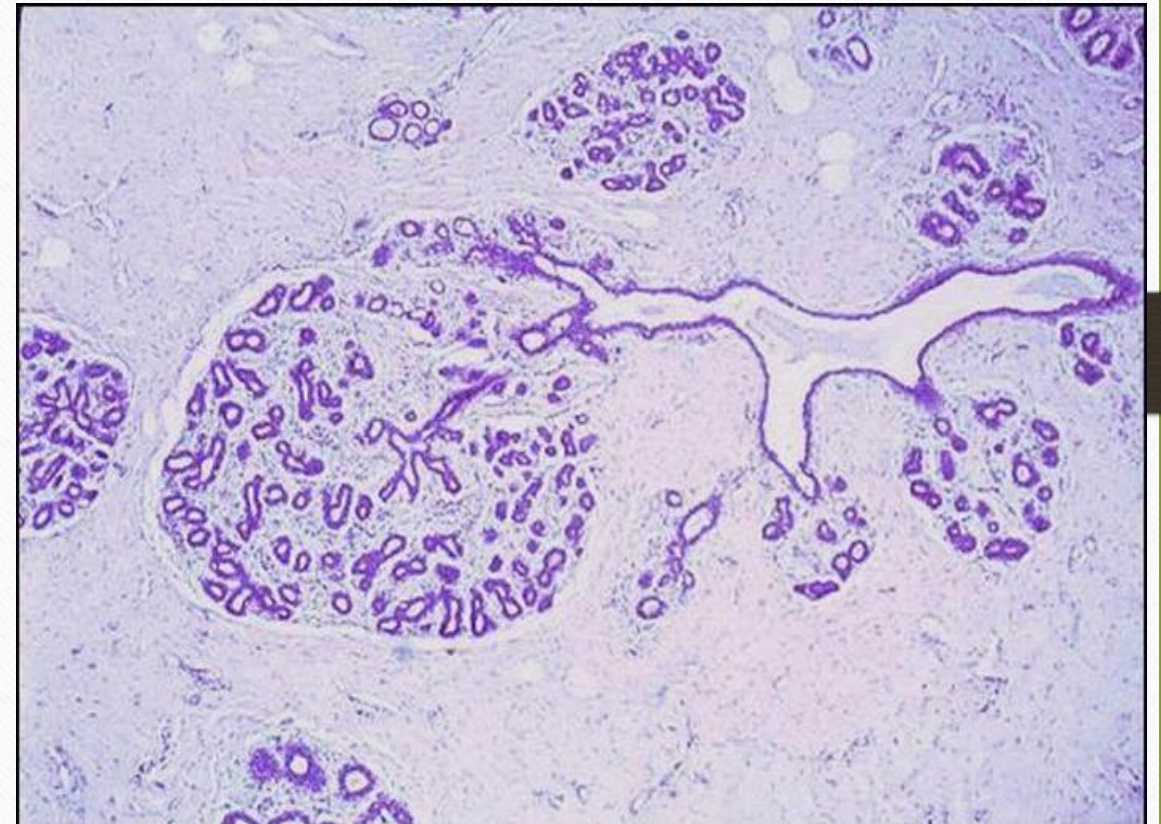
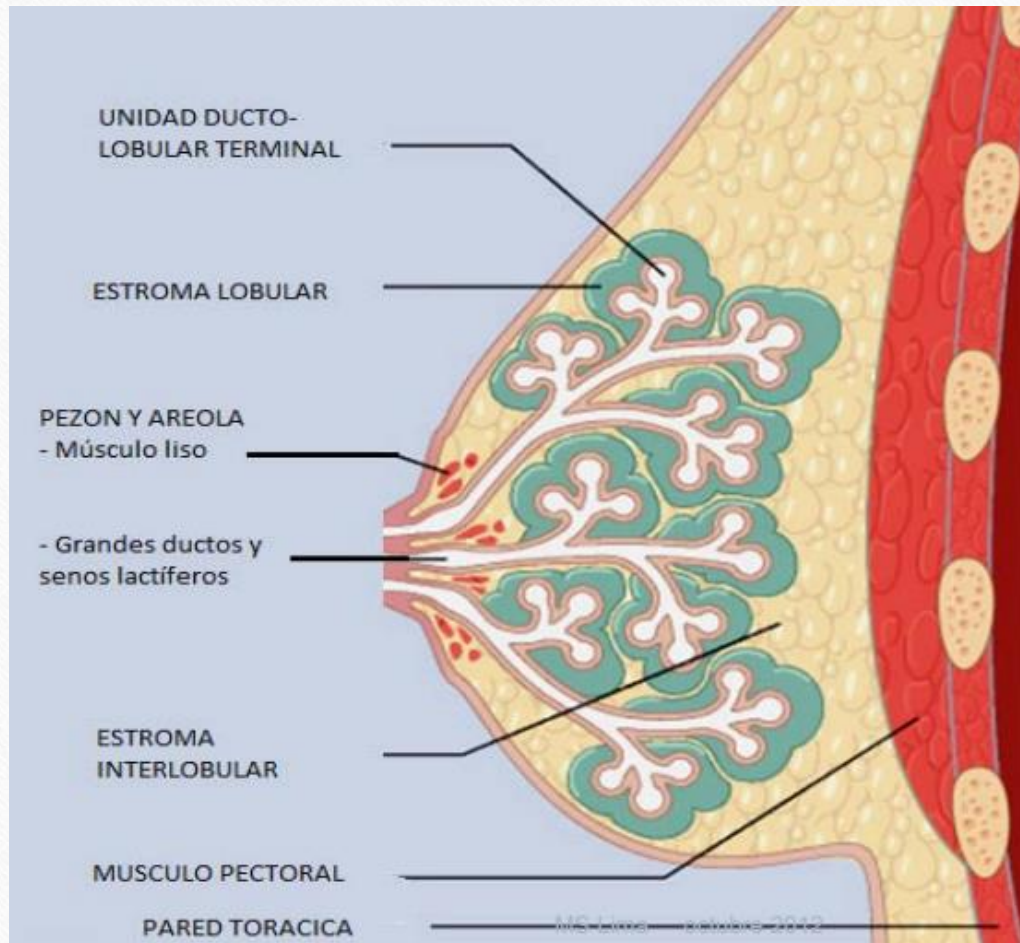


Fuente: Elaborado por SIVER/INC en base a los datos de Cancer Today. Argentina, 2018.

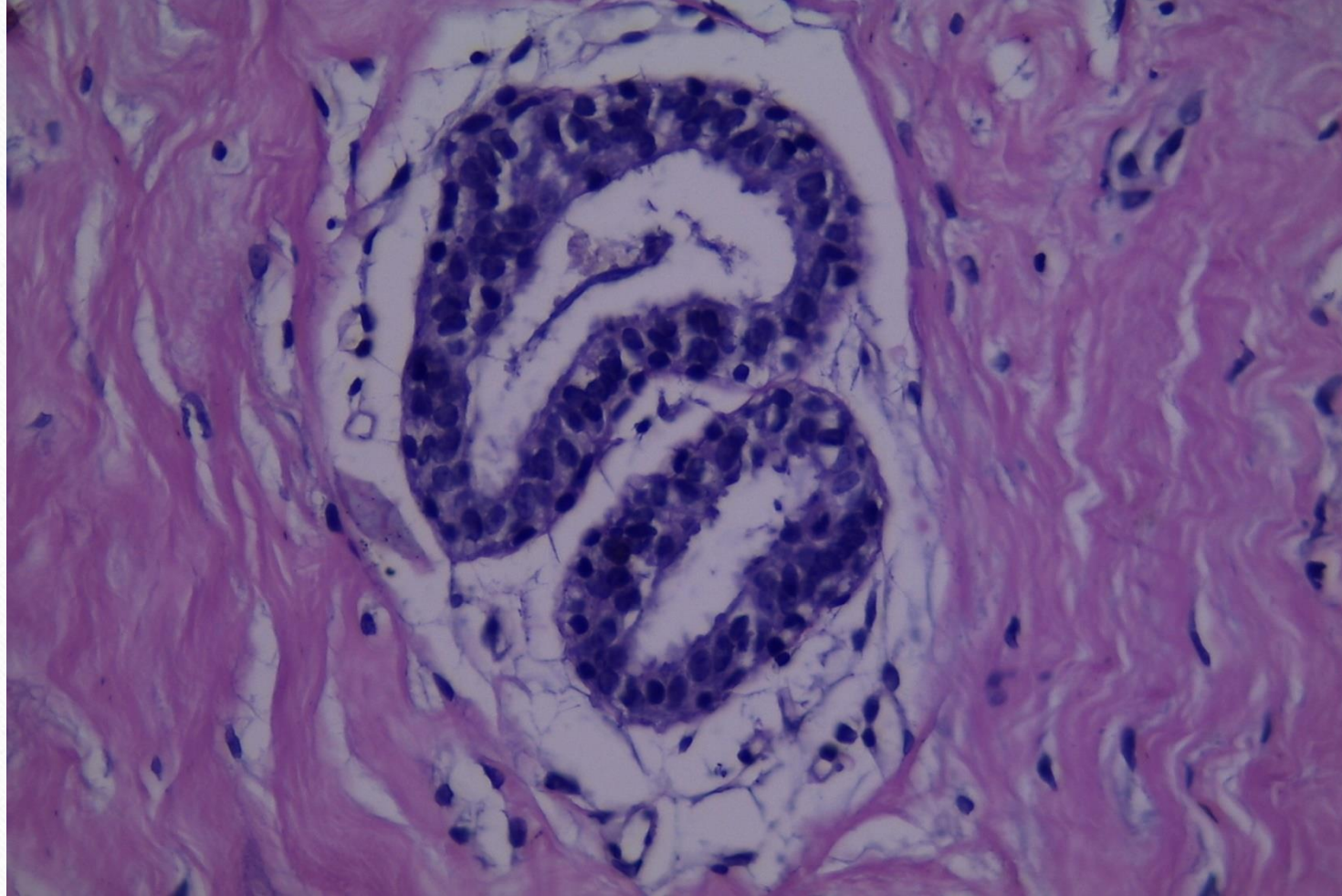
# Cáncer de mama

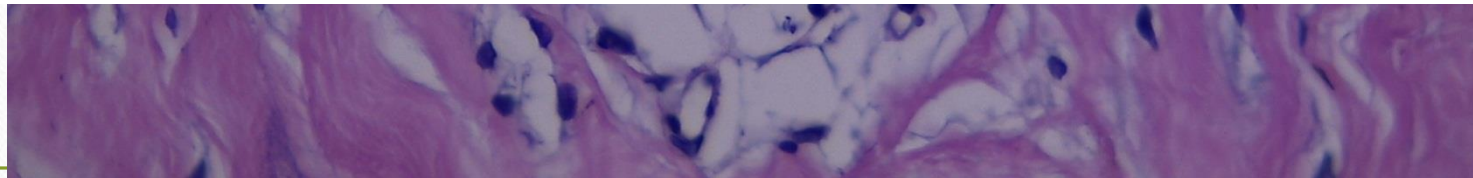
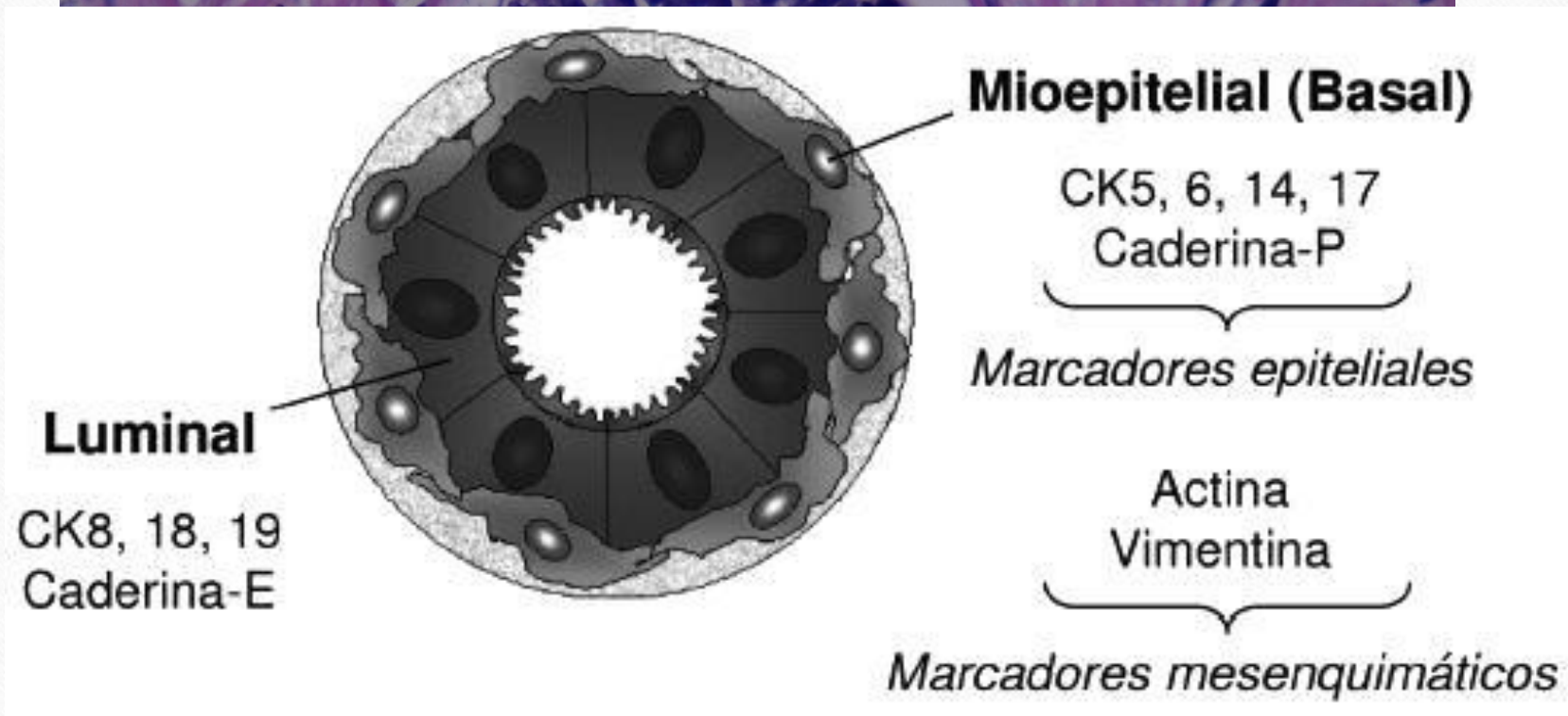
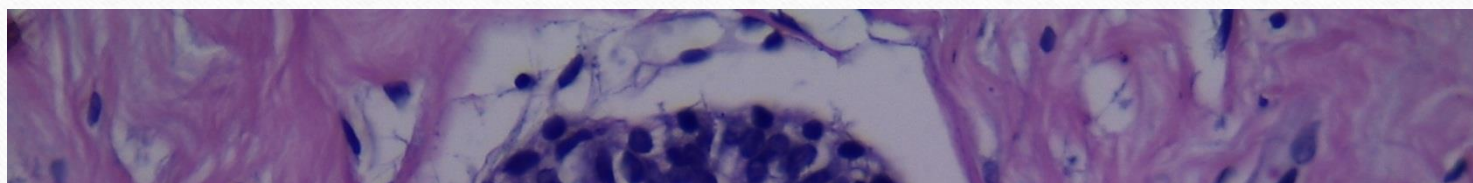
- Constituye un heterogéneo grupo de tumores con diferencias patológicas , moleculares, comportamiento y respuesta al tratamiento distinto.
- Necesidad de individualizar cada paciente, para realizar terapias blanco.
- No todas las pacientes responden a las mismas terapias.
- No todas las pacientes evolucionan de la misma manera

