

## El patólogo y la evaluación del pronóstico en las neoplasias

Durante los últimos años, el concepto de enfermedad neoplásica ha cambiado. Frente a la concepción clásica del cáncer como un problema locorregional y por tanto tratable (y eventualmente curable) mediante terapias locorregionales, sobre todo la cirugía, se ha impuesto la evidencia de que el cáncer es una enfermedad sistémica.

Este cambio se ha acompañado de modificaciones progresivas en el manejo de los pacientes. El más importante de estos cambios es la combinación del abordaje locorregional con tratamientos sistémicos. Además, en un número importante y creciente de pacientes, los tratamientos sistémicos se emplean como primer arma terapéutica antes de la cirugía. El empleo de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama operable<sup>1</sup> es un buen ejemplo.

La cirugía sigue siendo, en la mayor parte de los pacientes, el primer tratamiento de la enfermedad neoplásica. Sin embargo, muchas prácticas han cambiado. La cirugía y especialmente la combinación de cirugía y radioterapia permite actitudes mucho más conservadoras sin perder eficacia<sup>2</sup>. A modo de ejemplo, algunos centros con experiencia alcanzan cifras de tratamiento conservador de cáncer de mama cercanas al 90%. En el melanoma maligno, el método estándar de estadificación de la afección ganglionar es la detección y evaluación del ganglio/s centinela<sup>3</sup> en sustitución de la linfadenectomía. En otras neoplasias (cáncer de mama, cáncer genital, carcinoma escamoso de territorio orofaríngeo, etc.), el ganglio centinela se perfila como un buen sustituto de la linfadenectomía de estadificación en determinadas circunstancias. Además, los abordajes conservadores facilitan la cirugía ambulatoria y/o la cirugía endoscópica.

Finalmente, el cáncer es el mejor ejemplo de un proceso patológico que requiere un abordaje multidisciplinario. Los tratamientos modernos de cáncer recomiendan la organización horizontal de la asistencia, la creación de unidades de cáncer y la interrelación entre las distintas especialidades que participan en el diagnóstico y en los tratamientos locales y sistémicos.

En muchas ocasiones, el tratamiento primario a emplear, el tipo de cirugía o el tratamiento adyuvante de primera elección están condicionados por el conocimiento previo, no sólo del tipo histológico de la neoplasia (muchas veces ligado a diferencias claras en el pronóstico), sino también de los parámetros biológicos. Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico fármacos que actúan de manera selectiva sobre neopla-

sias que presentan determinadas alteraciones genéticas: cáncer de mama con amplificación de c-erb-2/neu<sup>4</sup>, tumores de la estroma gastrointestinal (GIST) con sobreexpresión de c-Kitt<sup>5</sup> o linfomas B con expresión de cd20<sup>6</sup>. También se conocen alteraciones moleculares ligadas al cáncer hereditario colorrectal<sup>7</sup> de mama/ovario<sup>8</sup> o al carcinoma medular de tiroides<sup>9</sup>. La detección de estas alteraciones justifica en determinados casos una cirugía profiláctica. En los próximos años, cabe esperar una eclosión de la aplicación diagnóstica y terapéutica de la patología molecular a la clínica diaria.

Las modificaciones que estamos comentando han sucedido en prácticamente la totalidad de las neoplasias, pero no siempre al mismo ritmo. En algunos casos (tumores óseos, cáncer de mama, melanoma) los cambios han sido radicales en poco tiempo, mientras que en otras neoplasias las modificaciones se producen de modo más pausado.

En este contexto, el papel del patólogo, su contribución al diagnóstico y el pronóstico del cáncer y su relación con el cirujano han cambiado. Algunos puntos fundamentales ilustran estos cambios.

El diagnóstico de certeza de cáncer (diagnóstico histológico) y los datos complementarios (tipo de neoplasia, determinadas características biológicas) deben ser conocidos antes del tratamiento y empleados en su planificación. El método clásico de diagnóstico de cáncer de mama por biopsia intraoperatoria es inaceptable en los protocolos actuales. Salvo contadas excepciones de inaccesibilidad, es imprescindible un diagnóstico de certeza antes de cualquier tratamiento. Ya hace años que la endoscopia digestiva marcó el ejemplo a seguir. En el momento actual, la gran mayoría de órganos son accesibles al estudio histológico mediante punción-aspiración con aguja fina o biopsias de aguja gruesa, por lo que estos métodos son preferibles a las biopsias abiertas. El cáncer de próstata se sospecha por una elevación del antígeno específico prostático (PSA) y se confirma mediante biopsias ecoguiadas pero, además, el tratamiento primario está condicionado por el grado de Gleason evaluado por el patólogo sobre la biopsia diagnóstica. Es responsabilidad del patólogo el establecimiento de un diagnóstico que puede condicionar una intervención tan agresiva como la prostatectomía radical. No es el único ejemplo, ya que la identificación del carcinoma difuso gástrico, el carcinoma de célula pequeña de pulmón, el carcinoma papilar de tiroides, el cáncer endometrial de

