



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR**

**ZUBIRÁN**

**TÍTULO:**

**“LA HETEROGENEIDAD TUMORAL, ARTIFICIOS TÉCNICOS Y SEÑALES DÉBILES SON FUENTE DE DISCORDANCIA DE RECEPTORES HORMONALES Y HER2 ENTRE BIOPSIAS POR SACABOCADO Y ESCISIONALES EN CARCINOMA MAMARIO”**

**TESIS QUE PRESENTA**

**Dr. Juan Carlos Córdova Ramón**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE**

**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**Asesor:**

**Dr. Armando Gamboa Domínguez**

**México D.F., Agosto de 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACIÓN**

ASESOR DE TESIS

**DR. ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

**DR. ARTURO ÁNGELES ÁNGELES**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**DR. SERGIO PONCE DE LEON ROSALES**

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi esposa Ruth y Any, por el apoyo incondicional, a mis padres y hermanos por contar siempre con ellos, al Dr. Gamboa por su paciencia y a mis maestros y compañeros, muchas gracias, los llevo en mí.*

## TABLA DE CONTENIDOS

- 1. Resumen**
- 2. Marco teórico**
- 3. Justificación**
- 4. Hipótesis**
- 5. Objetivo general**
- 6. Material y métodos**
- 7. Resultados**
- 8. Discusión**
- 9. Conclusión**
- 10. Bibliografía**

## **1. Resumen:**

### **Antecedentes:**

En México, el cáncer de mama es una de las principales causas de morbilidad en mujeres, Los cánceres de mama que expresan receptores de estrógeno (RE) o progesterona (RP) y/o her2 positivos representan el 75-80% y el 15-20% respectivamente. La biopsia insicional se ha convertido en una herramienta imprescindible para el diagnostico temprano del cáncer de mama lo que trae consigo ofrecerles terapia neoadyuvante previo a la biopsia escisional. Estudios previos han intentado documentar el cambio de receptores hormonales y her2, que en la gran mayoría de los casos se han asociado principalmente a la heterogeneidad tumoral, al tratamiento neoadyuvante, a errores de interpretación y a errores técnicos.

### **Material y métodos:**

Estudio retrospectivo, transversal y observacional en el que se analizaron lesiones sospechosas de cáncer de mama durante enero de 2008 hasta abril de 2013, sometidas a biopsia por trucut y biopsia escisional subsecuente. Se revisaron los reportes de patología quirúrgica y expediente clínico. En ambas muestras se compiló la interpretación del receptor de estrógeno, receptor de progesterona y la puntuación del her2. Para la evaluación de los receptores hormonales y el estado de her2, sólo se evaluaron los casos con material disponible. Se evaluó la concordancia o discordancia para el tipo de lesión, el estado de RE y RP y her2. Se determinó el coeficiente kappa de acuerdo con la

prueba de kappa para concordancias. Se calculó la sensibilidad, especificidad así como valores predictivos positivos (VPP) y negativos para cada uno.

### **Resultados:**

Se identificaron 424 piezas quirúrgicas de 321 pacientes identificados en las bases de datos de nuestra institución entre enero de 2008 y abril de 2013, 70 cumplían los criterios de inclusión. Todos ellos (n=70) contaban con biopsia insicional así como su biopsia escisional posterior. La mediana de edad de los pacientes fue de 57,6 años. El carcinoma ductal infiltrante fue el más frecuente, representando el 63.4 %. Para el tipo de lesión se obtuvo concordancia en 97% de los casos. La concordancia para RE fue 92% con VPP de 0.96, mientras que para RP se obtuvo 75% con VPP de 0.89. Se obtuvo una concordancia de 66.7% y VPP de 0.44 para her2. Los factores más comúnmente asociados a discordancia fueron los errores técnicos, de interpretación, heterogeneidad tumoral y cambios asociados a tratamiento neoadyuvante

### **Conclusiones:**

Muchos los factores que afectan la correcta interpretación de los estudios histopatológicos no son modificables debidos a su naturaleza, sin embargo los asociados a técnica deficiente e interpretación inadecuada deben motivar a mejoras y reducirse al mínimo, debido al impacto que tienen sobre el manejo de los pacientes con cáncer de mamario.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, receptores hormonales, biopsias escisionales, biopsias insicionales.

## **2. Marco teórico**

El cáncer de mama comprende un grupo heterogéneo de neoplasias malignas con distinto comportamiento biológico, respuesta a quimioterapia y desenlace, por lo que tumores histológicamente similares pueden tener un pronóstico distinto.

Durante las últimas tres décadas la tasa de mortalidad por cáncer de mama ha disminuido en los países desarrollados, como resultado del escrutinio, mejor control local en cáncer de mama temprano y la introducción del tratamiento sistémico adyuvante observando una disminución en la mortalidad a partir de 1990 de 3.3% por año en menores de 50 años y de 2% por año en mayores de 50 años.<sup>1,2</sup>

En México, el cáncer de mama es una de las principales causas de morbilidad en mujeres, en 2009 se reportaron de acuerdo al Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) 8,428 casos nuevos de cáncer de mama y 4,908 muertes, con una incidencia de 15 casos por cada 100,000 mujeres, siendo los estados del centro y norte los más afectados.<sup>3</sup>

Los cánceres de mama que expresan receptores de estrógeno o progesterona y/o her2 positivos representan el 75-80% y el 15-20% respectivamente. Los restantes 10-15% son los llamados cánceres de mama receptores negativos o triples negativos, que se caracterizan por la ausencia de la expresión de estas tres proteínas (estrógeno, progesterona y her2), dando como resultado que esta entidad sea resistente a los tratamientos dirigidos como trastuzumab y hormonales.

