



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
DR. EDUARDO LICEAGA  
SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.**

**VARIABILIDAD DE INTERPRETACIÓN DEL  
INMUNOMARCADOR HER2 EN CARCINOMA  
DE MAMA INVASOR DUCTAL DE TIPO NOS  
ENTRE LAMINILLA DIGITALIZADA Y  
COMPUTADOR CONTRA LAMINILLA  
OBSERVADA MEDIANTE MICROSCOPIA DE  
LUZ.**

**TESIS  
QUE PRESENTA:  
DR. JORGE ANTONIO GÓMEZ NAVARRO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA.**



**DR. EDUARDO LICEAGA**

**TUTOR: DRA. JACOMINE REYES CARRASCO.  
Médico Adscrito al Servicio de Patología Quirúrgica.**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.**

**NOVIEMBRE 2022**



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.

## **RESUMEN:**

### **Antecedentes**

En los últimos años ha habido un avance tecnológico considerable en la patología digital permitiendo la digitalización de alta resolución de las muestras.

Se ha demostrado en la literatura que la valoración de las muestras a través de imágenes digitalizadas proporciona un medio confiable y preciso cuando se compara contra laminillas convencionales, independientemente del sitio y el espécimen a evaluar, con concordancias cercanas al 95% y discordancias menores al 5% en diversos estudios y revisiones sistemáticas.

### **Objetivos**

Determinar si existe variabilidad de interpretación del inmunomarcador HER2 en aquellos carcinomas invasores mamarios de tipo NOS en una laminilla digitalizada y observada a través de un computador contra una laminilla convencional observada mediante microscopia de luz para su interpretación en la totalidad de casos del año 2021 del HGM (360).

### **Justificación**

Determinar si el uso de laminillas digitalizadas y visualizadas en un equipo de cómputo concuerda con la valoración tradicional de los cortes histológicos para verificar una certeza diagnóstica; comenzar a realizar valoraciones cuantitativas donde las mediciones sean más precisas e implementar posteriormente en el Servicio, así como uso de software.

### **Metodología-material y métodos.**

Estudio retrospectivo, transversal, observacional, analítico.

Se utilizó material del archivo del Servicio de Patología de 61 casos de pacientes del HGM con diagnóstico previo de carcinoma mamario invasor tipo NOS e inmunohistoquímica de HER2. Se revisaron los cortes histológicos y se verificó la clasificación de acuerdo con los hallazgos histopatológicos en 4 grupos. Se digitalizaron los casos y se comparó la microscopia óptica contra digital, siendo valorados ambos por un mismo patólogo

acreditado por el CAMP.

**Resultados.**

Se obtuvo que el margen de variación entre una valoración de un caso digitalizado comparado contra microscopia óptica tuvo una concordancia del >95 % entre métodos, con índice de Kappa de 0.8.

**Palabras clave:** patología digital, HER2, carcinomas mamarios.

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi agradecimiento es a todas las personas que apoyaron en la realización de este estudio, la Dra. Jacomine Reyes Carrasco, la Dra. Ana Alfaro Cruz, la Dra. Ariadna Lucio. Al personal administrativo y de archivo. A mis profesores y maestros por sus enseñanzas, a mis compañeros de trabajo Rmas, Rmenos por la convivencia y a la pato-familia Fernanda, Carolina, Beto, Paulina, Lulu, Mario y Sabrina por este camino recorrido.

## **DEDICATORIA**

Este trabajo, así como mi especialidad se la dedico a mi familia: a mis padres, hermanas y sobrina quienes han apoyado y motivado cada uno de mis sueños y metas. A mi maestra y amiga Adelita, por ser pilar importante en mi formación profesional y personal. A Brizet por haber sido un apoyo incondicional, fuente de buenos deseos y agradables momentos.

Gracias a todos, esto es por ustedes y para ustedes.

## ÍNDICE GENERAL

• Antecedentes	7
• Planteamiento del problema	9
• Justificación	10
• Hipótesis	11
• Objetivos	11
• Material y métodos	12
• Resultados	17
• Discusión	19
• Conclusiones	21
• Anexos	22
• Referencias bibliográficas	23

## 1. ANTECEDENTES

La evolución de la patología está en constante crecimiento. El dominio cotidiano del patólogo es el proporcionar información diagnóstica cualitativa, basada en una visión integral de la patología, complementada con la información clínica. Adicional a ello, la creciente demanda y necesidad de una evaluación semicuantitativa y cuantitativa de las características patológicas y la expresión de biomarcadores. Actualmente existe una explosión en la patología digital, sobre todo a partir de la pandemia de COVID-19, en especial las aplicaciones de análisis de imágenes que siguen los desarrollos de escaneo digital <sup>(1)</sup>. Teniendo tareas desde la morfometría hasta el reconocimiento automatizado de patrones, se ha aplicado a estudios moleculares subcelulares hasta funciones de aprendizaje continuo y control de calidad <sup>(2)</sup>.