alto grado, etc., modifican las actitudes terapéuticas futuras. El diagnóstico mediante biopsia abierta, además, puede contraindicar algunas prácticas (ganglio centinela en cáncer de mama) u obligar al paciente a someterse a repetidas intervenciones que se podrían haber minimizado o evitado. El diagnóstico de cáncer previo a cualquier decisión terapéutica es la norma en la oncología moderna y en muchos casos puede completarse con la valoración del tipo histológico de la neoplasia, el grado histológico (ligado en muchos tipos de cáncer al pronóstico) y otros parámetros que ayudarán en la planificación del tratamiento (profundidad de invasión en el melanoma maligno cutáneo, expresión de receptores hormonales por las células tumorales, expresión de genes relacionados con el pronóstico, etc.).

La práctica de biopsias diagnósticas ha modificado también la biopsia intraoperatoria. El diagnóstico de cáncer sobre material congelado de baja calidad técnica era fuente de errores, de diagnósticos poco precisos y de decisiones terapéuticas que, miradas retrospectivamente, no eran siempre la mejor opción. Con el diagnóstico preoperatorio de cáncer, el papel de la biopsia intraoperatoria ha cambiado. Se mantiene su función como elemento de ayuda para la detección de enfermedad extendida no detectada clínicamente, pero en esos casos (nódulos hepáticos o peritoneales, ganglios metastásicos) la fiabilidad es más alta y la correlación clinicopatológica más sencilla. En el contexto en que nos movemos, la indicación más trascendental de la biopsia intraoperatoria es la evaluación de los márgenes quirúrgicos. Las dificultades aquí son variadas y están relacionadas con la retracción de las piezas (evaluación de márgenes en cirugía de cabeza y cuello), con las peculiaridades anatómicas de la zona (evaluación de márgenes en la duodenopancreatectomía cefálica) o con la orientación de la pieza de exéresis en relación con el campo quirúrgico (márgenes de cirugía conservadora de mama). En este tipo de situaciones, la comunicación entre el cirujano y el patólogo es esencial. La experiencia del autor en la evaluación de los márgenes de la cirugía conservadora de mama dentro del quirófano avala esta afirmación. Algo tan sencillo como el cuidado en la manipulación de las piezas es también esencial. Algunos ejemplos de errores frecuentes serían: a) las muestras grandes contenidas en recipientes de capacidad inadecuada condicionan una deformación mecánica de los tejidos que dificulta su manipulación, y b) retirar la grasa subserosa intestinal antes de localizar el tumor impide la medición de la distancia entre el borde infiltrativo de la lesión y el margen radial de la pieza.

Una vez conocido el diagnóstico de cáncer y, en muchas ocasiones, parte de sus características antes de la cirugía, el examen anatomopatológico de las piezas quirúrgicas se centra esencialmente en la evaluación de los parámetros de pronóstico. Estos parámetros marcarán, en muchos casos, la evolución de los pacientes y pueden, además, condicionar la aplicación de una determinada terapia adyuvante. Hoy día conocemos determinadas alteraciones genéticas que marcan el pronóstico o la respuesta terapéutica y cuyo número crecerá exponencialmente en los próximos años. La conservación de tejido tumoral en congelación garantiza la idoneidad de los estudios de genómica y proteómica, y cada día es más

importante disponer de bancos de tumores congelados. El examen de las piezas quirúrgicas en fresco, inmediatamente después de la extracción, es la mejor garantía de buena conservación de los tejidos. Una vez más, la interrelación fluida entre cirujano y patólogo es esencial.

El papel creciente de los marcadores moleculares no nos ha de hacer olvidar que, en la mayor parte de los pacientes, la terapia complementaria y el pronóstico dependen de los parámetros clásicos: el tamaño tumoral (T) y la afección ganglionar (N). El tamaño tumoral debe ser evaluado por el patólogo (pT) simplemente midiendo los diámetros de la lesión, pero algo tan sencillo como esto puede estar falseado por la orientación del corte. La medición del diámetro mayor del tumor sobre una sección tangencial o simplemente sobre una sección en el plano correcto pero sobre el eje menor del tumor (en tumores no esféricos) condicionará un pT erróneo, con una deficiente correlación con las técnicas de imagen que puede, además, ser la causa de una mala elección de terapia complementaria o de una evolución "sorprendente". La mamografía ayuda al cirujano a realizar la tumorectomía, pero es igualmente útil al patólogo para manipular la pieza de exéresis. En el caso de lesiones tumorales múltiples en órganos sólidos, el conocimiento de los hallazgos de las técnicas de imagen es imprescindible para una buena correlación clinicopatológica. Una vez más, la mayor parte de los problemas se solucionan con buena comunicación.