Anteriormente se había subclasificado el cáncer de mama en base a su morfología celular y la presencia de receptores (estrógenos, progesterona y her2) por

inmunohistoquímica. Esta clasificación ha mostrado ser útil en términos de predecir pronóstico y guiar el tratamiento. Recientemente los perfiles de expresión genética han permitido analizar la expresión de genes o la también llamada firma genética del cáncer de mama. En base a esto, el grupo de Stanford ha demostrado que la heterogeneidad del cáncer de mama puede ser clasificada a nivel transcripcional y se ha propuesto una clasificación molecular por medio de microarreglos de cDNA que identifica perfiles de expresión génica y los divide en 5 grupos: el grupo con RE positivos comprende los subtipos luminales A y B, otro grupo es el que expresa her2neu, el cuarto grupo es el normal de expresión de genes de mama y el quinto grupo denominado basal. Este último grupo debe su nombre a que tiene características de células del epitelio basal de mama, expresa tinción positiva para citoqueratinas del epitelio basal (mioepitelio) K 5/6, 14 y 17 y ausencia de expresión de RE, RP y her2neu.<sup>4,5,6</sup> Además de la expresión de estas citoqueratinas en el tipo basal se ha reportado expresión para vimentina, p-cadherina,  $\alpha\beta$  cristalina, fascina y caveolinas 1 y 2.<sup>7,8,9,10</sup>

### **Interpretación de receptores hormonales**

En general, los estudios más completos de cáncer de mama han demostrado consistentemente que los niveles tan bajos como el 1% de células neoplásicas con tinción positiva nuclear, se asocia con respuesta clínica significativa. Por lo tanto, dado el impacto sustancial de tamoxifeno y otros tratamientos endocrinos en la reducción de la mortalidad y su perfil de toxicidad relativamente bajo, se determino el corte de caso "positivo" y "negativos" debe ser  $\geq 1\%$  de las células neoplásicas. Aunque algunos estudios sugieren que el papel predictivo del RP no

puede ser tan importante clínicamente como RE; otros estudios han demostrado que el estado del RP ofrece valor predictivo adicional independiente de los valores de RE, especialmente en mujeres premenopáusicas, por lo que al igual que en el RE el punto de corte es  $>1\%$  <sup>23</sup>.

En ambos casos el porcentaje debe ser estimado mediante cuantificación o estimación; la intensidad se debe reportar como leve, moderada e intensa.<sup>11</sup>

### **Interpretación del her2**

El gen her2 se expresa en 15-30% de los casos de cáncer de mama, con sobreexpresión de su proteína.<sup>23</sup> Ésta sobreexpresión del HER2 se ha asociado con un peor pronóstico en pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico.<sup>14,16,21</sup> Con enfermedad más agresiva,<sup>21,23</sup> y a un mayor riesgo de recidiva y mortalidad.<sup>4</sup>

La interpretación de her2 según las guías de la Sociedad Americana de Oncólogos Clínicos (ASCO ) y el Colegio Americano de Patólogos CAP son como sigue: **Positivo** para her2 es ya sea her2 mediante inmunohistoquímica (IHQ) 3 + (definida como la tinción de membrana, intensa y uniforme de  $> 30\%$  de las células neoplásicas infiltrantes) o hibridación in situ por fluorescencia (FISH) amplificado (relación de her2 respecto al centromero del cromosoma 17 de  $> 2,2$  o un promedio de número de copias  $>$  seis señales / núcleo del gen her2 para los sistemas de prueba y sin un control interno sonda).

**Equívoco** para her2 se define como cualquier IHQ 2 + (tinción completa de membrana, débil o moderada, en más del 10% las células o tinción completa e

intensa en 10-30% de las células ) o FISH proporción de 1.8 a 2.2 o promedio de número de copias del gen her2 cinco (6-10).

**Negativo** para her2 se define como cualquier IHQ 0-1 (tinción de membrana débil e incompleta en más del 10% de células) o FISH con una proporción <1,8 o promedio de copias del gen her2 <cuatro señales <sup>12</sup>

### **Variación de las determinaciones entre BI y BE**

Existe una preocupación cada vez mayor en el cambio de estado de los marcadores descritos anteriormente (RE, RP y Her2) cambio que ha sido mostrado por muchos estudios a manera de discordancia entre la BI y la BE, que implicaría un cambio en la terapia elegida para el tratamiento oncológico específico de cada paciente. Estudios previos han intentado documentar el cambio de éstos marcadores tumorales, que en la mayoría de los casos se han asociado principalmente a la heterogeneidad tumoral, al tratamiento neoadyuvante, a errores de interpretación y a errores técnicos, entre otros. <sup>14-20, 22,23</sup>

Debido a la posible distribución heterogénea de los antígenos dentro del tumor, es posible que la biopsia con aguja gruesa (BI) no refleje con precisión las características histológicas y el perfil biológico del tumor en algunos casos.