# Histología Normal



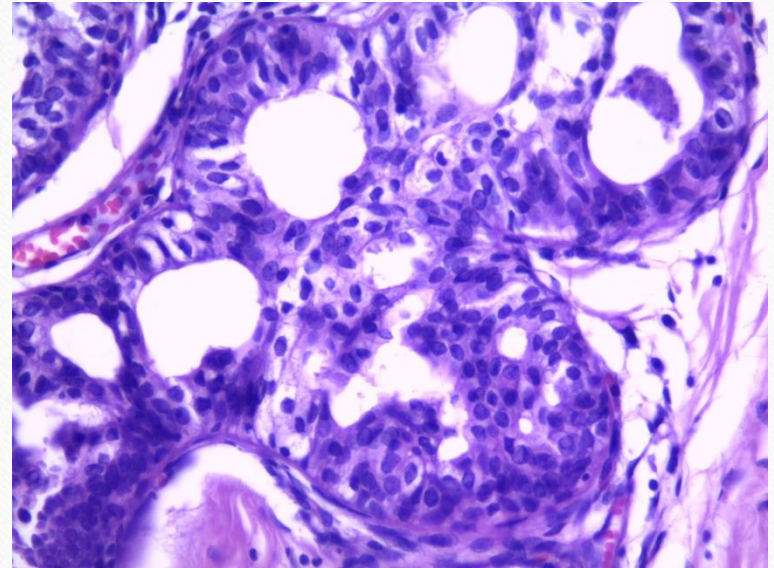
# Histología Normal





# LESIONES PROLIFERATIVAS Y PRECURSORAS

- Hiperplasia ductal usual
- Hiperplasia ductal atípica
- Carcinoma ductal in situ de bajo grado





# LESIONES PROLIFERATIVAS Y PRECURSORAS

- Hiperplasia ductal usual
- Hiperplasia ductal atípica
- Carcinoma ductal in situ de bajo grado



# LESIONES PROLIFERATIVAS Y PRECURSORAS

- Hiperplasia ductal usual
- Hiperplasia ductal atípica
- Carcinoma ductal in situ de bajo grado



Policlonal (células ductales y mioepiteliales)

# LESIONES PROLIFERATIVAS Y PRECURSORAS

- Hiperplasia ductal usual
- Hiperplasia ductal atípica
- Carcinoma ductal in situ de bajo grado



Policlonal (células ductales y mioepiteliales)



# LESIONES PROLIFERATIVAS Y PRECURSORAS

- Hiperplasia ductal usual
- Hiperplasia ductal atípica
- Carcinoma ductal in situ de bajo grado



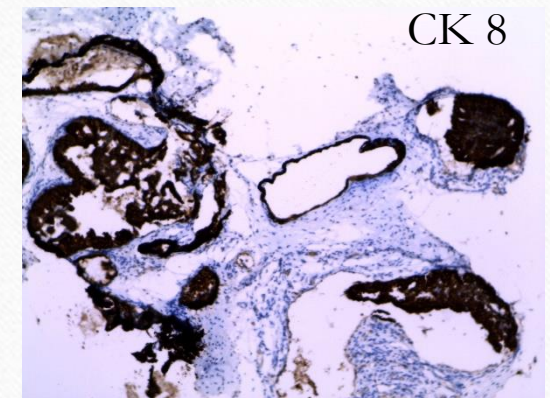
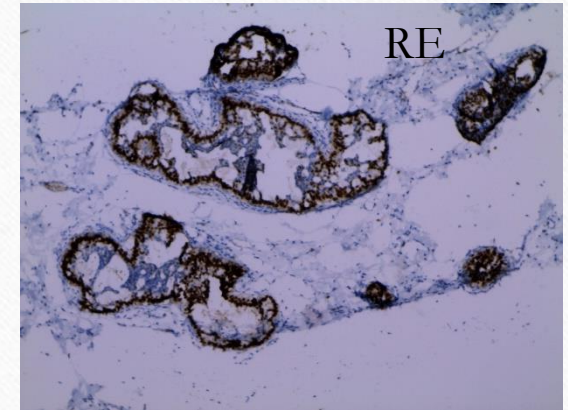
Policlonal (células ductales y mioepiteliales)



monoclonal

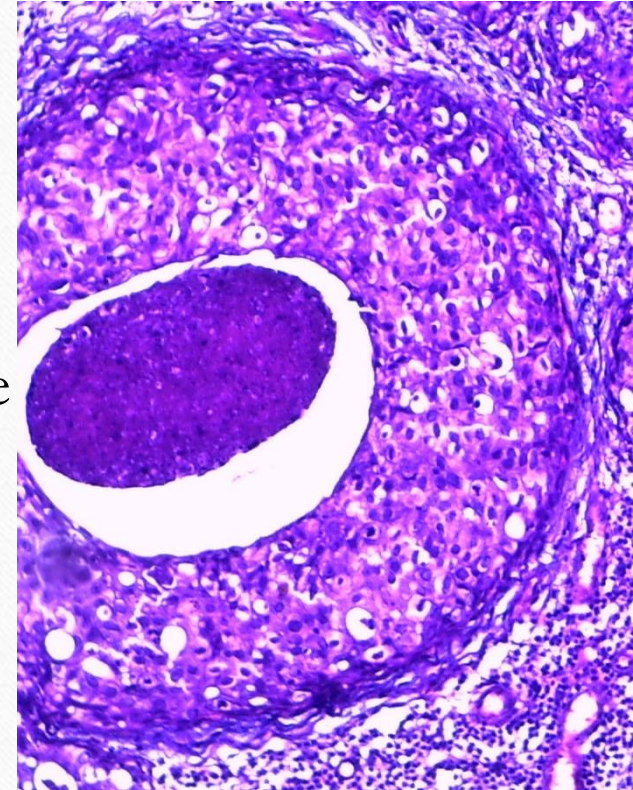
# LESIONES PROLIFERATIVAS Y PRECURSORAS

- ER Y PR + con patrón en mosaico: policlonal
- ER y PR + difuso: monoclonal
- HDA + CK DE BAJO PESO: CK 8/18, 19
- HDA – CK DE ALTO PESO: CK 5/6, 14, 17, 34BE12
- HDU: CEL. EPITELIALES HETEROGENEAS CON EXPRESION DE CK DE ALTO Y BAJO PESO



## Carcinoma Ductal in Situ

- Proliferación de células neoplásicas con atipia confinada al sistema ducto-lobulillar.
- Clasificación y grado
  - bajo
  - intermedio
  - alto
- Importante determinar en el informe patológico, tipo de in situ, presencia de necrosis, patrón arquitectural, tamaño/extensión, microcalcificaciones, estado de márgenes quirúrgicos.
- Tienen correlación con recidiva local, con enfermedad residual y tratamiento.



Format: Abstract

Send to

Lancet. 1995 May 6;345(8958):1154-7.

## Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ.

Silverstein MJ<sup>1</sup>, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ.

### Author information

### Abstract

We present a new prognostic classification designated the **Van Nuys classification for ductal carcinoma-in-situ (DCIS)**. The classification combines high nuclear grade and comedo-type necrosis to predict clinical recurrence. Three groups of DCIS patients were defined by the presence or absence of high nuclear grade and comedo-type necrosis:

1--low-grade DCIS with or without comedo-type necrosis, 2--high-grade DCIS with or without comedo-type necrosis, 3--high-grade DCIS with or without comedo-type necrosis. In a retrospective analysis of 80 patients after breast-conservation surgery 3.8% (3/80) in group 1, 11.1% (12/80) in group 2, and 85.1% (65/80) in group 3. Actuarial disease-free survivals were 93%, 84%, and 61%, respectively. The classification defines three easily recognisable groups, each of which has a different likelihood

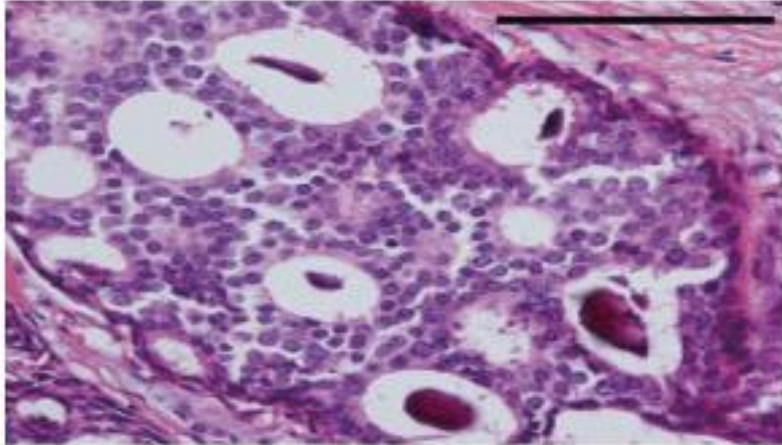
Feature	Score 1	Score 2	Score 3
Size (mm)	≤15	16–40	>40
Margins (mm)	≥10	1–9	<1
Grade and necrosis	Low or intermediate without necrosis	Low or intermediate with necrosis	High grade with/without necrosis
Age (years)	>60	40–60	<40
	Low score (4–6)	Intermediate (7–9)	High (10–12)
% patients	32.6%	56.7%	10.8%
Treatment recommendation	Wide-local excision (WLE)	WLE + radiotherapy (RT)	Mastectomy
10 year recurrence-free survival <sup>a</sup>	97%	73%	34%
10 year breast cancer-specific survival	100%	98%	98%

<sup>a</sup>After WLE ± RT, mastectomy excluded (40).

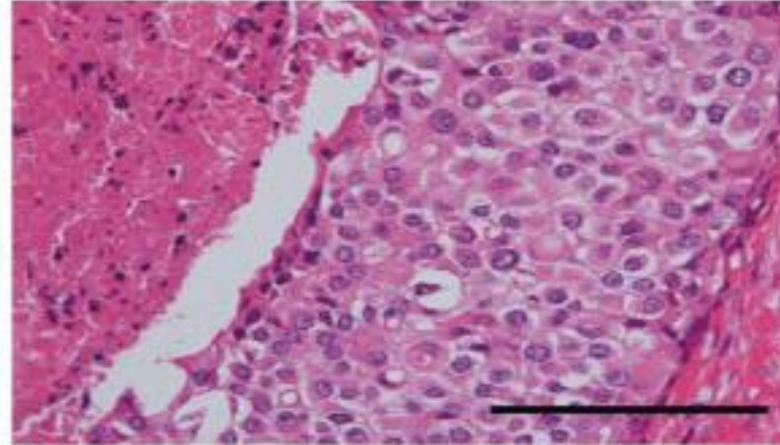
PMID: 7723550

[Indexed for MEDLINE]

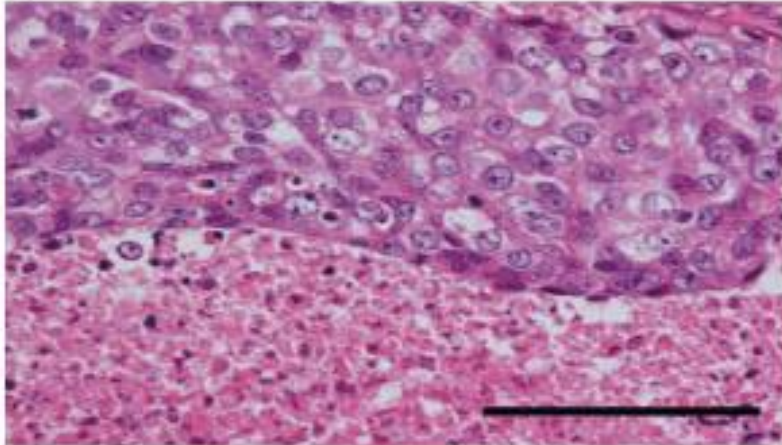
# Van Nuys Score



a.



b.



c.