La invasión tumoral de los ganglios linfáticos (pN) es probablemente el factor de predicción de pronóstico más potente en las neoplasias epiteliales. El diagnóstico de metástasis ganglionar al microscopio suele ser sencillo y, en ocasiones, la metástasis se detecta incluso macroscópicamente. Sin embargo, una proporción variable (dependiendo del tipo de cáncer) de pacientes sin metástasis ganglionares regionales tiene una evolución desfavorable y quizás algunos de ellos han sido infraestadificados. En este número de CIRUGÍA ESPAÑOLA, Adell-Carceller et al proporcionan algunas de las claves que lo explican. En un estudio sobre cáncer colorrectal demuestran que la proporción de ganglios linfáticos metastásicos aumenta a medida que lo hace el número de ganglios estudiados hasta alcanzar un punto de corte. Por tanto, una buena manipulación de las piezas quirúrgicas que garantice este número mínimo de ganglios es esencial. Además, algunos trabajos estiman que el estudio histológico sistemático no logra detectar micrometástasis hasta en un 30% de los ganglios. En la actualidad estamos empleando secciones seriadas, técnicas inmunohistoquímicas y técnicas moleculares reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) especialmente en ganglios centinela, donde un menor número de ganglios a estudiar (en comparación con una linfadenectomía) permite asumir los costes. Las técnicas de RT-PCR son más sensibles y también más baratas que el empleo de secciones seriadas y estudio inmunohistoquímico<sup>10</sup>. El valor predictivo pronóstico de las micrometástasis es objeto de controversia, aunque van apareciendo en la bibliografía estudios que sugieren su relevancia clínica para la detección molecular de micrometástasis en la mama, el esófago o el melanoma.

En la patología actual, la utilización sistemática de baterías de inmunohistoquímica permite el diagnóstico

preciso de la mayor parte de los tumores malignos de célula pequeña, la diferenciación entre neoplasia epitelial frente a no epitelial, la identificación de las lesiones proliferativas linfoides y la subclasificación precisa de muchos sarcomas. Hay marcadores que ayudan a identificar el cáncer de próstata, adrenal, de tiroides, las neoplasias germinales, el tumor de célula de Merkel, etc. La detección de la expresión de determinados subtipos de citoqueratinas (ck7/ck20) facilita la identificación de primarios. La detección de positividad de receptores hormonales, de amplificación del gen *cerb-2/Neu* en el cáncer de mama, de mutaciones de p-53 en el cáncer de vejiga o de *c-kitt* en los tumores GIST o germinales es cada día más necesaria para el manejo clínico de los pacientes. En un futuro no lejano, las matrices (*arrays*) proporcionarán información con relevancia clínica. La cultura de los bancos de tejido en condiciones óptimas de conservación es el siguiente reto que patólogos y cirujanos hemos de asumir conjuntamente.

Como conclusión, el papel del patólogo en la evaluación del pronóstico de cáncer ha cambiado. Las constantes actualizaciones en los protocolos necesitan nueva tecnología, exigen un esfuerzo de puesta al día de los profesionales y ponen a prueba nuestra capacidad de adaptación. Pero, por encima de todo, hacen imprescindible el trabajo en equipo.

**Abelardo Moreno**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

## Bibliografía

1. Cameron DA, Anderson ED, Levack P, Hawkins RA, Anderson TJ, Leonard RC, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer. 10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer* 1997;76:1099-105.
2. Salvadori B, Veronesi U. Conservative methods for breast cancer of small size: the experience of the National Cancer Institute, Milan (1973-1998). *Breast* 1999;8:311-4.
3. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, Turner RR, Essner R, Takeuchi H, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 2003;238:538-50.
4. Tan AR, Swain SM. Ongoing adjuvant trials with trastuzumab in breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30:54-64.
5. Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MC. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. *Surgery* 2003;134:656-65.
6. Rastetter W, Molina A, White CA. Rituximab: expanding role in therapy for lymphomas and autoimmune diseases. *Annu Rev Med* 2004;55:477-503.
7. Hadley DW, Jenkins JF, Dimond E, De Carvalho M, Kirsch I, Palmer CG. Colon cancer screening practices after genetic counseling and testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;1:39-44.
8. Weitzel JN, McCaffrey SM, Nedelcu R, MacDonald DJ, Blazer KR, Cullinane CA. Effect of genetic cancer risk assessment on surgical decisions at breast cancer diagnosis. *Arch Surg* 2003;138:1323-8.
9. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Gibelin H, Chabrier G, Conte-Devolx B, et al; Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations? *Surgery* 2003;134:1029-36.
10. Lockett MA, Metcalf JS, Baron PL, O'Brien PH, Elliott MB, Robinson JG, et al. Efficacy of reverse transcriptase-polymerase chain reaction screening for micrometastatic disease in axillary lymph nodes of breast cancer patients. *Am Surg* 1998;64:539-43.