### **Concordancia de Receptores hormonales y her2**

Existen múltiples estudios que tratan de evaluar si la IHQ de la BI refleja realmente los marcadores tumorales obtenidos en el producto quirúrgico final es decir en la BE en pacientes con cáncer de mama. Sarakbi y cols., en 2005 compararon

biopsias con aguja de corte y la BE subsecuente encontrando 95% y 89% de concordancia para RE y RP respectivamente. Otros autores como Khoury en 2011 encontraron discretamente mayor porcentaje de casos positivos para RE y RP en BE por lo que sugieren que siempre deben repetirse éstos en la BE. En la tabla 1 se detalla las concordancias para RE, RP y her2 de la literatura que revisamos.

## **Causas de discordancia en RH y her2**

### Causas de discordancia entre BI y BE para RE:

- Tratamiento neoadyuvante.<sup>15</sup>
- El retardo en la fijación se asocia a la afección de la tinción por IHQ debido a la naturaleza termolábil de las proteínas de los RE y RP.<sup>17-19</sup>
- Variabilidad de anticuerpos utilizados para la tinción por IHQ.<sup>18</sup>
- Se ha encontrado que la tinción para RE en la BE es menos intensa en el centro de la lesión que en la perifera.<sup>20-21</sup>

### Causas de discordancia entre BI y BE para RP:

- Los RP tienden a tener una distribución más heterogénea dentro del tumor.<sup>14,16,18-20,22</sup>
- Tratamiento con neoadyuvancia.<sup>15</sup>

### Causas de discordancia entre BI y BE para her2:

- Discordancia debida a muestreo (la BI no representa la totalidad del tumor).<sup>13,15,18,23</sup>
- La BE puede mostrar una población más agresiva de células tumorales, resultando en discordancia debida a diferencias cualitativas morfológicas dentro del mismo tumor.<sup>13</sup>
- Heterogeneidad intratumoral de her2.<sup>13,19,22,23</sup>
- Casos “limitrofes” pueden generar discordancia .<sup>13,22,23</sup>
- Variabilidad interobservador.<sup>13,18,22</sup>
- Metodología variable (IHQ, FISH, CISH).<sup>16</sup>
- Factores pre-analíticos, incluyendo variaciones en la duración de la fijación y procesamiento subóptimo del tejido

### **3. Justificación**

El cáncer de mama en México constituye un problema de salud pública. El diagnóstico histopatológico sigue siendo el estándar de oro en muchas entidades. En el cáncer de mama además de herramienta diagnóstica, el reporte histopatológico tiene implicaciones pronósticas y permite tratamientos que son determinantes en cada paciente.

El presente trabajo pretende documentar el número de pacientes con biopsias incisionales y escisionales; así como el perfil inmunohistoquímico y estado de receptores hormonales y her2, para determinar la concordancia en el diagnóstico y

en la interpretación de la inmunohistoquímica. Los resultados permitirán ser una herramienta de retroalimentación y así poder estandarizar criterios diagnósticos y de interpretación debido al gran impacto que tienen estos últimos en el tratamiento y pronóstico del paciente.

#### **4. Hipótesis**

La heterogeneidad tumoral, errores técnicos y señal débil son una causa de discordancia en la interpretación histológica de cáncer de mama observado en la biopsia incisional y el tratamiento escisional subsecuente.

#### **5. Objetivos**

- Determinar y explicar las causas de discordancia en el diagnóstico mediante BI y BE en cáncer de mama.
- Determinar las causas de discordancia de receptores hormonales y HER2 entre BI y BE

#### **6. Material y métodos**

##### **Población a estudiar:**

Pacientes del INCMNSZ con diagnóstico de cáncer de mama, con biopsia insicional y escisional de mama.

##### **Diseño:**

Retrospectivo, transversal y observacional.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama con BI y BE.
- Pacientes con material evaluable (laminillas HE y de IHQ para receptores hormonales y her2)

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no cuenten con material histológico evaluable
- Pacientes con respuesta total sin células viables en el material evaluado

**Metodología**

Se analizaron de la base de datos del nuestro hospital pacientes con diagnóstico de lesiones sospechosas de cáncer de mama en el periodo de enero de 2008 hasta abril de 2013, sometidas a biopsia por trucut (BI) y BE subsecuente tal como: lumpectomía, cuadrantectomía o mastectomía radical y el diagnóstico de carcinoma in situ (CIS) o carcinoma invasor.

Se revisaron los reportes de patología quirúrgica y expediente clínico, recolectamos, el tipo de muestra, el diagnóstico emitido por el evaluador inicial, además del número de biopsias, tanto BI como BE, edad al momento del diagnóstico, estado de receptores hormonales. En ambas muestras (BI y BE) se compiló la interpretación del receptor de estrógeno, receptor de progesterona y la puntuación del her2.

Para la evaluación de los receptores hormonales (RH) y el estado de her2, sólo se evaluaron los casos con material disponible.

### **Definiciones operacionales de las variables:**

Según la edad de los pacientes, se les consideró como pre-menopausia (<48 años), peri-menopausia (48-52 años) y postmenopáusicas (> 52 años).