## Consenso para definir Grado Nuclear en CDIS

a-Van Nuys 1 (A GN bajo, Arquitectura Cribiforme y calcificación), GRUPO 1: Tto: **Escisión local**

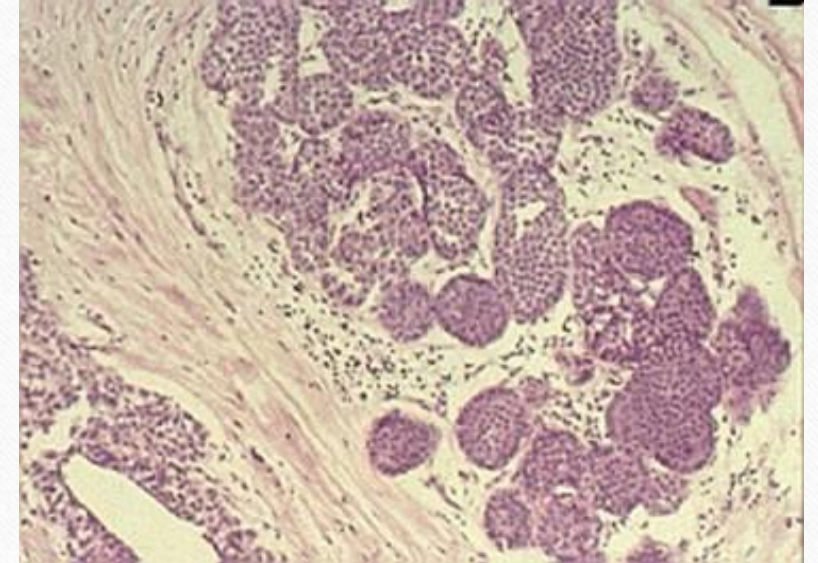
b- Van Nuys 2 (B GN intermedio y necrosis central), GRUPO 2: Tto: **Escisión local + Rt**

c- Van Nuys 3 (C GN pobremente diferenciados, necrosis central y calcificaciones). GRUPO 3: Tto: **Mastectomía Radical / Rt.**



# Carcinoma Lobulillar in situ

- Lesión epitelial atípica originada en la parte terminal de la unidad ducto-lobulillar.
- Más de la mitad del acino distendido y relleno por células pequeñas no cohesivas.
- Núcleos uniformes, generalmente GN bajo.
- Variante pleomórfica
- Ausencia de e-caderina



# CARCINOMA INVASOR más de 18 VARIANTES

## CARCINOMA INVASOR NO ESPECIFICO

- 60%
- Distintos grados de diferenciación

## TIPOS ESPECIALES



Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast, Fourth ed. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2012.

# Carcinoma Invasor de Tipo No Especifico

## -Sinónimos

- Carcinoma ductal infiltrante
- Carcinoma invasor NOS

-Arquitectura variable : cordones, grupos ó nidos, trabéculas, glándulas o estructuras tubulares.

-Características citológicas

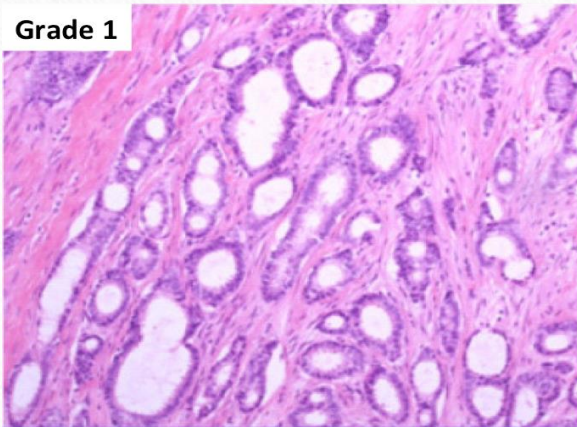
-Grado nuclear variable

-Mitosis de escasas a numerosas

-Variantes: pleomórfico, osteoclast-like, coriocarcinomatoso, con características melanocíticas

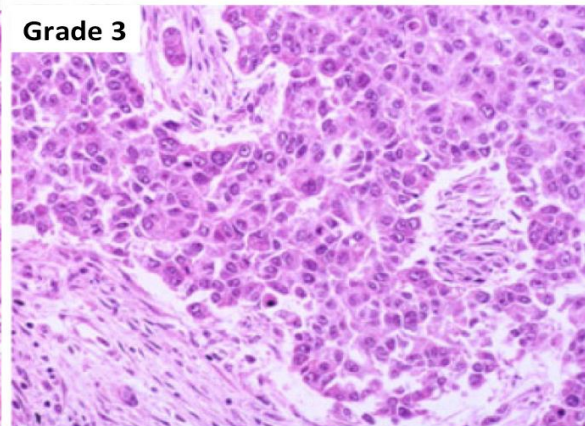
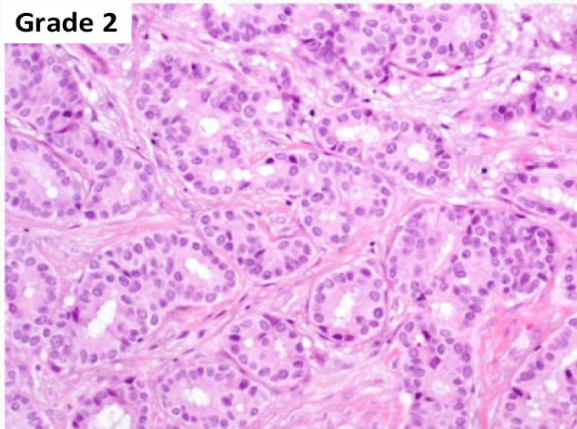
- 60-70%

# Grado Histológico Combinado de Nottingham (modified Bloom–Richardson–Elston grading system)



**Nottingham Breast Cancer Grade**

Total Feature Score	Tumor Grade	Appearance of Cells
3-5	Grade 1 Tumor	Well-differentiated (appear normal, growing slowly, not aggressive)
6-7	Grade 2 Tumor	Moderately-differentiated (semi-normal, growing moderately fast)
8-9	Grade 3 Tumor	Poorly-differentiated (abnormal, growing quickly, aggressive)



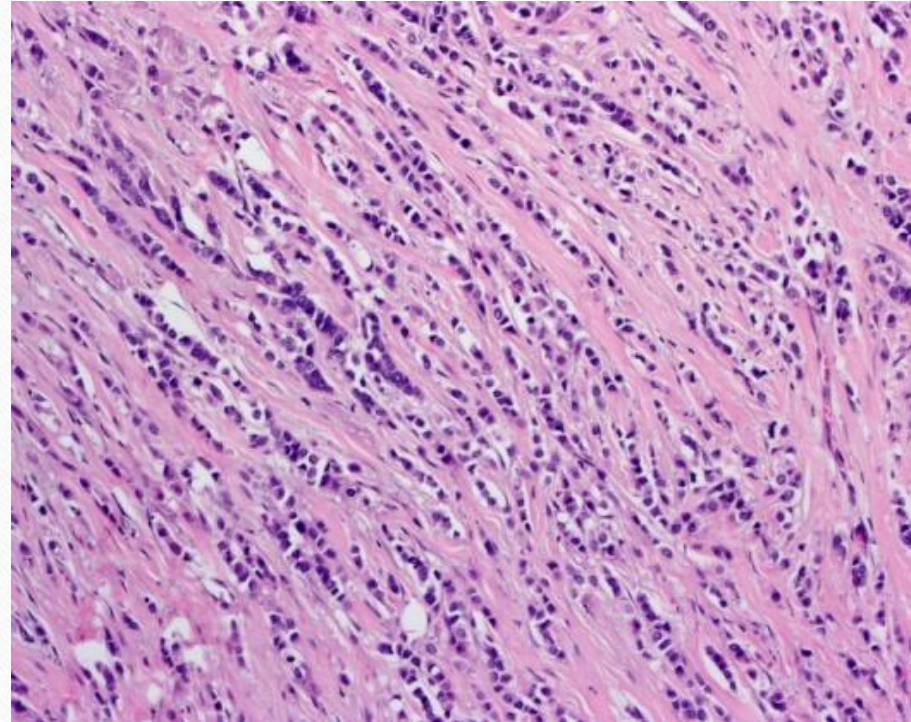
	1	2	3
<b>Tubos</b>	<b>&gt; 75%</b>	<b>10-75%</b>	<b>&lt; 10%</b>
<b>Mitosis</b>	<b>0-5</b>	<b>6-10</b>	<b>&gt; 11</b>
<b>Grado Nuclea r</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

# Tipos específicos

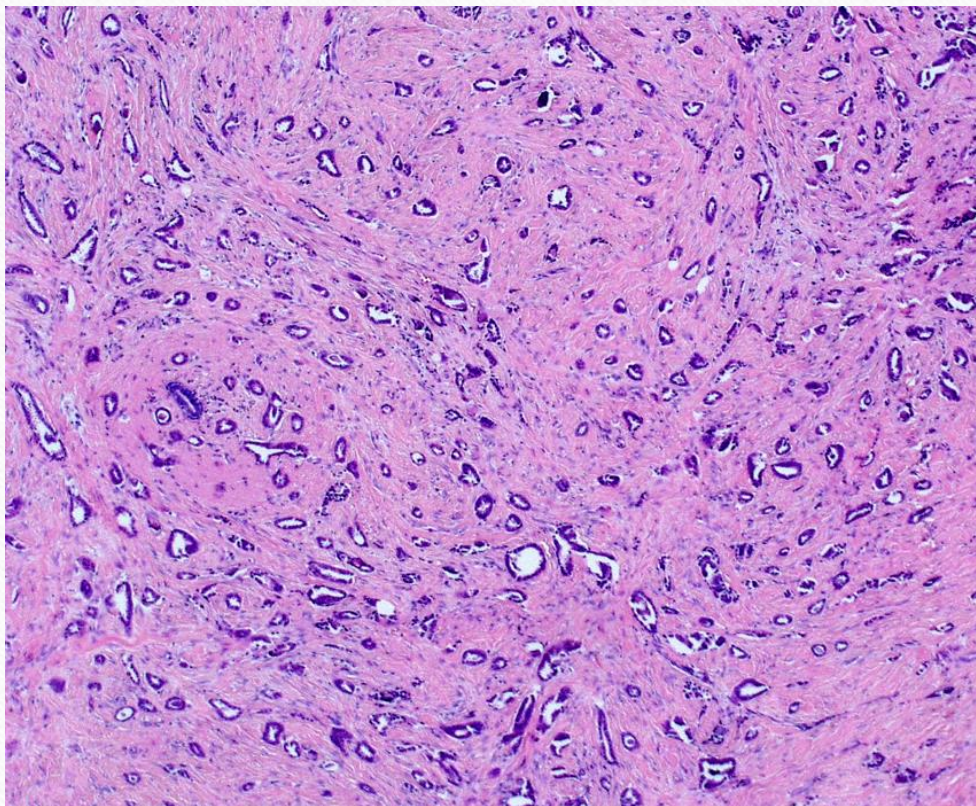
- Carcinoma lobulillar invasor
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme
- Carcinoma con características medulares
- Carcinoma metaplásico
- Carcinoma con diferenciación apocrina
- Tumores tipo glándula salival/anexos cutáneos
- Carcinoma adenoideo quístico
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma polimorfo
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello
- Carcinoma con características neuroendocrinas
- Carcinoma papilar invasor
- Carcinoma micropapilar
- Tipos y variantes raros

## Carcinoma Lobulillar invasor

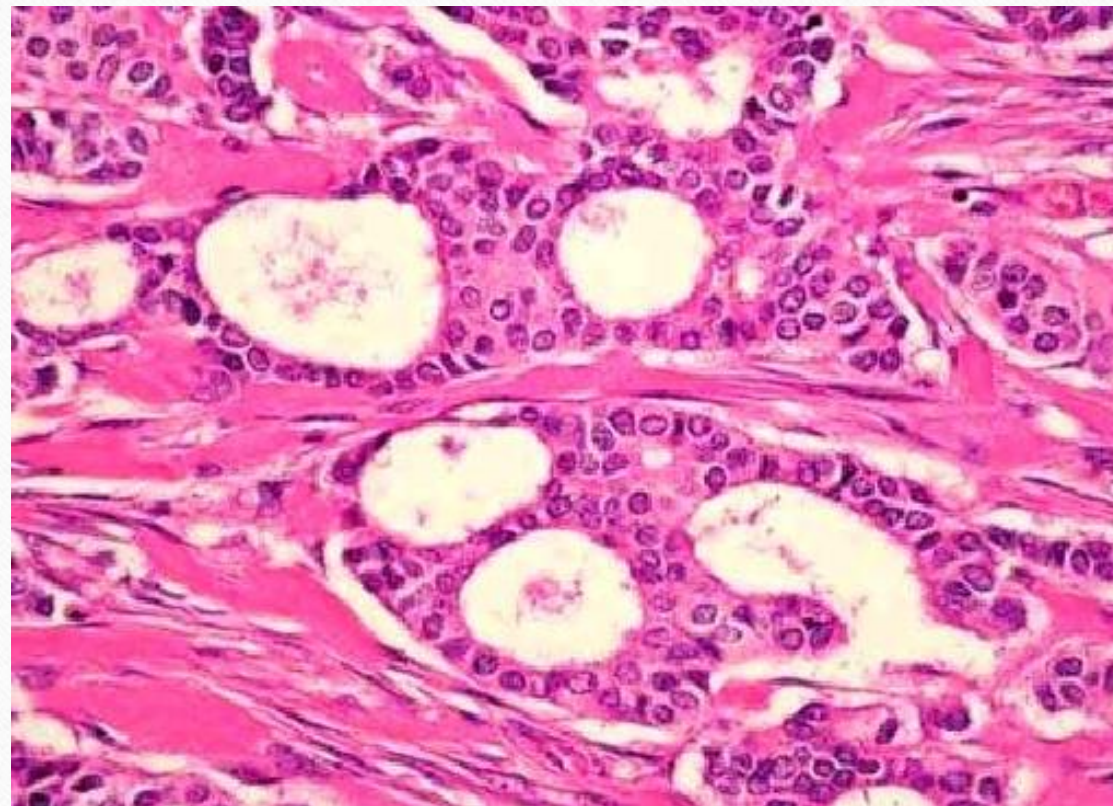
- Células no cohesivas , dispersas en patrón lineal, estroma fibroso, escaso pleomorfismo. (tipo clásico)
- 10 %
- Subtipos, clásico, solido, alveolar , pleomórfico, tubuloalveolar, mixto.