Sin duda la patología digital abre la posibilidad de incorporar inteligencia artificial, mejor conocida como patología computacional, para el desarrollo de algoritmos e interpretación de ciertas características histológicas concretas, entre ellas la cuantificación de biomarcadores. Adicional a ello el uso de las técnicas conocidas como: aprendizaje profundo (*deep learning*) están extendiéndose y avanzando lentamente en este campo <sup>(3)</sup>. Existiendo oportunidades específicas para aprovechar ese potencial, especialmente en cáncer, para que los algoritmos se nutran a sí mismos y resuelvan otro tipo de cuestionamientos diferentes.

El gran obstáculo para la incorporación de la patología digital resulta fundamentalmente económico y técnico; en parte porque una imagen generada por el escáner tiene un gran tamaño, comparado con una imagen radiológica. Los escáneres son caros, el procesado y almacenaje de la imagen requiere servidores potentes <sup>(4)</sup>. Sin embargo, dentro de las ventajas se podrían enumerar el resguardo y la recuperación de información basada en nuevos motores de búsqueda que pueden compartirse a través de páginas web, recuperación de imágenes fotográficas o de preparaciones microscópicas digitalizadas eficientemente <sup>(5)</sup>. Una red de patología digital que flexibiliza la dependencia

geográfica, permite la derivación de casos, reduce riesgos de transporte del material, reduce tiempos de espera, así como la reasignación de cargas de trabajo para los histotecnólogos y patólogos al visualizar los casos y poder reportarlos inclusive de manera remota <sup>(6,7)</sup>.

Las diferencias en evaluaciones podrían corresponder a una sobregradificación o infragradificación del caso al compararse a través de una imagen; sin embargo como señala Borowsky A y col.<sup>(8)</sup> en su estudio donde compara 5849 casos (laminillas) a través del microscopio estándar contra imágenes digitalizadas por un equipo de 19 patólogos que evalúan ambos métodos, encontrando discrepancias de 3.64% para los casos digitalizados, del 3.20% para la microscopia óptica y entre ambos del 0.44%, concluyendo que existe una concordancia mayor al 95% , donde las imágenes digitalizadas no son inferiores a las laminillas tradicionales<sup>(8)</sup>. En Mukhopadhyay y col. <sup>(9)</sup> con su estudio de no inferioridad entre imágenes digitalizadas contra microscopia tradicional de 1992 casos evaluados por 16 patólogos contrastando ambos métodos, se encontró una discordancia para los casos digitalizados de 4.9%, 4.6% para microscopia óptica y entre métodos del 0.4% concluyendo que existe una concordancia cercana al 95% donde los casos digitalizados no son inferiores a la microscopia óptica <sup>(9)</sup>. En Araújo y col. <sup>(10)</sup> en su revisión sistemática, señalan una excelente concordancia entre métodos de microscopia óptica contra digital con valores que oscilaron entre el 87 % y el 98,3 % (rango del coeficiente  $\kappa$  0,8-0,98) <sup>(10)</sup>. En Mills A. y col. <sup>(11)</sup> con su estudio que compara 510 casos de patología quirúrgica entre microscopia óptica versus digital por un grupo de patólogos que evaluaron ambas modalidades señalando que las tasas medias de discordancia son de 4,8 % en la modalidad óptica frente a 4,4 % en la digital concluyendo que el sitio del órgano y el tipo de espécimen no influyeron significativamente en las diferencias y en los tiempos de interpretación <sup>(11)</sup>.

Por otra parte, con la aparición de terapias dirigidas molecularmente ha surgido una mayor importancia a las pruebas de diagnóstico para guiar la intervención terapéutica. Ejemplo de ello es la medición de la expresión de p185HER-2/neu

(producto proteico del gen HER2), cuya importancia radica en el empleo de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal prescrito sólo para pacientes cuyos tumores lo sobre expresen o demuestran amplificación del gen HER2 basada en la expresión por inmunohistoquímica o hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés) <sup>(12,13)</sup>.

Se ha publicado una importante discordancia entre HER2 medida por análisis inmunohistoquímico y por amplificación del gen en FISH, particularmente en aquellos tumores calificados por inmunohistoquímica como 2+. Se ha demostrado que el análisis de imágenes computarizado, a través de algoritmos diagnósticos (microscopía digital) proporciona un medio más preciso y con mayor objetividad para la interpretación inmunohistoquímica de HER2, en comparación con la microscopía manual <sup>(14,15)</sup>.