Agrupamos el tipo de lesiones de cada pieza quirúrgica como carcinoma in situ (CIS), carcinoma ductal infiltrante (CDI) sin patrón específico, carcinoma lobulillar infiltrante (CLI), carcinoma de tipo mixto (CTM) y otros tipos especiales de carcinoma de mama.

Interpretamos los RH determinado mediante IHQ de acuerdo con las guías del Colegio Americano de Patólogos (CAP). Se consideró el porcentaje y la intensidad de la tinción nuclear. El porcentaje de núcleos positivos lo agrupamos en una escala semicuantitativa en 5 grupos definidos como 0% negativo, 1-25%, 26-50%, 51-75% y > 75%, y la intensidad tintorial nuclear en un escala de 0 a 3 +.

Se evaluó el estado de HER2 según la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO), considerando 0-1 + como negativos y como positivos 3 + mientras que 2 + como indeterminado. Los casos indeterminados con estudios subsecuentes de CISH o FISH amplificado se tomaron como positivos.

### **Control de sesgo.**

Todos los casos discordantes fueron evaluados por un patólogo de nuestra institución con más de 20 años de experiencia.

## **Análisis estadístico**

Se utilizó el programa SPSS 15.0 para Windows para el análisis de datos. Se evaluó la concordancia o discordancia para el tipo de lesión, el estado de RE y RP y her2 en BI y la BE. Se determinó el coeficiente kappa de acuerdo con la prueba de kappa para concordancias y las frecuencias relativas.

Se calculó la sensibilidad, especificidad así como valores predictivos positivos y negativos para cada uno, teniendo en cuenta el BI como la prueba de diagnóstico para la evaluación y la BE como estándar de oro.

## **7. Resultados**

Se identificaron 424 piezas quirúrgicas de 321 pacientes identificados en las bases de datos de nuestra institución entre enero de 2008 y abril de 2013, de los cuales 140 piezas quirúrgicas de 70 pacientes cumplían los criterios de inclusión. De los pacientes que tenían más de un BE, consideramos la primera biopsia subsecuente después de la BI para fines del estudio.

La mediana de edad de los pacientes fue de 57,6 años (rango: 36-87 años), 16 fueron pre-menopáusicas, 11 peri-menopausia y 43 postmenopausicas. El diagnóstico inicial de los pacientes fue determinado mediante BI en todos los casos, siendo el CDI el más frecuente representando el 63.4 % del total de casos, seguido del CLI con el 12.2 % y CIS con 4.9%. (Tabla 2)

De acuerdo al diagnóstico emitido por el observador inicial, encontramos que 61 de los 70 (87,1%) casos fueron concordantes de acuerdo al tipo de lesión entre BI y BE. Los nueve casos no concordantes, se distribuyen de la siguiente manera: 3

CDI-CLI, 2 CDI-CIS, 2 CIS-CDI y 2 CLI-CDI. El coeficiente kappa, fue de 0,65 para estos resultados siendo aceptable.

Posteriormente, dado que no reconocer las lesiones infiltrantes fue nuestra mayor preocupación en una biopsia por trucut (BI) se evaluaron los casos que inicialmente fueron diagnosticados como carcinoma invasor, (independientemente del fenotipo lobulillar o ductal), que mantuvieron el diagnóstico inicial o cambiaron de CDI a CLI o viceversa. Estos casos representaron 54 de los 70 casos incluidos en nuestro estudio. Para este grupo, se detectaron 49 casos concordantes (90,7%) entre BI y BE, que incluyen 43 CDI y 6 CLI. De los 5 casos discordantes, 2 casos inicialmente diagnosticados como tipo CLI mediante BI fueron diagnosticados como tipo de CDI en la BE y 3 casos inicialmente diagnosticados como tipo CDI por BI fueron diagnosticados como tipo CLI mediante BE.

Para la evaluación de la concordancia, sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP) de la BI para el tipo de lesión y estado de RH y Her2, se consideraron los siguientes casos:

#### **Evaluación del tipo de lesión.**

Para el tipo de lesión se incluyeron todos los casos de este estudio (n=70), se obtuvo concordancia en 97% de casos, con VPP de 0.97

#### **Evaluación de receptores hormonales.**

Para la evaluación de RE y RP se excluyeron 6 casos: 4 por no contar con las tinciones de IHQ para estos marcadores y Her2 en la BE, y 2 debido a la falta de material para la evaluación de la BI, por lo tanto, se analizaron 64 casos, de los

cuales la concordancia para RE fue 92% con VPP de 0.96, mientras que para RP se obtuvo 75% con VPP de 0.89.

### **Evaluación de her2.**

Para la evaluación del estado de her2, se excluyeron los mismos 6 casos descritos previamente y 4 casos más porque tenían resultados equívocos para el estado de Her2 (2 +) y sin haber realizado hibridación in situ por fluorescencia (FISH); 3 de estos casos corresponden a BI y uno a BE, por lo que se analizaron 60 casos. Se obtuvo una concordancia de 66.7% y VPP de 0.44. Estos resultados se resumen en la Tabla 3.

## **8. Discusión**

Éste trabajo muestra por primera vez en México cifras de concordancias en la interpretación del diagnóstico morfológico y de factores pronósticos subcelulares en cáncer de mama. No existe en México algún estudio similar por lo que no podemos comparar nuestro estudio con nuestra población.