# Tipos específicos

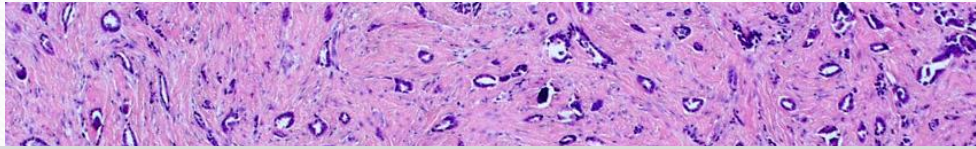


Tubular

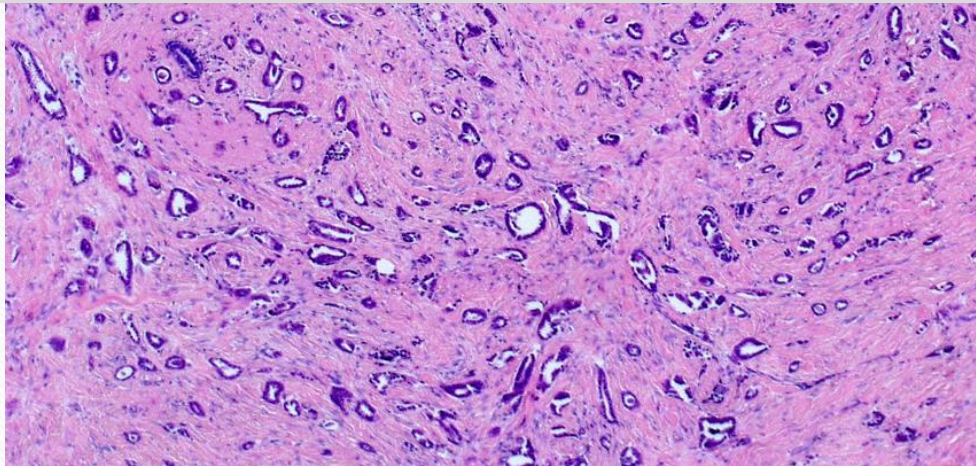


Cribriforme

# Tipos específicos



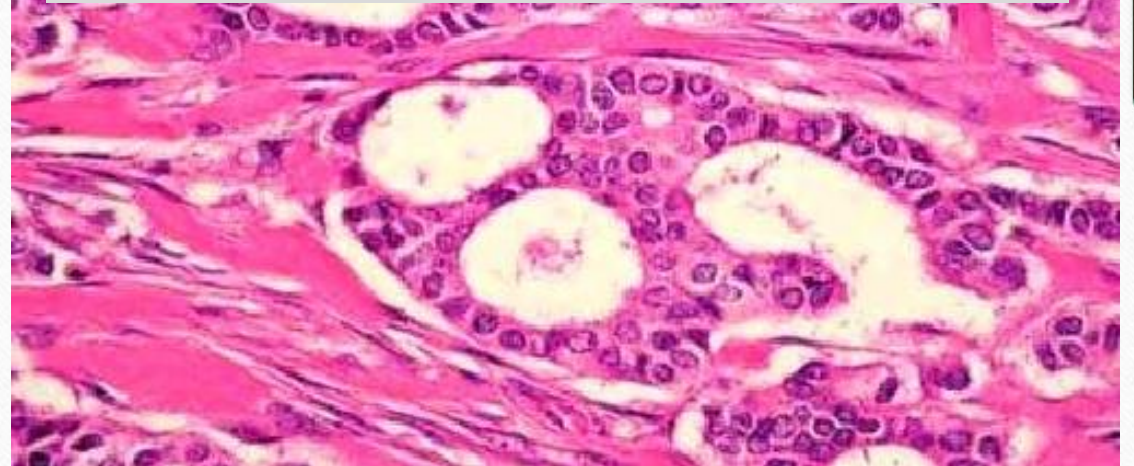
Buen pronóstico, masas pequeñas, puros solo 2%. GN bajo a intermedio. Células mioepiteliales ausentes, estroma desmoplásico



Tubular



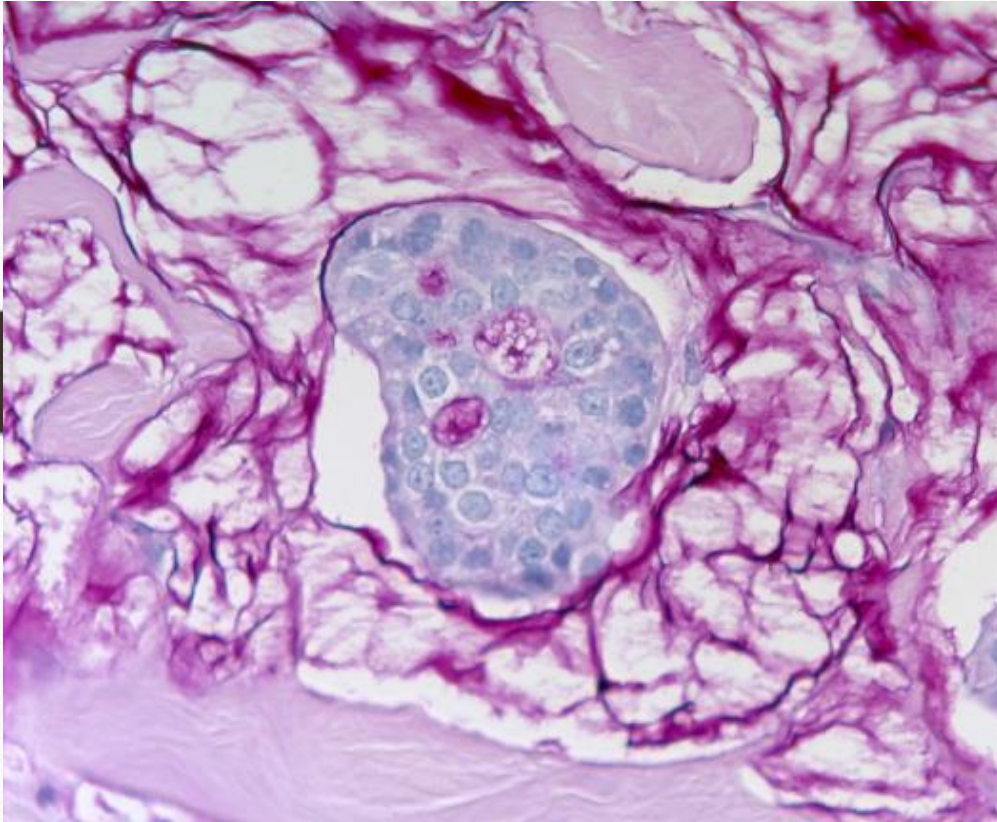
Excelente pronóstico, forma estrellada con microcalcificaciones. RE + en el 90%. Diferenciar de ca in situ



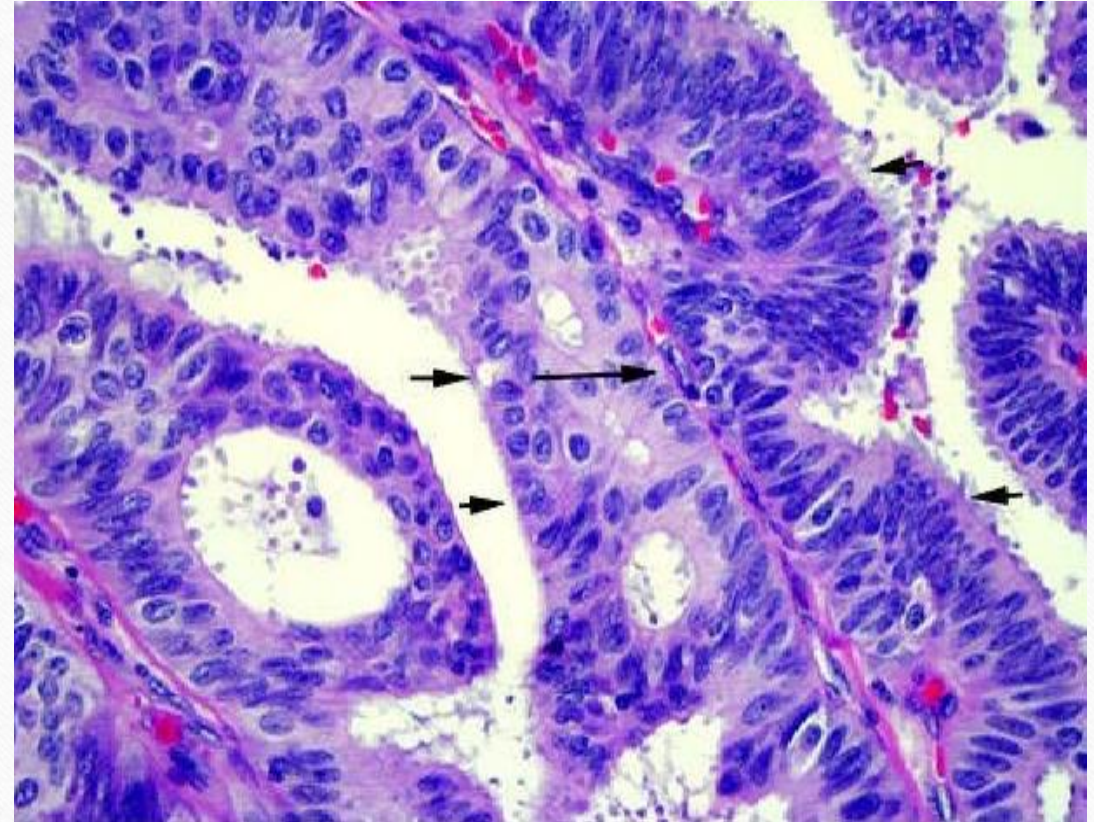
Cribiforme



# Tipos específicos

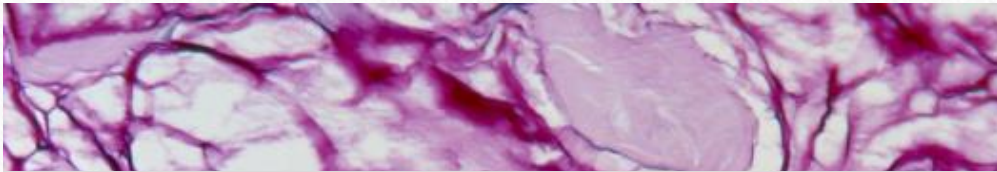


Mucinoso

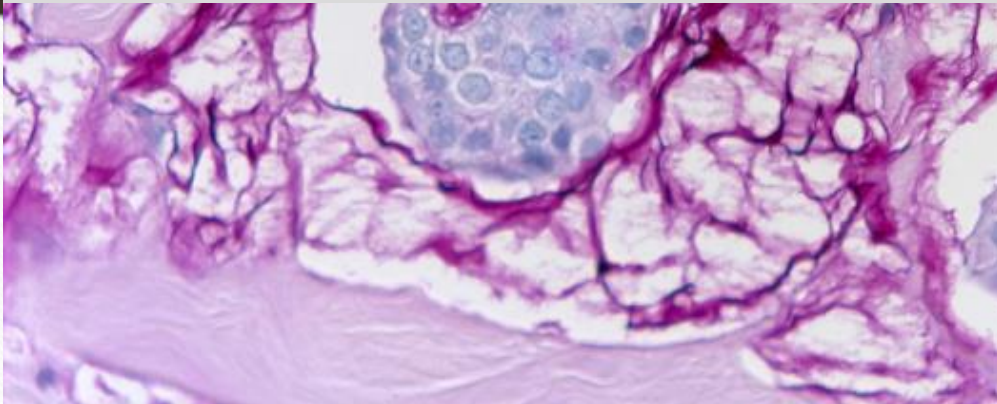


Papilar

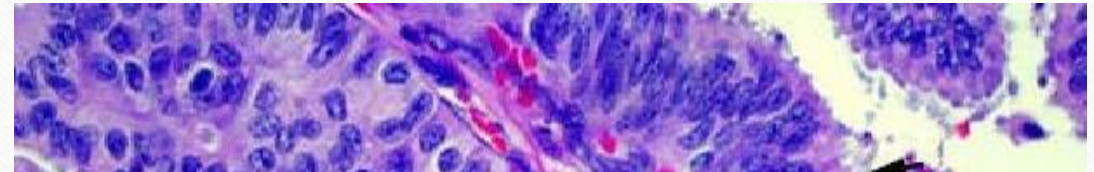
# Tipos específicos



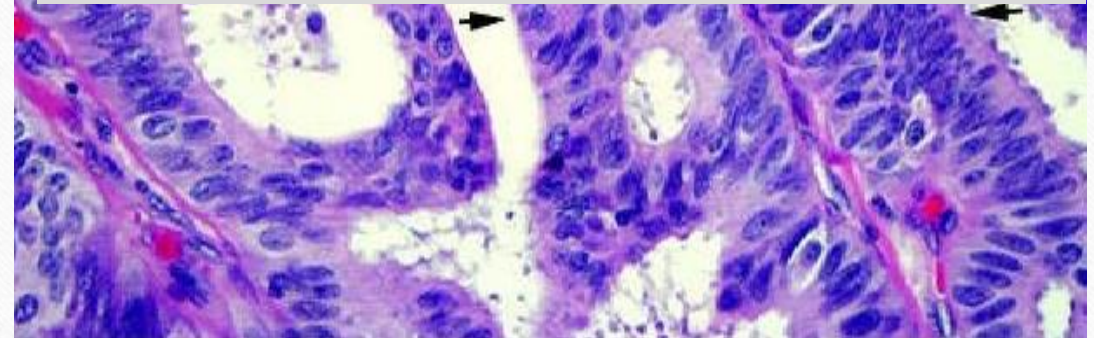
Frecuencia baja 2%. Buen pronóstico, simulan procesos benignos por mamografía, hipoeoicos en ECO. Macro masa gelatinosa. GN bajo RE +, Her 2-