Así también, los laboratorios de anatomía patológica necesitan ser evaluados para verificar que sus procesos se realicen con calidad. La ISO 15189 se divide en dos partes, la parte de gestión correspondiente a los requisitos para la certificación de sistemas de calidad y la parte técnica que describe los requisitos para el personal, instalaciones, equipos, procedimientos, garantía de calidad e informes. Esta norma acredita y demuestra de manera objetiva e independiente, el compromiso de un laboratorio con la calidad y con la competencia técnica <sup>(16)</sup>.

Actualmente las comparaciones se realizan entre microscopía de luz contra análisis de imágenes digitales (software) actualmente poco accesibles en nuestro medio como se señala en Jakobsen y col. <sup>(17)</sup>, en Koopman T y col. <sup>(18)</sup> y en Qaiser T y col. <sup>(19)</sup> en literatura anglosajona y en Latinoamérica en Figueroa y col. <sup>(20)</sup> señalan la obtención de una concordancia de 0.908 (IC95%: 0.823-0.992) con una p significativa (< .001) entre estos métodos.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Abordando y dando atención a las principales neoplasias que afectan a la población, siendo el carcinoma de mama el más frecuente, el rol del patólogo

juega un punto clave. La determinación del perfil molecular de la neoplasia tiene implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas, según la valoración de criterios estandarizados en la histología y la interpretación de los diferentes estudios de inmunohistoquímica.

La interpretación del estudio de inmunohistoquímica en carcinomas de mama actualmente se realiza en algunos centros a través de imágenes digitalizadas y no de las laminillas tradicionales. En años pasados se han realizado este tipo de cuestionamientos en Estados Unidos primordialmente, obteniéndose una respuesta de discrepancias menores al 5% y concordancias por arriba del 95% y pasando a explorar ahora el uso de evaluación a través de algoritmos diagnósticos (software); Sin embargo en latinoamericana existe poca familiaridad con digitalización de casos de laminillas, escasa valoración de biopsias a través de imágenes digitalizadas y muy limitado el uso de software especializado, resultando en ninguna publicación en México y en latinoamericana de los últimos 10 años que compare la discrepancia entre ambos métodos. Valorar este rubro resulta de interés ya que de existir concordancias iguales o mayores al 95% y discrepancias ínfimas como las reportadas en la literatura podría sugerirse y extenderse el uso de valuación de imágenes digitalizadas.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Determinar si el uso de laminillas digitalizadas y visualizadas en un equipo de cómputo en la valoración del inmunomarcador HER2 concuerda con la valoración tradicional de los cortes histológicos resulta conveniente para verificar una certeza diagnóstica. Este tipo de práctica, es el paso inicial a la patología digital, encaminada a realizar mejores valoraciones cuantitativas donde las mediciones sean más precisas y no subjetivas entre observadores y entre estos mismos. Posteriormente, de forma secuencial, se puede plantear hacer uso de softwares de análisis de imágenes, con el fin de otorgar mayor certeza y precisión diagnóstica, abriendo nuevas líneas de investigación con apoyo de la inteligencia artificial en aspectos que podrían haber pasado desapercibidos por la vista

humana y que pudiesen correlacionar con el comportamiento biológico, el tratamiento y el pronóstico de una enfermedad en el paciente.

La realización de estas acciones cumpliría con los aspectos fundamentales que busca la ISO 15189 en beneficio de un sistema de gestión de calidad, competencia técnica y producción de resultados técnicamente válidos y reproducibles que, hasta el momento, la mayoría de los servicios de anatomía patológica no verifican y que en el Hospital General de México podría implementarse.

#### **4. HIPÓTESIS**

Al realizar una valoración de los estudios de HER2 por inmunohistoquímica en una laminilla digitalizada y observada a través de un computador contra una laminilla convencional visualizada mediante microscopia de luz, se espera obtener una concordancia del 95 % y discordancia menor al 5%, semejante a los trabajos publicados en la literatura anglosajona.

#### **5. OBJETIVOS**

**5.1. Objetivo general:** Determinar si existe variabilidad de gradificación del inmunomarcador HER2 en aquellos carcinomas invasores mamarios de tipo NOS en una laminilla digitalizada y analizada a través de un computador contra una laminilla convencional observada mediante microscopia de luz para su interpretación en una muestra representativa del año 2021 en el Hospital General de México.

**5.2. Objetivos específicos:**

- Seleccionar casos que morfológicamente corresponden a carcinomas ductales infiltrantes tipo NOS previamente diagnosticados.
- Valorar visualmente casos de inmunohistoquímica HER2.
- Digitalizar los casos de inmunohistoquímica HER2.
- Valorar por computadora los casos digitalizados.