Existen estudios que demuestran buena concordancia entre la BI y BE, haciendo énfasis en que muchas veces se sobrestima la expresión de RH, esto último asociado en la mayoría de las veces a la mejor fijación de las BI con respecto a la BE.<sup>14</sup>

Gemma y col., mencionan como factores asociados discordancia para RE la quimioterapia neoadyuvante y la fijación ya que se puede alterar el patrón de tinción por una alteración en las proteínas de los RH. Otros autores como Tamaki y Tsuda asocian una mayor expresión de RH en BI debido a menor fijación en la

porción central de las BE. En nuestro estudio la concordancia para RE fue del 92% con VPP de 0.96, estando por encima de la media de la mayoría de estudios publicados, siendo el trabajo de Arnedos y cols., con 98% en el que se demuestra mejor concordancia. El factor asociado con mayor frecuencia (2 casos) a discordancia en RE, fue la heterogeneidad tumoral (dos casos negativos en BI y positivos en BE).

El RP clásicamente se asocia con menor concordancia a diferencia del RE, esto debido a que en comparación con los resultados para RE y her2 el RP tienden a tener una distribución más heterogénea dentro del tumor.<sup>14,16-18,18-10,22</sup> Además de disminuir su expresión cuando se da tratamiento neoadyuvante<sup>15</sup> La concordancia más alta reportada para RP es la de Khoury y cols. 2011, con 89% pero existen otras tan bajas de hasta 55%<sup>15</sup>. En nuestro estudio obtuvimos un 75% de concordancia con VPP de 0.89, siendo el error técnico y de interpretación los factores más comúnmente asociados a éste evento.

Existen múltiples publicaciones que tratan de explicar las discordancias asociadas a her2, algunas de ellas aluden dicha discordancia a heterogeneidad tumoral, ya que la BE puede mostrar una población más agresiva de células neoplásicas, resultando en discordancia debida a diferencias cualitativas morfológicas dentro del mismo tumor.<sup>13,19,22,23</sup> La variabilidad interobservador es otro factor asociado.<sup>13,19,22</sup> Existen además factores pre-analíticos, incluyendo variaciones en la duración de la fijación y procesamiento subóptimo del tejido.<sup>23</sup> Nosotros encontramos una concordancia de 66.7 % en la interpretación de her2, siendo menor que lo reportado por la mayoría de los estudios. Las causas asociadas a ésta discordancia fueron errores técnicos y de interpretación de los mismos, tal

como se muestra en la foto 1-F, en donde se observa marca citoplasmática y nuclear.

En cuanto a la interpretación de las BI y BE se observó una concordancia del 97%, solo en 11 casos hubo diferentes interpretaciones diagnósticas; los factores asociados a estas discrepancias fueron en su mayoría errores de interpretación (5 casos). Ejemplo de esto es el caso número 18 en el cual el diagnóstico en la BI fue CLI y en la BE fue CDI, en este caso observamos áreas indudables de formación ductal con E-cadherina negativa (Foto 2), lo que explica el diagnóstico de CDI en la BE.

## **9. Conclusiones**

Existen factores que afectan la correcta interpretación de los estudios histopatológicos, entre los más frecuentes tenemos la técnica deficiente, heterogeneidad tumoral, pérdida de la expresión de RH postratamiento, así como asociados al muestreo en las BI. Muchos de éstos factores no son modificables debidos a su naturaleza, sin embargo los asociados a técnica deficiente e interpretación inadecuada deben motivar a mejoras y reducirse al mínimo. El impacto sobre el manejo de los pacientes con cáncer de mamario es alto por contar hoy día con terapias específicas.

## 11. Bibliografía.

- 1.-Cleator Susan, Wolfgang Heller, R Charles Coombes. Triple negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 235 -44.
- 2.-American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
- 3.-Chavarri et al. Breast cancer in México: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e335-43.
- 4.-Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752
- 5.-J S Reis Filho y A N J Tutt. Triple negative tumours: a critical reviews. *Histopatology* 2008; 52, 108-118
- 6.-Sorlie T, Tibshirani R, Parker J. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100: 8418-8423
- 7.-Van de Rijn M et al *Am J Pathol.* Expresión of citokeratins 17 a 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. 2002; 161: 1991-1996
- 8.-Abd El-Rehim DM et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses *Int J Cancer.* 2005; 116: 340-350
- 9.-Pinilla SM, Honrado E, Hrdisson D et al. Caveolin-1 expression is associated with basal-like phenotype in sporadic and hereditary breast cancer . *Breast Cancer Res Treat* 2006 99; 85-90
- 10.-Moyano JV, Evans JR, Che F et al. Alpha B-crystallin is a novel oncoprotein that predicts poor clinical outcome in breast cancer. *J Clin Invest.* 2006; 116:261-270
- 11.- Hammond *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *JCO* Jul 20, 2010:3543
- 12.- Wolff *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *JCO* Aug 9, 2007: 118-145

13.- Apple S., Alarice C Lowe, P Nagesh Rao, I Peter Shintaku and Neda A Moatamed. Comparison of fluorescent in situ hybridization HER-2/neu results on core needle biopsy and excisional biopsy in primary breast cancer. *Modern Pathology* (2009) 22, 1151–1159

14.- M. Arnedos, A. Nerurkar, P. Osin, R. A'Hern, I. E. Smith, M. Dowsett. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* 20: 1948–1952, 2009

15.- Córdoba A, Ederra M, Ariceta I., Gómez1, M.A. Arrechea, P. De Llano, J.M. Martínez. Modulación en la expresión de biomarcadores (RE, RP y C-erbB2) en cáncer de mama tras tratamiento neoadyuvante. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2006; 29 (3): 349-356.