Mucinoso

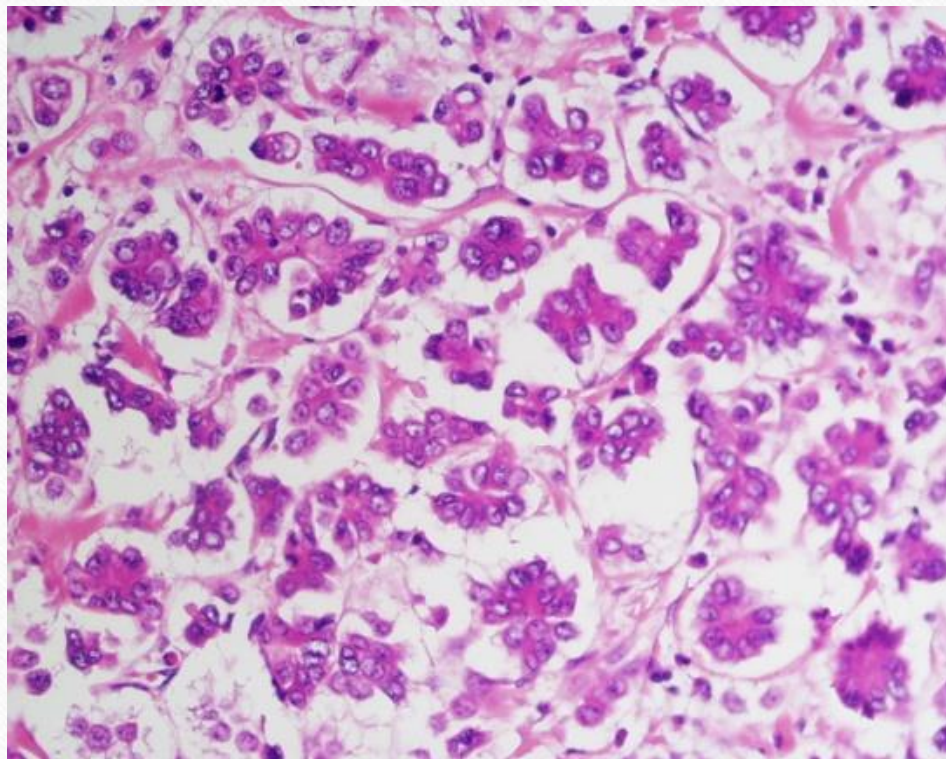


Adenocarcinoma invasor con patrón predominante papilar (mas del 90%). Diferentes del carcinoma intraquístico. Diagnostico diferencial con metástasis de carcinomas papilares

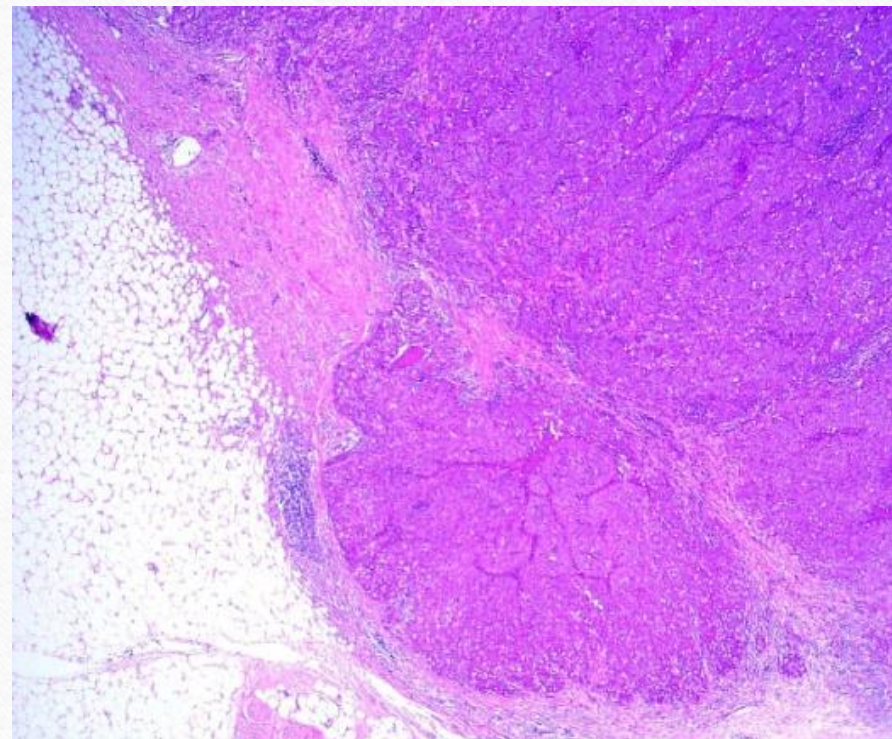


Papilar

# Tipos específicos

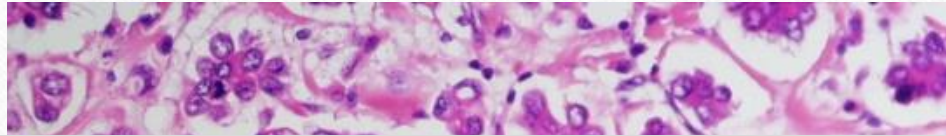


Micropapilar

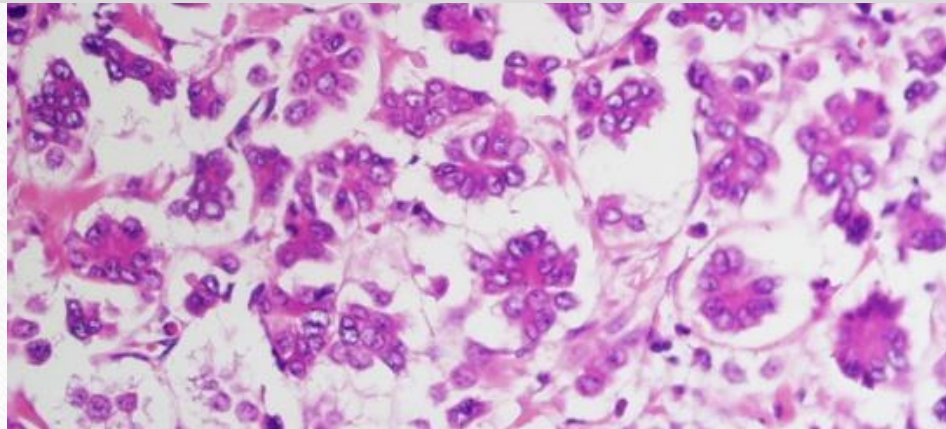


Con características medulares

# Tipos específicos



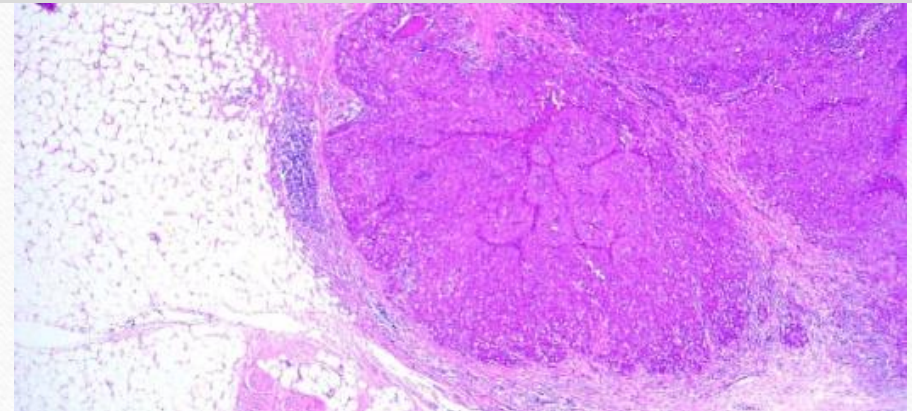
**Puro 0.2-2%. Áreas en NOS 7.5%. RE+**  
**Masa palpable, márgenes imprecisos y microcalcificaciones.**



Micropapilar

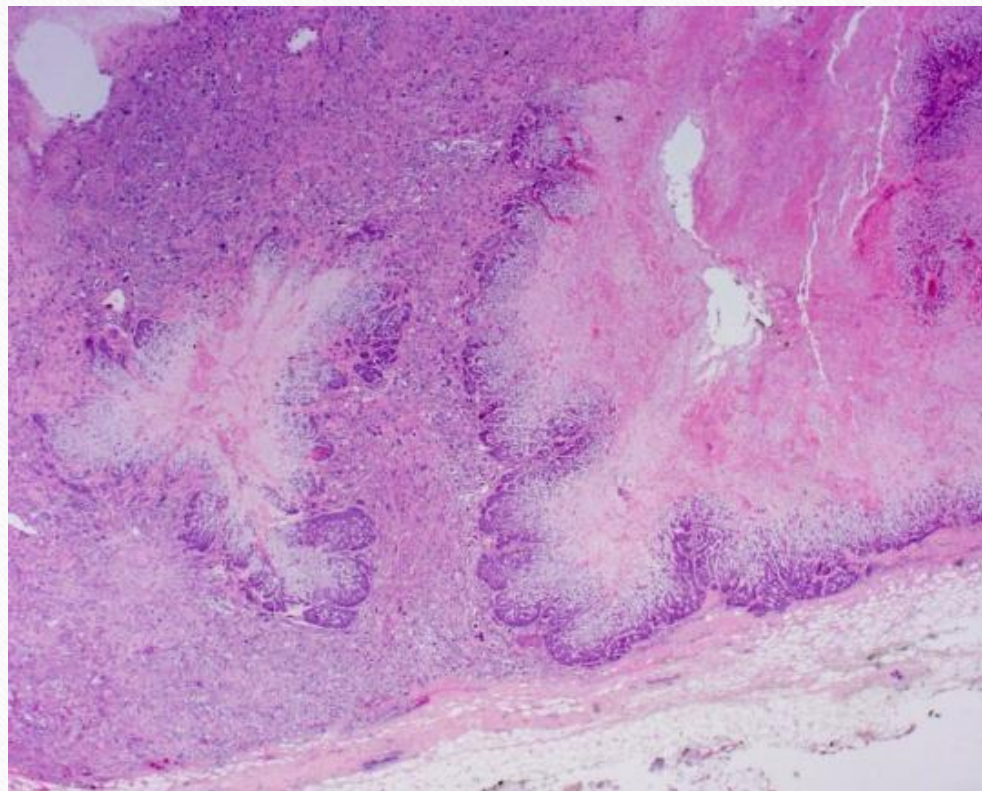


**Menos del 2%. 40-50 años. Característicamente**  
**bordes pujantes y bien circunscriptos. Patrón**  
**sincitial de mas del 75%**



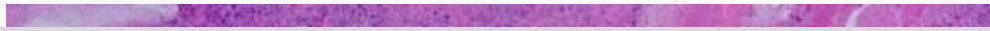
Con características medulares

# Tipos específicos

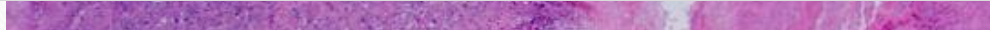


Carcinoma metaplásico


# Tipos específicos



**Grupo de neoplasias con diferenciación escamosa y/o mesenquimal.**




**Adenoescamoso, arcinoma escamoso, ca de células fusadas, diferenciación mesenquimal (condroide-osea)**



**90% RE-,RP-, Her 2-, CK alto peso 5/6.  
P63 + buen marcador.  
Diferenciar de Phyllodes CD34, Bcl2**



**Mal Pronóstico. Mts pulmón, cerebro**



Carcinoma metaplásico

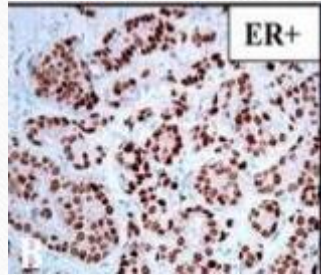
# Inmunohistoquímica

- Receptores hormonales
  - Receptores de estrógeno
  - Receptores de progesterona
- HER-2 (ERBB2)
  - Gen Her-2
  - Receptor del factor de crecimiento de membrana celular.
- Factores pronóstico-predictivos
- Ki 67

# Inmunohistoquímica

## - Receptores hormonales

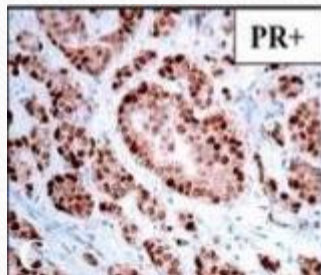
### - Receptores de estrógeno



65-75% de los Carcinoma de mama.  
Proteína nuclear.