-Realizar analítica para determinar concordancia entre ambos métodos a través de índice Kappa y tablas de contingencia.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. Tipo y diseño de estudio

- Temporalidad: Retrospectivo.
- Medición: Transversal.
- De acuerdo con la intervención del investigador: Observacional.
- Comparación de población: Analítico.

### 6.2. Población

Material de archivo de estudios histopatológicos (laminillas de hematoxilina y eosina e inmunomarcador HER2) del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con diagnóstico previo de carcinoma mamario invasor tipo NOS y con estudio de inmunohistoquímica HER2 del año 2021. El total de casos que correspondieron a carcinomas infiltrantes de mama evaluados fueron 380, de los cuales 20 no contaban con panel de inmunohistoquímica resultando en 360 casos de carcinomas infiltrantes y panel de inmunohistoquímica, tomándose ese número como el tamaño de nuestra población en el año 2021.

### 6.3. Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra fue calculado con la fórmula para estudios de concordancia de Kappa, cuando la población es finita:

$$n = \frac{NZ\alpha^2 PQ}{(N-1)E^2 + Z\alpha^2 PQ}$$

Donde:

P = proporción de éxito; que se conoce de estudios previos (95%).

Q = (1-P) = proporción de fracasos.

Z<sub>α</sub> = puntuación Z de alfa a 0.05= 1.96

E = Error de estimación = 5%

N = número de los elementos de la población = 360

n = # casos.

$$n = \frac{(360) (1.96)^2 (95) (1-95)}{(360-1) (5)^2 + (1.96)^2 (1-95)}$$

n = 61 casos.

#### **6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

\*Inclusión:

- 1) Material de archivo con diagnóstico histopatológico de carcinomas ductales tipo NOS primarios e invasores sin tratamiento previo indicado en la solicitud de estudio histopatológico, correspondientes al año 2021.
- 2) Sexo femenino.
- 3) Rango de edad entre los 20 y 90 años.
- 4) Biopsias trucut y/o escisión local amplia (ELA).
- 5) Casos con escala de Nottingham grado 1, 2 y 3.
- 6) Panel de inmunohistoquímica HER2 con testigo adecuado.

\*Exclusión:

1. Casos de tumores epiteliales no ductales, lesiones mioepiteliales, tumores mesenquimatosos, tumores fibroepiteliales, tumores del pezón y tumores metastásicos.
2. Casos de tumores epiteliales ductales tipo NOS previamente tratados señalado en la solicitud de estudio histopatológico
3. Mastectomías simples, radicales y radicales modificadas.
4. Carcinomas in situ.
5. Sexo masculino.
6. Casos sin estudio de inmunohistoquímica, testigo inadecuado o material en mal estado.

### 6.5. Definición de las variables

Independientes: Escala Nottingham, Edad, Sexo, Tipo histológico.

Dependientes: Gradificación HER2.

Tabla 1. Operacionalización de las variables

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Valores</b>
Escala Nottingham	Grado histológico otorgado por diferenciación tubular, pleomorfismo nuclear y mitosis	Cuantitativa discontinua	Puntos	Grado 1 (3-5 puntos) Grado 2 (6-7 puntos) Grado 3 (8-9 puntos)
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Cuantitativa	Años	No aplica
Sexo	Fenotipo de la persona	Cualitativa nominal	Hombre/Mujer	0: masculino o 1: femenino
Tipo	Fenotipo	Cualitativa	Presente/Ausent	No aplica

histológico	histológico del tumor	nominal	e	
HER2 Gradificación	Intensidad de inmunorreacción membranar	Cuantitativa discontinua	Cruces (+)	0: Negativo 1+: Negativo. 2+: Equivoco. 3+: Positivo