16. Desidério M. R. *et al.*, Analysis of the concordance rates between core needle biopsy and surgical excision in patients with breast cancer. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(5):532-536

17.- Gemma B. *et al.* Breast cancer hormone receptor assay results of core needle biopsy and modified radical mastectomy specimens from the same patients. *Clin Breast Cancer.* 2010 April ; 10(2): 154–159

18.- Khoury T. *et al.* Breast Hormonal Receptors Test Should Be Repeated on Excisional Biopsy After Negative Core Needle Biopsy. *The Breast Journal*, Volume 17 Number 2, 2011 180–186

19.- Mann G. B., Fahey G. V., Feleppa F., and Buchanan M. Reliance on Hormone Receptor Assays of Surgical Specimens May Compromise Outcome in Patients With Breast Cancer. *JCO.* 23:21, 5148-5144

20.- W Al Sarakbi, M Salhab, V Thomas and K Mokbel. Is preoperative core biopsy accurate in determining the hormone receptor status in women with invasive breast cancer?. *Int Sem in Surg Onc.* 2005, 2:15

21.- Sutela A. *et al.* Surgical specimen can be replaced by core samples in assessment of ER, PR and HER-2 for invasive breast cancer. *Acta Oncologica*, 2008; 47: 38-46

22.- Tamaki K. *et al.* Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients. *Cancer Sci.* Sep 2010. 101;9. 2074–2079

23.- Tsuda H., Kurosumi M., Umemura S., Yamamoto S., Kobayashi T., Yoshiyuki R.. HER2 testing on core needle biopsy specimens from primary breast cancers:

interobserver reproducibility and concordance with surgically resected specimens.  
BMC Cancer 2010, 10:534

**TABLAS:****Tabla 1.** Concordancia entre Tru-cut y BE descrita en estudios anteriores.

| Estudio        | n   | Concordancia entre Tru-cut y BE |       |       |      |
|----------------|-----|---------------------------------|-------|-------|------|
|                |     | RE                              | RP    | Her2  | Ki67 |
| Apple 2009     | 125 | -                               | -     | 87%   | -    |
| Arnedos 2009   | 336 | 98.2%                           | 85%   | 98.8% | -    |
| Córdoba 2006   | 20  | 80%                             | 55%   | 80%   | -    |
| Desiderio 2012 | 69  | 95%                             | 87%   | 78%   | 82%  |
| Gemma 2010     | 160 | 81.9%                           | 85.6% | -     | -    |
| Khoury 2011    | 176 | 93%                             | 89.8% | -     | -    |
| Mann 2005      | 100 | 86%                             | 83%   | 80%   | -    |
| Sarakbi 2005   | 93  | 95%                             | 89%   | -     | -    |
| Sutela 2008    | 41  | 83%                             | 88%   | 93%   | -    |
| Tamaki 2010    | 353 | 92.9%                           | 77.9% | 89.3% | -    |
| Tsuda 2010     | 100 | -                               | -     | 87%   | -    |

**Tabla 2.** Diagnóstico inicial

| Diagnóstico | Frecuencia (%) |
|-------------|----------------|
| CDI         | 52 (63.4%)     |
| CLI         | 10 (12.2%)     |
| CIS         | 4 (4.9%)       |
| Mixto       | 2 (2.4%)       |
| Otro        | 2 (2.4%)       |
| Total       | 70 (100%)      |

**Tabla 3.** Concordancia entre CNB y EB para RE, RP y Her2

|    |                | BI        |             |             |              |       |      |
|----|----------------|-----------|-------------|-------------|--------------|-------|------|
|    |                | Negativo  | Positivo    | Total       | Sensibilidad | VPP   |      |
| BE | RE             | Negativo  | 12 (85.7%)  | 2 (14.3%)   | 14 (21.9%)   | 92.0% | 0.96 |
|    |                | Positivo  | 4 (8.0%)    | 46 (92.0%)  | 50 (78.1%)   |       |      |
|    |                | Total     | 16 (25.0%)  | 48 (75.0%)  | 64 (100.0%)  |       |      |
|    | RP             | Negativo  | 7 (58.3%)   | 5 (41.7%)   | 12 (18.75%)  | 75.0% | 0.89 |
|    |                | Positivo  | 13 (25.0%)  | 39 (75.0%)  | 52 (81.25%)  |       |      |
|    |                | Total     | 20 (31.25%) | 44 (68.75%) | 64 (100.0%)  |       |      |
|    | Her2           | Negativo  | 49 (90.7%)  | 5 (9.3%)    | 54 (90.0%)   | 66.7% | 0.44 |
|    |                | Positivo  | 2 (33.3%)   | 4 (66.7%)   | 6 (10.0%)    |       |      |
|    |                | Total     | 51 (85.0%)  | 9 (15.0%)   | 60 (100.0%)  |       |      |
|    | Tipo de lesion | Negativo* | 2 (50.0%)   | 2 (50.0%)   | 4 (5.7%)     | 97.0% | 0.97 |
|    |                | Positivo* | 2 (3.0%)    | 64 (97.0%)  | 66 (94.3%)   |       |      |
|    |                | Total     | 4 (5.7%)    | 66 (94.3%)  | 70 (100.0%)  |       |      |