ASCO/CAP 1% de tinción nuclear de cualquier intensidad

### - Receptores de progesterona



55-60% dependiente de RE.

Perdida sugiere comportamiento agresivo y menor rta a terapia hormonal.

ASCO/CAP 1% de tinción nuclear de cualquier intensidad



# Receptores hormonales

## **FALSOS NEGATIVOS (MAS FRECUENTES)**

POR DEFICIT EN LA FIJACIÓN

HETEROGENEIDAD DEL TUMOR

ERRORES INTERPRETATIVOS

## **FALSOS POSITIVOS (MENOS FRECUENTES)**

CÉLULAS NORMALES ATRAPADAS

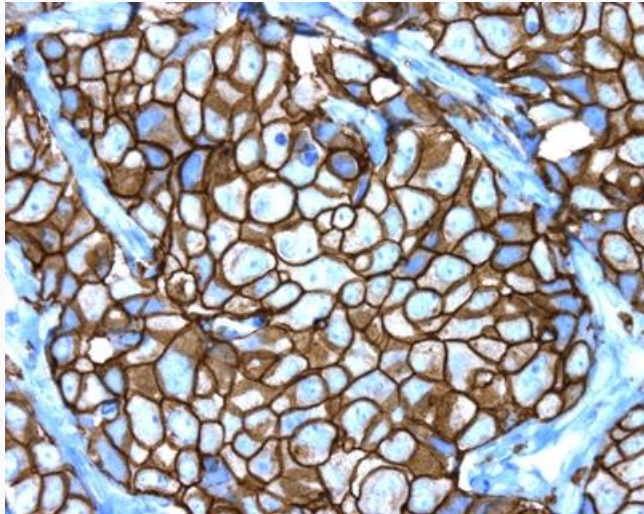
POSITIVIDAD CITOPLOASMÁTICA

ERRORES DE TRANSCRIPCIÓN

## HER 2 NEU

Proteína de membrana codificada por el proto oncogén ERBB2, localizado en el cromosoma 17. relacionado con la proliferación celular.

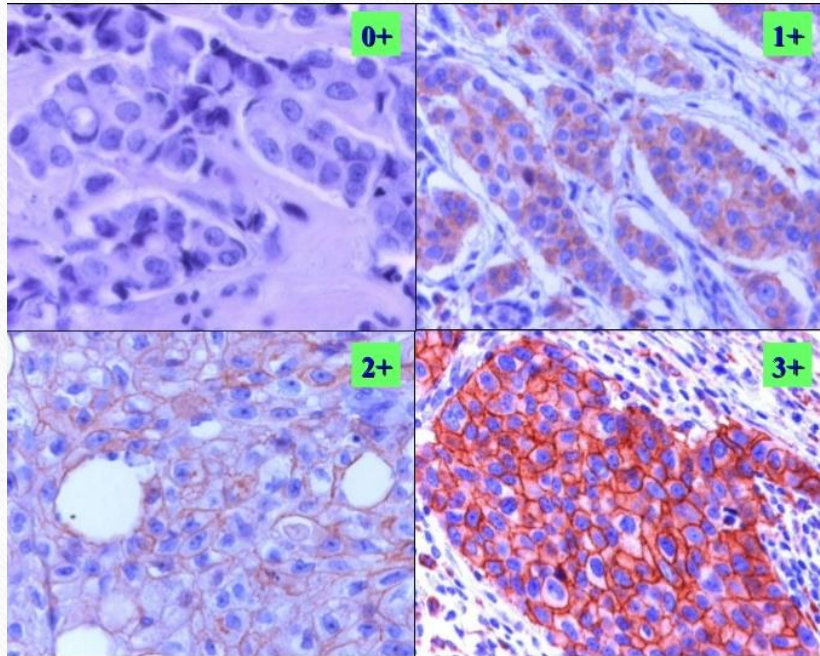
Se encuentra sobrexpresado en el 10 a 25% de los cánceres invasores de mama.



ASCO/CAP positividad con al menos 10% de las células tumorales, con tinción de membrana fuerte completa.

# HER 2

## Estandarización para la interpretación



0	1	2	3
-10%	+10% Tinción débil parcial.	+10% Tinción débil o moderada completa	+10 % Tinción fuerte, completa , en cel. contiguas
<b>Negativo</b>	<b>Negativo</b>	<b>Equivoca</b>	<b>Positivo</b>

# HER 2 NEU

## FALSOS POSITIVOS

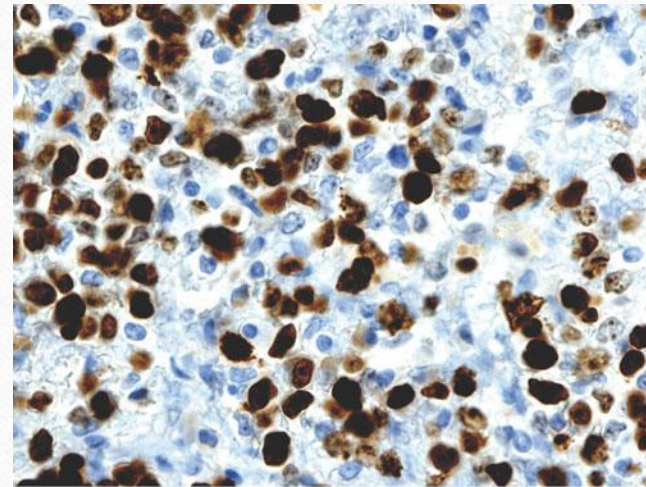
- SOBRETINCIÓN: EL TEJIDO NORMAL DEBE SER NEGATIVO SALVO EN LA METAPLASIA APOCRINA (1+, 2+)
- POSITIVIDAD CITOPLASMÁTICA
- SOBREINTERPRETACIÓN EN LA EXPRESIÓN MODERADA O EN LA EXPRESIÓN GRANULAR

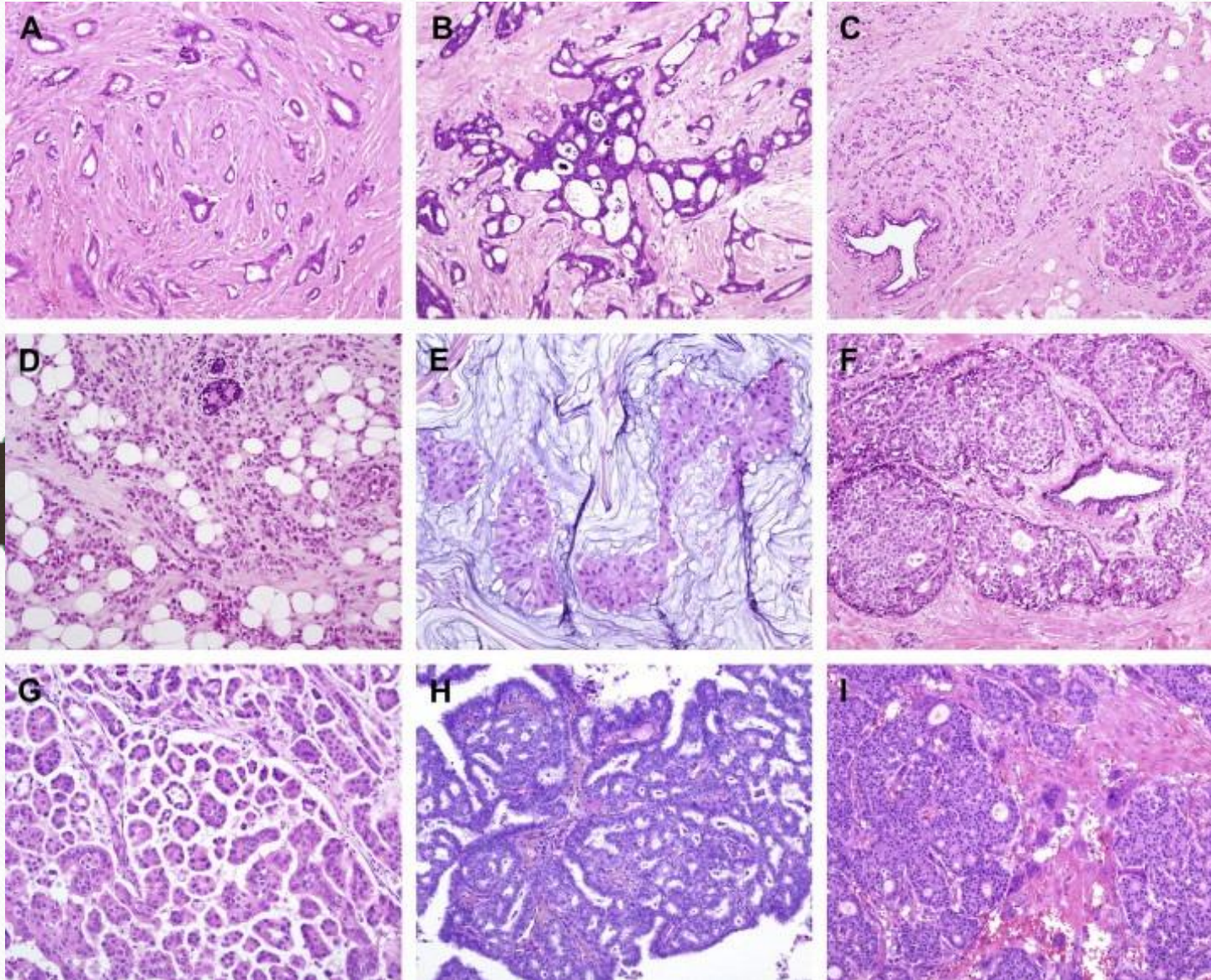
# Ki 67

## **Marcador de proliferación celular**

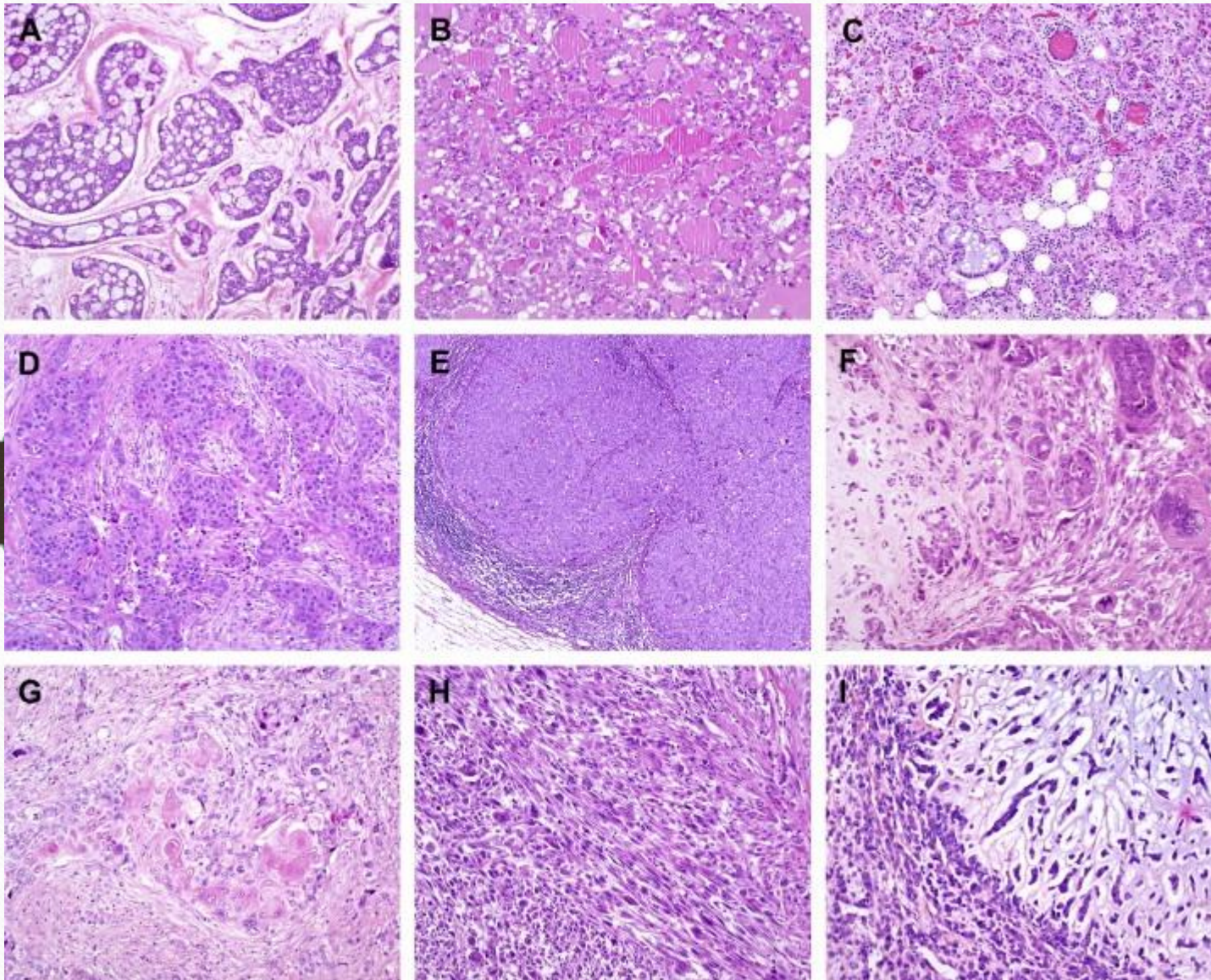
Proteína nuclear, codificada en cromosoma 10 , presente en todas las fases activas del ciclo celular.(G1,S,G2,mitosis), ausente en G0.