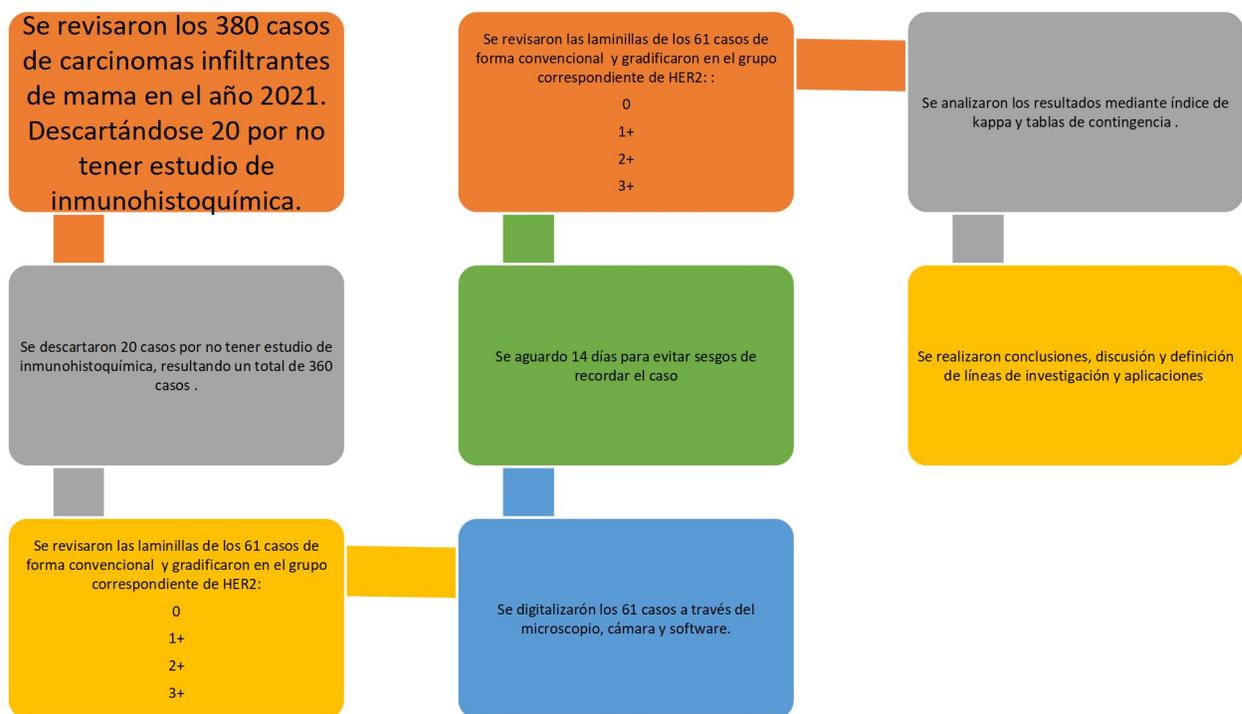
### 6.6. Procedimiento

1. Se seleccionaron los casos que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, considerando los primeros 61 casos del año 2021.
2. Se revisaron los cortes histológicos y se verificó la clasificación previa de acuerdo con los hallazgos histopatológicos y de estudio de inmunohistoquímica HER2 en 4 grupos según correspondiese la valoración de la intensidad del inmunomarcador (0, 1+, 2+, 3+ como se evalúa y reporta de forma estandarizada; véase [anexo1](#)) con un parámetro inicial de la valuación del patólogo revisor inicial. Se valoró a través de un microscopio de luz convencional (Modelo Axiolab A1, Marca Zeiss) por parte de un patólogo acreditado por el Consejo Mexicano de Patólogos.
3. Se digitalizó el estudio de inmunohistoquímica a través de un microscopio de luz convencional (Modelo Axiolab A1, Marca Zeiss a 20 x), software Microvisioner y cámara Zeiss-Axiocam Modelo ERc5s.
4. Se revisaron los casos digitalizados pasados 14 días, para evitar sesgos de recordar algún caso que haya sido interpretado de cierta forma. Se evaluó a través de una computadora portátil (Honor modelo Magicbook 15) para su clasificación de acuerdo con los hallazgos de inmunohistoquímica en 4 grupos según correspondió la valoración de la intensidad del inmunomarcador HER2 (0, 1+, 2+,

3+ como se evalúa y reporta de forma estandarizada en las laminillas físicas; véase anexo 1) por parte del mismo patólogo acreditado por el Consejo Mexicano de Patólogos.

5. Se realizó un análisis estadístico y reporte de los resultados a través de índice de kappa y tablas de contingencia.

7. Se realizaron conclusiones y definió nuevas líneas de investigación y aplicaciones.



## 7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se consideró un estudio sin riesgo de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en Salud, al realizar el análisis de laminillas de casos con diagnóstico ya emitido. No se conocía la identidad de los pacientes y el resultado de este estudio no impacto en el tratamiento y pronóstico de los mismos.

## 8. RESULTADOS

De los 61 casos analizados se obtuvo un rango de edad comprendido entre los 32 a 81 años, con una media de 54.74 años, mediana de 52 años y moda de 44 años. Se identificó al grado histológico 2 (grado intermedio) como el más frecuente de los casos con un 47.5% de estos, seguido por el grado 3 (alto grado) en un 37.7% y finalmente el grado 1 (bajo grado) en un 14.8%. En la tabla 3, se identifica la ponderación acorde a la clasificación de Nottingham y en la tabla 4 se puede identificar con respecto a la valoración de Her2 por laminilla digitalizada como los carcinomas mamarios de grado histológico 1 (bajo grado) fueron evaluados en el estudio de inmunohistoquímica Her2 como negativo 0+ en más del 80% (7 casos). Los carcinomas mamarios grado histológico 2 (grado intermedio) fueron evaluados en el estudio de inmunohistoquímica Her2 como negativo 0+ en más del 80% (25 casos). Los carcinomas mamarios grado histológico 3 (alto grado) fueron evaluados en el estudio de inmunohistoquímica Her2 como negativo 0+ en más del 80% de todos los (19 casos).