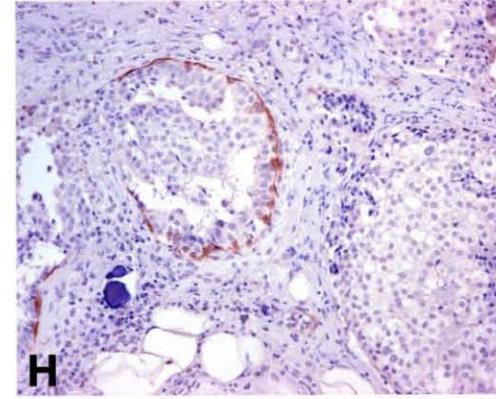
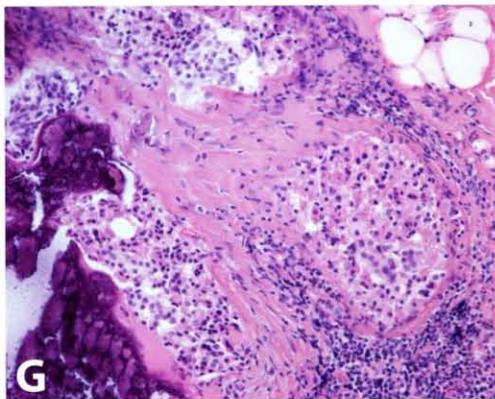
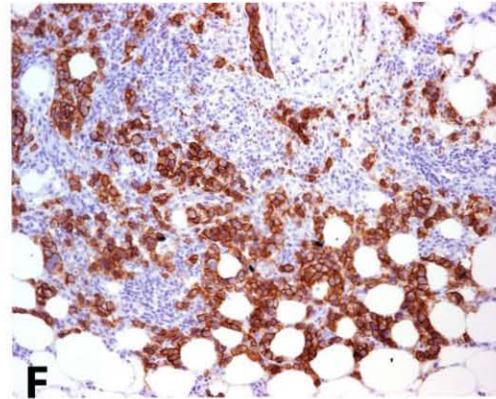
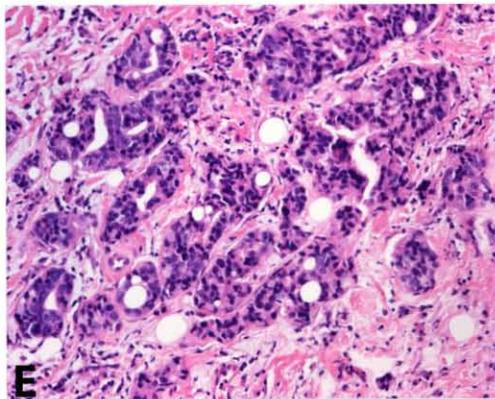
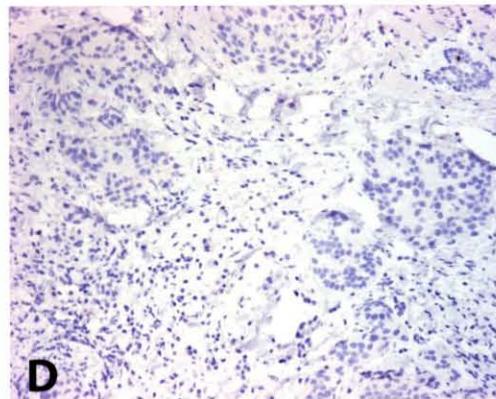
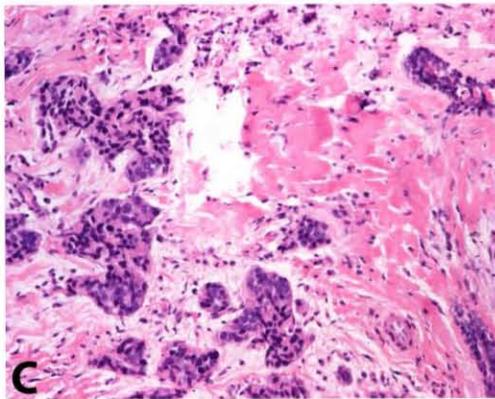
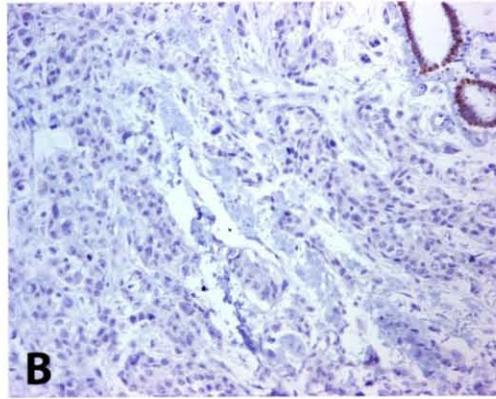
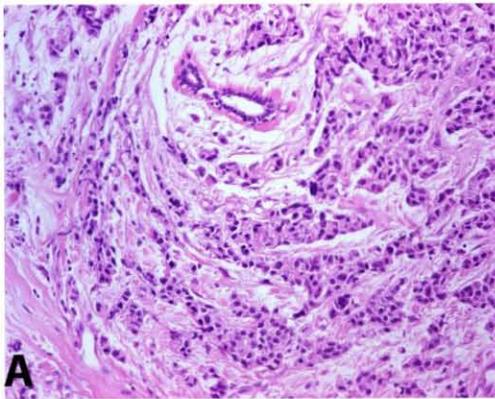
\* Tipo de lesión: negativo=CIS, Positivo=Carcinoma invasor.