Tinción nuclear de cualquier intensidad. Punto de corte con variaciones.





**Histological special types of breast cancer preferentially oestrogen receptor positive.**  
 (A) Tubular carcinoma, (B) cribriform carcinoma, (C) classic invasive lobular carcinoma, (D) pleomorphic invasive lobular carcinoma, (E) mucinous carcinoma, (F) neuroendocrine carcinoma, (G) micropapillary carcinoma, (H) papillary carcinoma, (I) low grade invasive ductal carcinoma with osteoclast-like giant cells

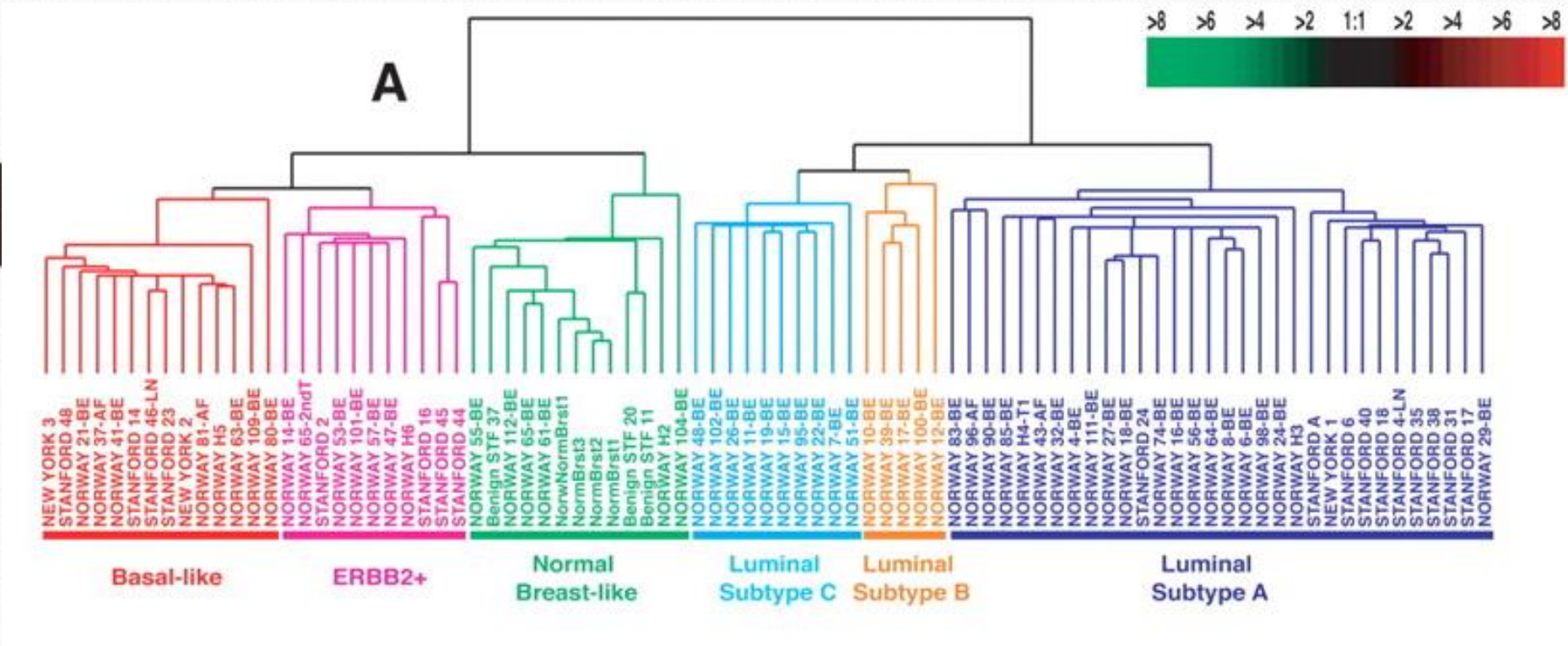


**Histological special types of breast cancer preferentially oestrogen receptor negative.**

(A) Adenoid cystic carcinoma, (B) secretory carcinoma, (C) acinic-cell carcinoma, (D) apocrine carcinoma, (E) medullary carcinoma, (F) metaplastic carcinoma with heterologous elements, (G) metaplastic carcinoma with squamous metaplasia, (H) metaplastic spindle cell carcinoma, (I) metaplastic matrix-producing carcinoma.

# Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications

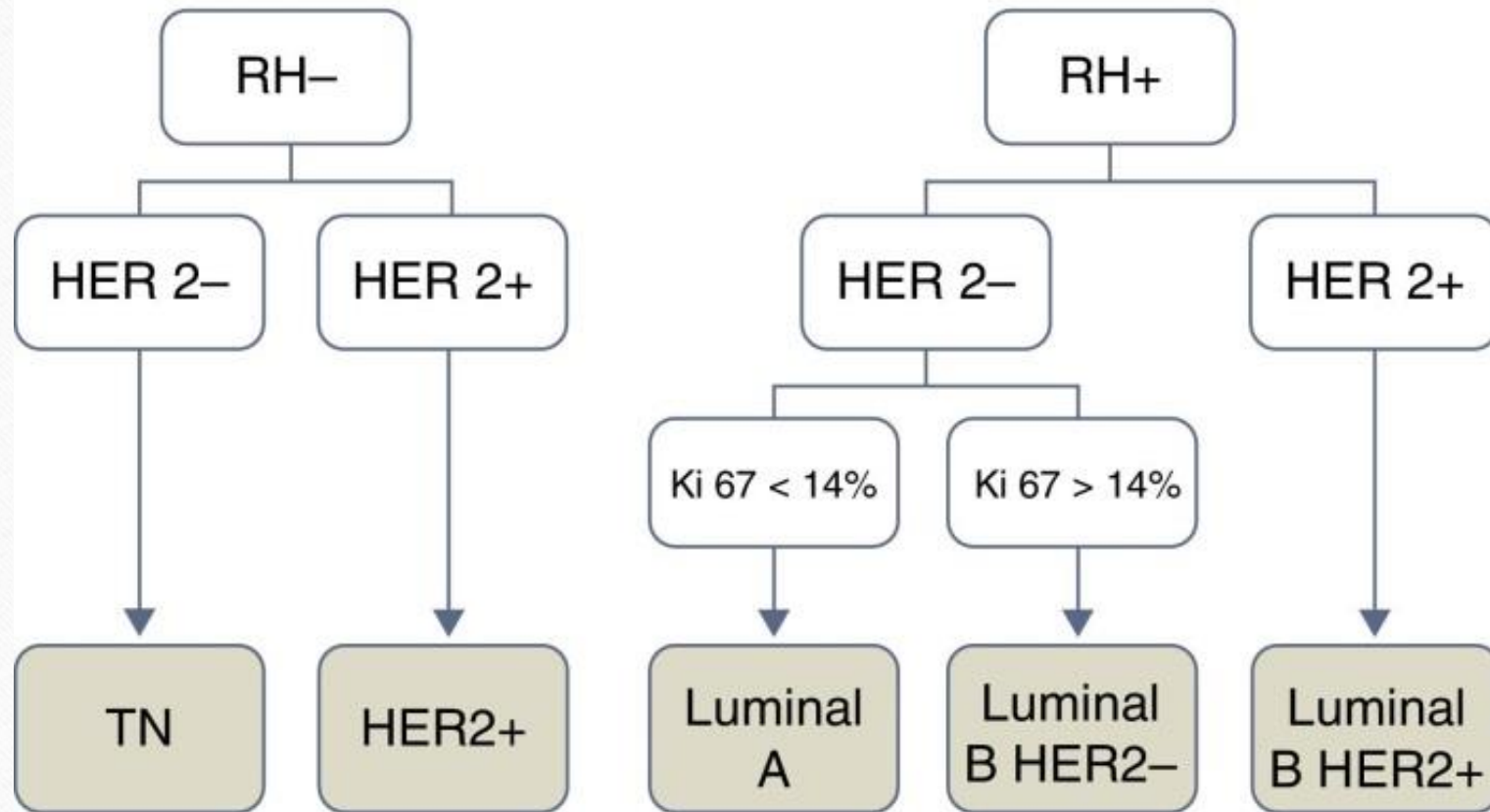
Therese Sørlie, Charles M. Perou, Robert Tibshirani, Turid Aas, Stephanie Geisler, Hilde Johnsen, Trevor Hastie, Michael B. Eisen, Matt van de Rijn, Stefanie S. Jeffrey, Thor Thorsen, Hanne Quist, John C. Matese, Patrick O. Brown, David Botstein, Per Eystein Lønning, and Anne-Lise Børresen-Dale



- Luminal
  - Luminal A
  - Luminal B
- Normal Breast-like
- HER2
- Basal-like



## Clasificación IHQ del cáncer de Mama:



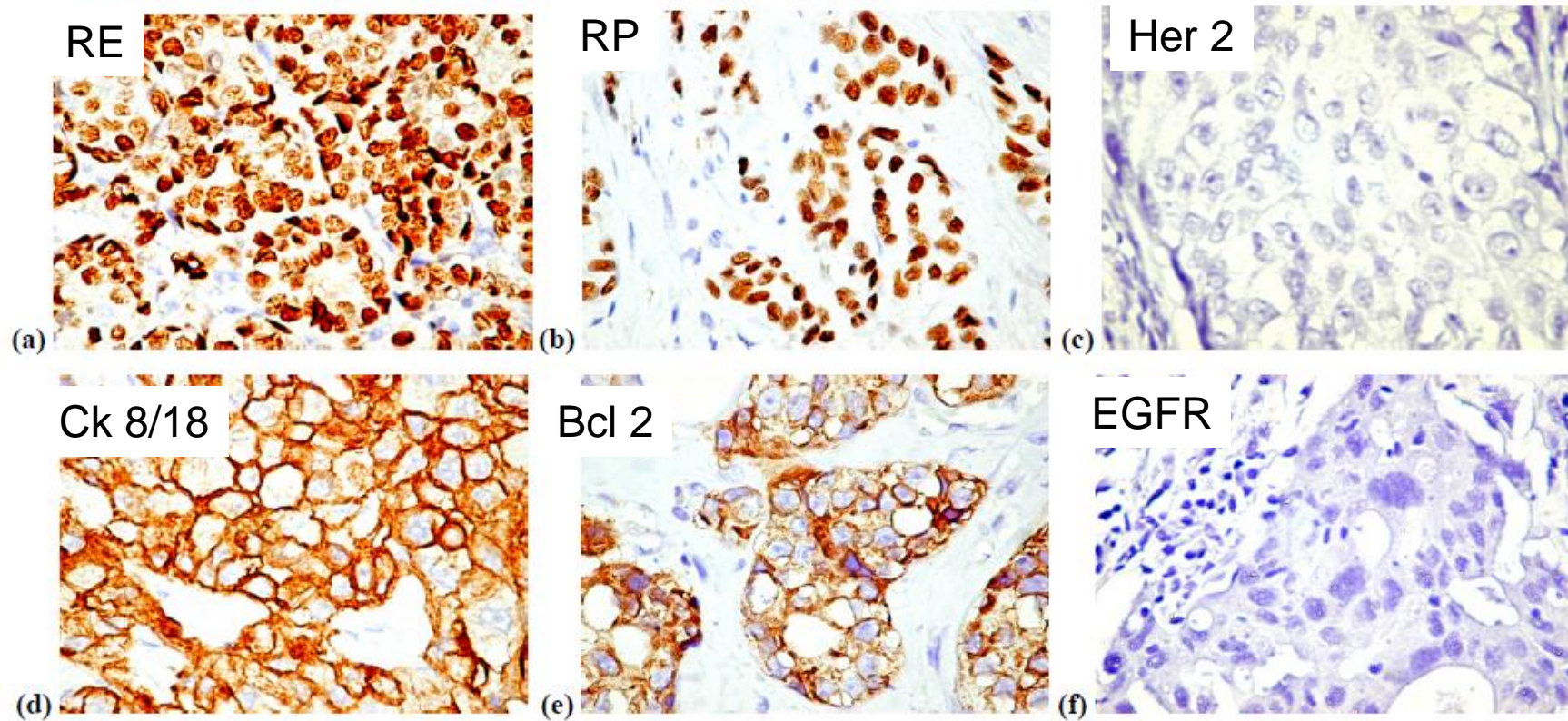
- Progesterona  
20% o mas

Conferencia St. Gallen 2013 Ki 67 20%

## Subtipo Luminal

- 60% de los cánceres de mama
- Los tumores subtipo Luminal A tienen mayor expresión de RE y RP (20%), Her 2 negativo Ki < 14%. Menor grado histológico.
- Los tumores Luminal B tienden a ser de mayor grado histológico que los A. RE+, Her2 – Ki > 14%. La pérdida de RP se asocia con peor pronóstico.
- Responden a la HT

## Perfil IHQ Subtipo Luminal A



**Figure 2 – Immunohistochemical profile of luminal A subtype. ER positive (a), PR positive (b), HER2 negative (c), CK8/18 positive (d), Bcl-2 positive (e), and EGFR negative (f). Magnification a–f, ×400.**

# Subtipo HER

-12 a 20% de los cánceres de mama.