Tabla 3.

Clasificación de Nottingham	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
4 PUNTOS (1-2-1)	1	1.6	1.6	1.6
4 PUNTOS (2-1-1)	1	1.6	1.6	3.3
5 PUNTOS (2-2-1)	1	1.6	1.6	4.9
5 PUNTOS (1-2-2)	2	3.3	3.3	8.2
5 PUNTOS (2-2-1)	5	8.2	8.2	16.4
6 PUNTOS (2-2-2)	1	1.6	1.6	18.0
6 PUNTOS (2-3-1)	7	11.5	11.5	29.5
6 PUNTOS (3-2-1)	8	13.1	13.1	42.6
7 PUNTOS (2-3-2)	1	1.6	1.6	44.3
7 PUNTOS (3-2-2)	3	4.9	4.9	49.2
7 PUNTOS (3-3-1)	8	13.1	13.1	62.3
8 PUNTOS (3-3-2)	10	16.4	16.4	78.7

9 PUNTOS (3-3-3)	13	21.3	21.3	100.0
Total	61	100.0	100.0	

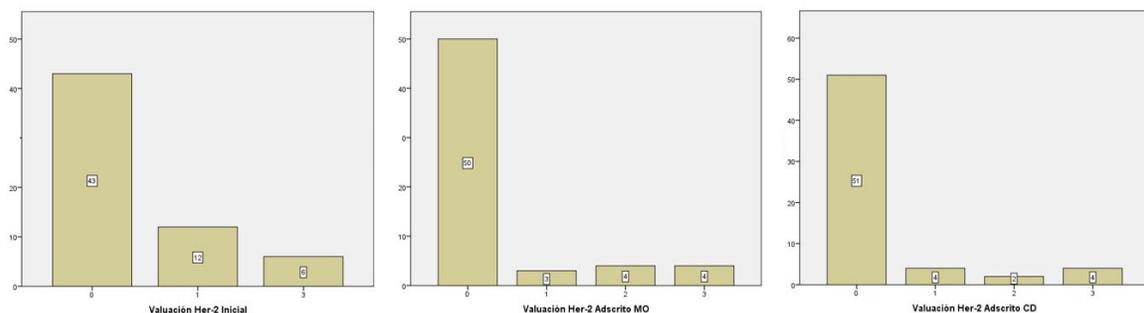
Tabla 4.

**Grado histológico \* Valuación Her-2 Adscrito CD**

		Valuación Her-2 Adscrito CD				Total
		0	1	2	3	
Grado histológico	1	7	0	1	1	9
	2	25	2	0	2	29
	3	19	2	1	1	23
Total		51	4	2	4	61

En la valoración inicial de Her2 se identificaron 43 casos considerados como Her2 negativo 0+, 12 casos considerados como Her2 1+ y 6 casos considerados como Her2 3+. Destacando la ausencia de casos considerados Her2 2+. En cuanto a la valoración Microscopia Óptica (MO) se identificaron 50 casos considerados como un Her2 negativo 0+, 3 casos considerados como Her2 1+, 4 casos considerados como Her2 2+ y 4 casos considerados como Her2 3+. En cuanto a la valoración del Caso Digitalizado (CD) se identificaron 51 casos considerados como un Her2 negativo 0+, 4 casos considerados como Her2 1+, 2 casos considerados como Her2 2+ y 4 casos considerados como Her2 3+. Obsérvese gráfico 1.

Gráfico 1.



Además, se obtuvo el grado de correlación por tablas de contingencia e índice de kappa de 0.893, como se identifica en la tabla 5.

Tabla 5.

**Valuación Her-2 Adscrito MO \* Valuación Her-2 Adscrito CD Tabla de contingencia**

		Valuación Her-2 Adscrito CD				Total
		0	1	2	3	
Valuación Her-2 Adscrito MO	0	50	0	0	0	50
	1	0	3	0	0	3
	2	1	1	2	0	4
	3	0	0	0	4	4
Total		51	4	2	4	61

**Medidas simétricas**

		Valuación	Error Asintótico estandarizado <sup>a</sup>	Aproximación T <sup>b</sup>	Significancia aproximada
Medida de Kappa		.893	.071	10.358	.000
N de casos validos		61			

a. No asumir la hipótesis nula.

b. Usando el error estándar asintótico asumiendo la hipótesis nula.