**Tabla 4.** Causas de discordancia para RE, RP y Her2.

| Causa                                     | No. de eventos | RE | RP | Her2 |
|---|----------------|----|----|------|
| Error técnico                             | 11             | 1  | 7  | 3    |
| Error de interpretación                   | 11             | 1  | 7  | 3    |
| Heterogeneidad tumoral                    | 7              | 2  | 3  | 2    |
| Tratamiento neoadyuvante                  | 5              | 1  | 4  | -    |
| Descalcificación por quelantes de calcio. | 2              | 1  | 1  | -    |
| Error secretarial.                        | 1              | -  | -  | 1    |

**Tabla 5.** Causas de discordancia para diagnóstico.

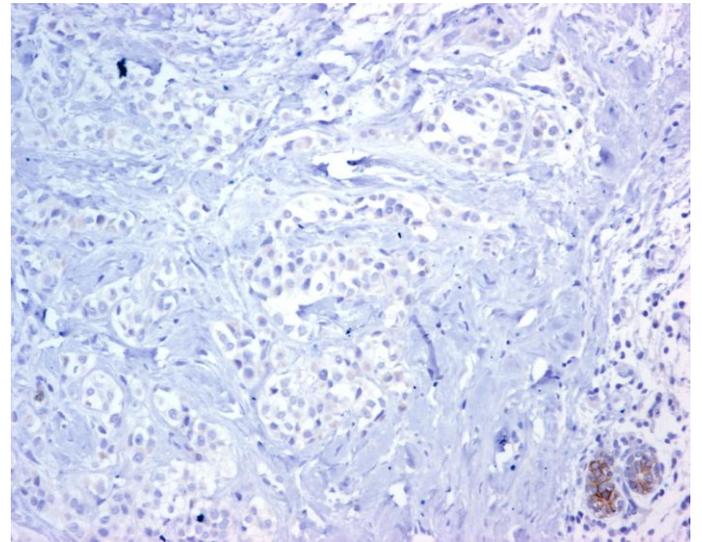
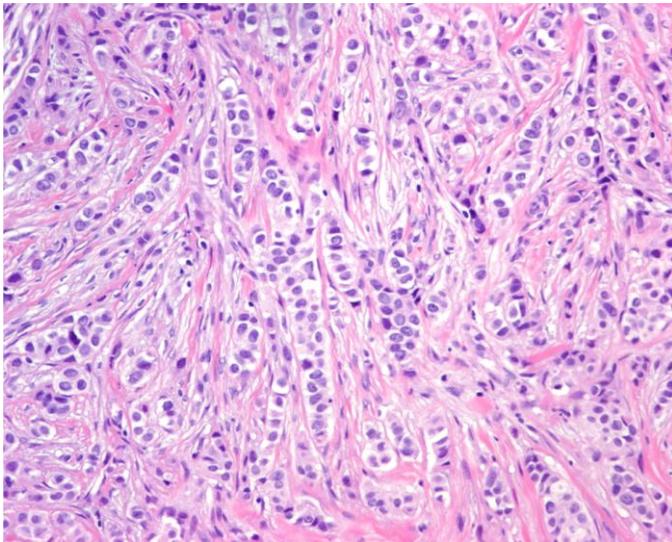
| <b>Causa</b>                 | <b>No. de eventos</b> |
|------------------------------|-----------------------|
| Error de interpretación      | 5                     |
| Error técnico                | 1                     |
| Limitación de muestreo (CNB) | 2                     |
| Heterogeneidad tumoral       | 1                     |
| Tratamiento neoadyuvante     | 1                     |
| Escasez de tejido            | 1                     |



## **Pies de página**

### **Foto 1**

- A) Imagen en HE con CDI de caso 1.
- B) Inmunohistoquímica para RE, muestra control interno positivo, la neoplasia es negativa, estos cambios están asociados a tratamiento, la interpretación fue adecuada.
- C) Caso 18 con CDI, a la derecha se muestra tejido residual normal
- D) Inmunohistoquímica para RP con técnica deficiente, se observa control interno negativo; este caso fue interpretado como negativo. (Error asociado a técnica deficiente)
- E) Caso 2 muestra CDI
- F) La tinción para HER2 muestra artefacto con tinción citoplasmática y membranosa, el caso fue interpretado como 1+
- G) HE donde se observa CIS con área sospechosa de microinvasión
- H) Tinción para calponina donde se observa ausencia de células basales en componente infiltrante, este caso se interpretó como CIS (Error de interpretación)



**Foto 2.**

Corte en HE donde se observa neoplasia con patrón clásico en filas indias, en la región central se observa formación ductal, del lado derecho tinción de IHQ para E-cadherina, negativa en la neoplasia.