- Heterogéneos a nivel molecular

-Ki 67 elevado (>14%)

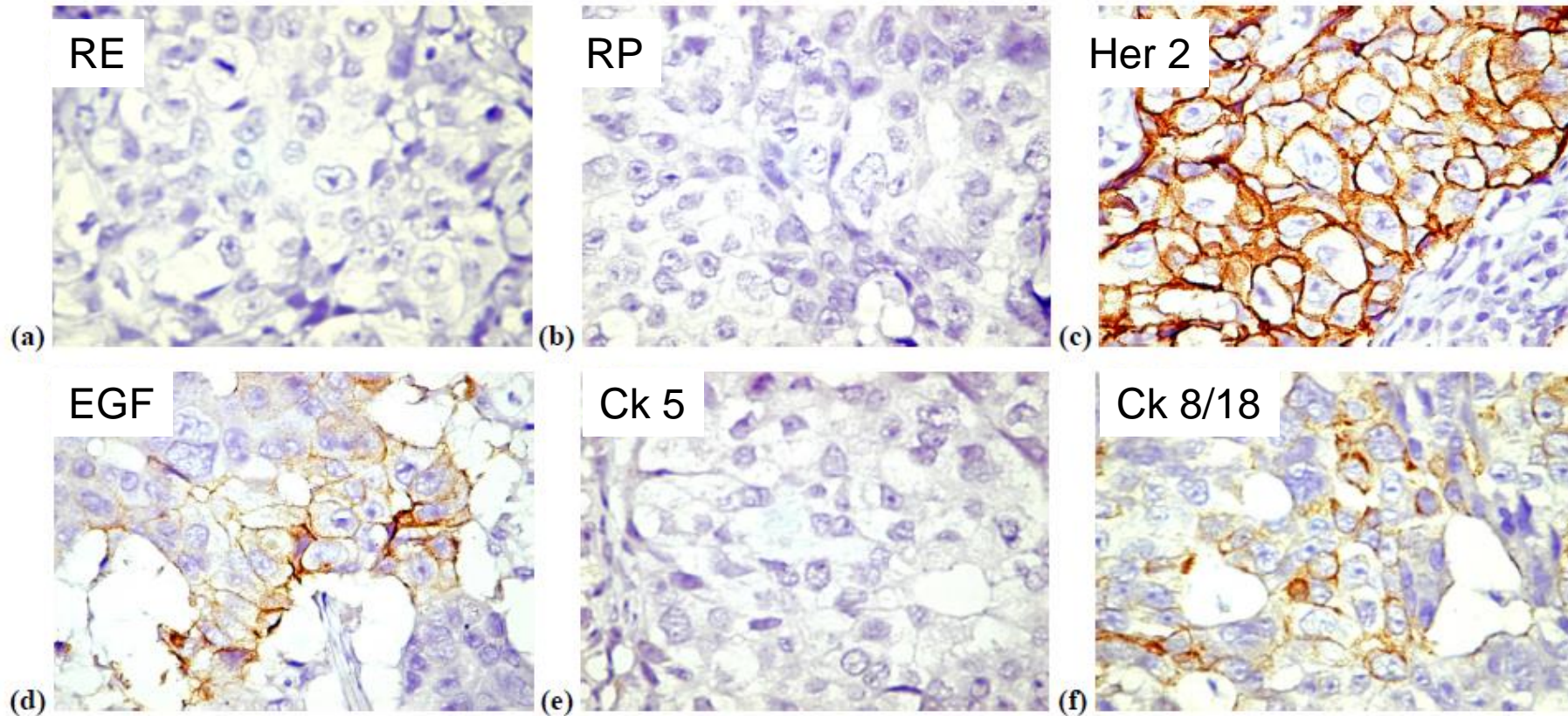
Mayor probabilidad de AG y de ganglios +.

- Dos tipos distintos Luminal Her2 y subtipo enriquecido Her2

Responden a trastuzumab y a qt tradicional

Mal pronóstico, mejor con RH+

# Perfil IHQ Subtipo Her2

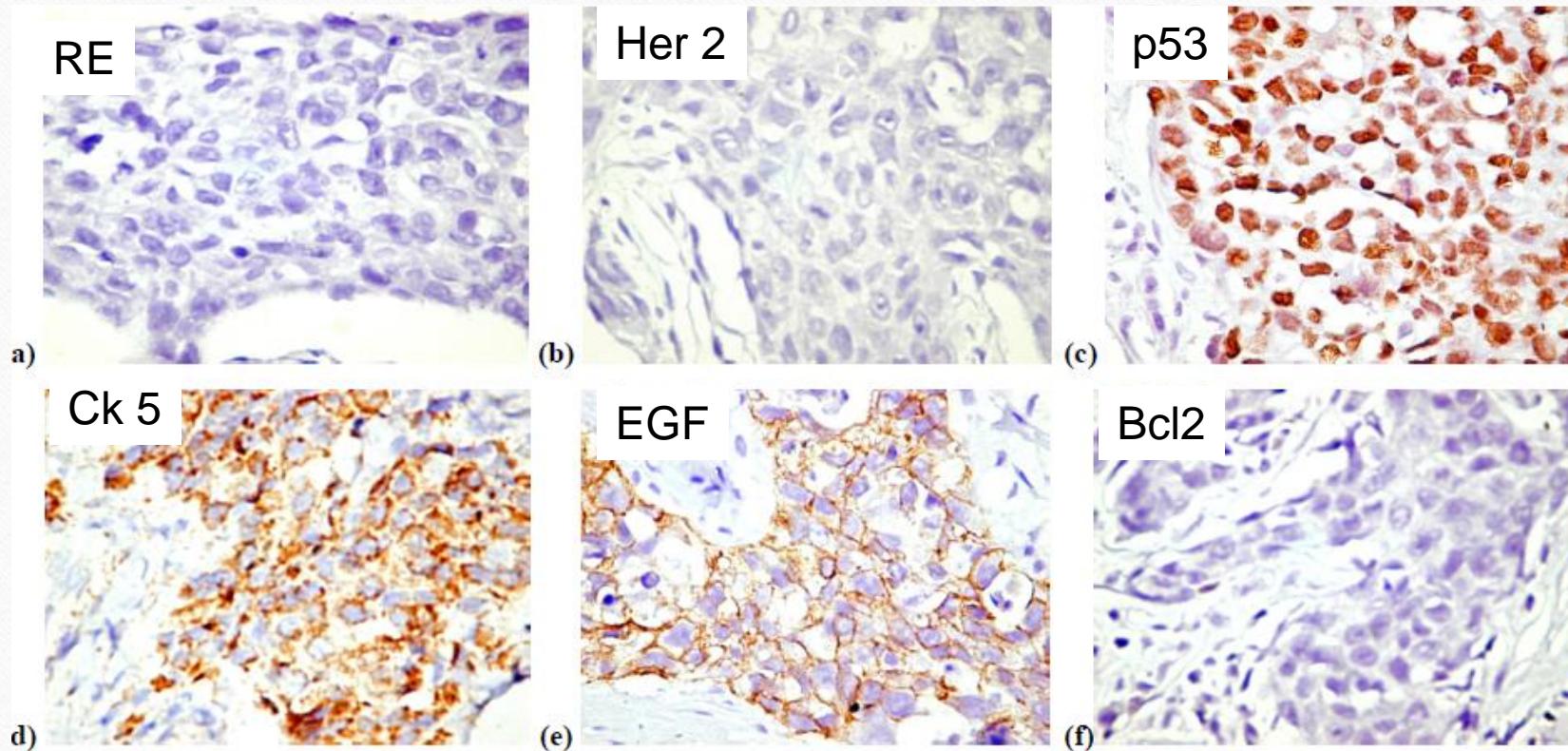


**Figure 3 – Immunohistochemical profile of HER2 subtype. ER negative (a), PR negative (b), HER 2 positive +3 (c), EGFR focal positive (d), CK5 negative (e), CK8/18 heterogeneous and moderate positive (f). Magnification a–f, ×400.**

## Subtipo: Tipo Basal

- 15% de los carcinomas invasores de mama.
- Alta expresión de genes del epitelio basal, citoqueratinas basales CK 5 y 7.
- RE-, RP - HER2-, CK basales (5,6 y 17)+, EGF +
- Ki 67 elevado, alta mutación de p53
- Alto grado , con metástasis y a distancia, en los primeros 5 años.
- Asociado a disfunción del BRCA1
- Afroamericanos

## Perfil IHQ Subtipo Tipo Basal



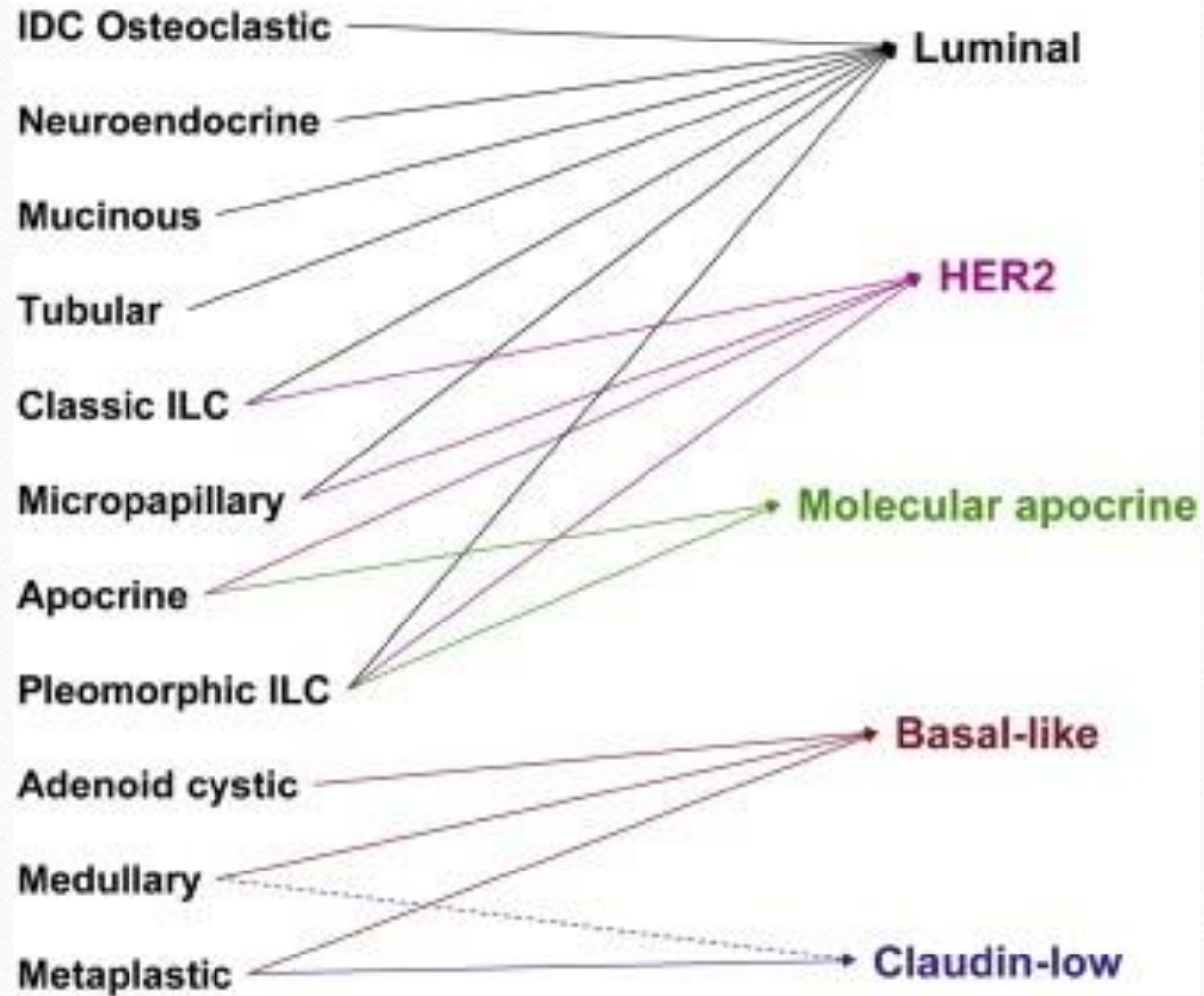
**Figure 1** – Immunohistochemical profile of basal-like breast carcinoma. ER negative (a), HER2 negative (b), p53 positive (c), CK5 positive (d), EGFR positive (e), and Bcl-2 negative (f). Magnification a–f, ×400.

## Carcinoma de mama TN

- Ausencia de RH, Her 2
- Superposición con BL ( GEP), concordancia no perfecta
- TN – pacientes mas jóvenes, grado mas alto, mayor riesgo de recurrencia de metástasis a distancia.
- Grupo heterogéneo , 6 subtipos por perfil de expresión génica, Subtipos de tipo basal 1y2, Inmunomodulador, Mesenquimal, Mesenquimal stem- like, Receptor de andrógeno luminal



## Special types vs molecular subtypes



## TILs Linfocitos Infiltrantes del Tumor

- Tumores TN y Her2 + con prominente reacción linfocitaria tienen mejor respuesta a la neoadyuvancia y mayor sobrevida con la terapia adyuvante.

- La clasificación molecular de los carcinomas de mama en grupos definidos por sus patrones de expresión génica, permite individualizar el comportamiento clínico y biológico en los casos individuales.
- El análisis de rutina IHQ para RH, Her2 proporciona información pronóstica y predictiva.
- Principales grupos receptores hormonales positivos y receptores hormonales negativos
- Nuevos subtipos de Carcinoma de mama TN.

Muchas gracias