## 9. DISCUSIÓN

En este estudio se identificó una concordancia entre la valoración de la microscopia óptica y la evaluación de laminillas digitalizadas a través de un computador por índice de kappa de 0.893 con una muestra de 61 casos para una población de 360 individuos, resultando en una concordancia considerada como muy buena ya que se encuentra dentro del rango de los 0.8-1.0 como se señala en la tabla 5 <sup>(21)</sup>.

Tabla 5. Tomada y modificada de García KJ y col (21).

Índice kappa	Fuerza de la concordancia
Menor de 0,00	Sin concordancia
0,00 a 0,20	Insignificante
0,21 a 0,40	Media
0,41 a 0,60	Moderada
0,61 a 0,80	Sustancial
0,81 a 1,00	Casi perfecta

Con estos resultados se da respuesta a la hipótesis que originó este trabajo, obteniéndose una concordancia mayor del 95 % y discordancia menor al 5% propuesta, muy semejante a los trabajos publicados en la literatura como se señala en Mukhopadhyay y col. (9) donde se encontró una discordancia para los casos digitalizados de 4.9%, 4.6% para microscopia óptica y entre métodos del 0.4% (9). En Araújo y col. (10) con valores entre el 87 % y el 98,3 % (rango del coeficiente  $\kappa$  0,8-0,98) (10). En Mills A. y col. (11) con tasas medias de discordancia de 4,8 % en la modalidad óptica frente a 4,4 % en la digital de casos de patología quirúrgica. Así como en Figueroa y col. (20) con una concordancia de 0.908 (IC95%: 0.823-0.992) con una p significativa ( $< .001$ ) entre estos métodos para casos de carcinomas mamarios.

Resulta interesante destacar como el grupo de gradificación de Her2 1+ y Her2 3+ son los más estables y no sufren modificaciones significativas; sin embargo, como ha quedado plasmado en la literatura, el grupo Her2 2+ (inequívoco) puede quedar subdiagnosticado tanto por la creencia de no poder ser acreedor de tratamiento aquel paciente con este reporte, o bien como una inadecuada interpretación del inmunomarcador. Quedando en un porcentaje nada despreciable de ocasiones en un grupo inferior o superior al que debiese corresponder como se señala en Hwang y col. (22). Cuando su función sirve tanto como un parámetro del control de calidad de inmunohistoquímica para marcadores pronósticos o bien, en esos

casos dudosos hacer uso de un panel de patólogos diferentes para la realización de consensos del caso o en su defecto, el uso de softwares para su evaluación para otorgar mayor certeza y aproximación diagnóstica en ausencia de estudios moleculares tipo FISH, el cual sería el estándar de oro para determinar amplificaciones del gen <sup>(14,15)</sup>.

## **10. CONCLUSIONES**

Este trabajo se añade a la lista reducida a nivel latinoamericano acerca de este tema, cuya simplificación neta sería, que la evaluación de un caso digitalizado es una alternativa completamente confiable y precisa para la realización de diagnósticos, ya sea en ausencia de microscopios para todo el personal evaluador, así como de forma remota, a través de dispositivos inteligentes. Tanto para evaluadores cotidianos, como expertos en el tema a distancia.

Este método puede servir como una herramienta auxiliar en la reclasificación de aquellos casos intermedios o inequívocos, hacia un grupo Her2 2+ que pudiesen haber quedado clasificados en otro grupo y viceversa, al tener en un campo la totalidad del espécimen y con ello poder calcular de manera más óptima el porcentaje de tejido con inmunomarcación positiva.

También queda demostrado que el proceso de digitalización de casos es un paso crucial para el desarrollo e implementación de métodos auxiliares del diagnóstico de forma cuantitativa. Así como, la creación de material para archivo, la docencia, publicación de artículos, desarrollo de nuevas competencias y evaluación constante a través de estándares de control de calidad más objetivos.

## 11. ANEXOS

### Anexo 1: Variable Her2-neu

\* Negativo (0): ausencia de tinción de membrana o tinción en menos del 10% de las células neoplásicas.

\* Negativo (1+): tinción de membrana débil, incompleta, apenas perceptible en más del 10% de las células neoplásicas.

\* Equivoco (2+): tinción completa de membrana e intensa en menos del 10% las células neoplásicas o tinción leve a moderada en más del 10% de las células neoplásicas.

\*Positivo (3+): tinción de membrana completa e intensa en más del 10% de las células neoplásicas <sup>(14)</sup>.

### Anexo 2: Hoja de recolección de datos.

No. Biopsia	ECU	Sexo	Edad	Pieza quirúrgica					
Diagnóstico histopatológico		Gradificación Nottingham		Grado histológico					
Número de IP		Inmunohistoquímica		Valuación de HER2 inicial					
		SI	NO	0	1+	2+	3+		
Valuación de HER2 Microscopia óptica				Valuación de HER2 Laminilla digitalizada					
Laminilla convencional	0	1+	2+	3+	Laminilla digitalizada	0	1+	2+	3+

## 12. REFERENCIAS

1. Dawson H. Digital pathology - Rising to the challenge. *Front Med (Lausanne)*. 2022 22; 9:888896.
2. Van Es SL. Digital pathology: semper ad meliora. *Pathology*. 2019; 51(1):1-10.
3. Priego B, Garcia M. Aspectos Teóricos y Técnicos Básicos de Deep Learning y Diagnóstico Asistido por Ordenador en Anatomía Patológica. *SEIS*. 2020; 140: 17-23.
4. Rosello E, Compañ D, Querol S. Informatización de los Servicios de Anatomía Patológica en el siglo XXI. *SEIS*. 2020; 140: 24-29.
5. Alfaro L, Pascual C. Recuperación de Información en Anatomía Patológica. Mas allá de las bases de datos. *SEIS*. 2020; 140: 30-35.
6. Gámez A. Hacia un modelo de redes de patología digital conectadas. *SEIS*. 2020; 140: 43-45.
7. Castrillo D, Cortell J. Transformación Digital en Patología. *SEIS*. 2020; 140: 46-47.
8. Borowsky AD, et al. Digital Whole Slide Imaging Compared With Light Microscopy for Primary Diagnosis in Surgical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 1;144(10):1245-1253.
9. Mukhopadhyay S, et al. Whole Slide Imaging Versus Microscopy for Primary Diagnosis in Surgical Pathology: A Multicenter Blinded Randomized Noninferiority Study of 1992 Cases (Pivotal Study). *Am J Surg Pathol*. 2018; 42(1) :39-52.
10. Araújo ALD, et al. The performance of digital microscopy for primary diagnosis in human pathology: a systematic review. *Virchows Arch*. 2019; 474(3):269-287.
11. Mills AM, Gradecki SE, Horton BJ, Blackwell R, Moskaluk CA, Mandell JW, Mills SE, Cathro HP. Diagnostic Efficiency in Digital Pathology: A Comparison of Optical Versus Digital Assessment in 510 Surgical Pathology Cases. *Am J Surg Pathol*. 2018; 42 (1):53-59.
12. Wolff AC, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;

36 (20): 2105-2122.

13. Rabbi F, Dabbagh SR, Angin P, Yetisen AK, Tasoglu S. Deep Learning-Enabled Technologies for Bioimage Analysis. *Micromachines (Basel)*. 2022; 13(2): 260.
14. College American of the Pathologist. Anatomic pathology checklist. CAP Accreditation Program. 2020: 38-43.
15. Pekar G, Kasselaki I, Pekar-Lukacs A, Dekany C, Hellberg D, Tot T. Equivocal (HER2 IHC 2+) breast carcinomas: gene-protein assay testing reveals association between genetic heterogeneity, individual cell amplification status and potential treatment benefits. *Histopathology*. 2019;74 (2) :300-310.
16. Matías X, García M. Incorporación de la Patología Digital en la práctica de Anatomía Patológica. *SEIS*. 2020; 140: 6-9.
17. Jakobsen MR, Teerapakpinyo C, Shuangshoti S, Keelawat S. Comparison between digital image analysis and visual assessment of immunohistochemical HER2 expression in breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2018; 214(12):2087-2092.
18. Koopman T, Buikema HJ, Hollema H, de Bock GH, van der Vegt B. What is the added value of digital image analysis of HER2 immunohistochemistry in breast cancer in clinical practice? A study with multiple platforms. *Histopathology*. 2019 ;74(6):917-924.
19. Kaiser T, et al. HER2 challenge contest: a detailed assessment of automated HER2 scoring algorithms in whole slide images of breast cancer tissues. *Histopathology*. 2018 ;72(2):227-238.
20. Figueroa M, et al. Alternatives to evaluate the immunohistochemistry of HER2/ neu: concordance between automated image analysis and manual interpretation. *Patología* 2018; 56(1):1-6.
21. Ocampo JD, et al. Image quality, reading, and mammography service in four diagnostic imaging centers in Manizales, Colombia. *Biomedica*. 2021; 41(1):52-64.
22. Hwang HW, et al. Histologic analysis according to HER2 gene status in HER2 2+ invasive breast cancer: a study of 280 cases comparing ASCO/CAP 2013 and 2018 guideline recommendations. *Virchows Arch*. 2022; 480 (4):749-758.