

CONCORDANCIA DE LA CLASIFICACIÓN, EL GRADO HISTOLÓGICO, LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES Y DE HER2, EN LOS CARCINOMAS INVASORES DE MAMA, DIAGNOSTICADOS EN UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA DE LA CIUDAD DE POPAYÁN, ENTRE ENERO DE 2012 Y DICIEMBRE DE 2014”



Dra. ELVIA NOHELIA MUÑOZ ORDOÑEZ

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
POPAYÁN
2015**

CONCORDANCIA DE LA CLASIFICACIÓN, EL GRADO HISTOLÓGICO, LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES Y DE HER2, EN LOS CARCINOMAS INVASORES DE MAMA, DIAGNOSTICADOS EN UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA DE LA CIUDAD DE POPAYÁN, ENTRE ENERO DE 2012 Y DICIEMBRE DE 2014”



**Investigador:
Dra. ELVIA NOHELIA MUÑOZ ORDOÑEZ**

**Tutor Científico:
Dra. LIGIA CASTRO DE ORDOÑEZ**

**Tutor Metodológico:
Dra. BEATRIZ EUGENIA BASTIDAS**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
POPAYÁN
2015**

DEDICATORIA

El logro alcanzado se lo debo en primer lugar a Dios todo poderoso, que me guío en cada momento para alcanzar los objetivos.

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional.

A mis hijos por su paciencia y amor que me sirvieron de motivación cada día.

A mis profesores por su acompañamiento y compromiso en mi formación.

Elvia Nohelia Muñoz Ordoñez

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
TITULO	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
1 INTRODUCCIÓN	8
2 MARCO TEÓRICO	10
3 JUSTIFICACIÓN	21
4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
5 OBJETIVOS	23
5.1 OBJETIVO GENERAL	23
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
6 METODOLOGÍA	24
6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	25
6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	25
7 RESULTADOS	26
8 DISCUSIÓN	31
9 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	37

TITULO

“CONCORDANCIA DE LA CLASIFICACIÓN, EL GRADO HISTOLÓGICO, LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES Y DE HER2, EN LOS CARCINOMAS INVASORES DE MAMA, DIAGNOSTICADOS EN UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA DE LA CIUDAD DE POPAYÁN, ENTRE ENERO DE 2012 Y DICIEMBRE DE 2014”

RESUMEN

Objetivo: Determinar el grado de concordancia inter-observador para la clasificación, el grado histológico, el estado de los receptores hormonales y HER2, en mujeres diagnosticadas con Cáncer invasor de mama en la Compañía de Patólogos del Cauca del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2014.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, transversal de concordancia inter-observador, en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama que tengan estudios de inmunohistoquímica para receptores hormonales y HER2. La muestra fueron 91 de 247 casos que cumplieron criterios de inclusión y exclusión. El instrumento de recolección de datos, previamente evaluado por pares y corregido por prueba piloto, tuvo datos sociodemográficos obtenidos de los protocolos de las muestras y los datos histopatológicos evaluando las láminas histológicas independientemente por dos observadores. Se aplicó el índice kappa buscando el acuerdo entre ellos, los resultados se procesaron y tabularon en ESTATA versión 10.

Resultados: Se evaluaron 91 mujeres, con edad promedio de 59 años. La clasificación histológica, tuvo concordancia casi perfecta $k=0.9$; el 80.2% fueron Carcinomas ductales invasores no especiales. El grado histológico tuvo un $k=0.73$, los receptores hormonales $k=0.97$ y 0.95 para estrógenos y progesterona respectivamente. El HER2 tuvo una buena concordancia global con $k=0.78$, igual que las categorías $1+$ $k=0.65$ y $2+$ $k=0.75$, la categoría $3++$ tuvo concordancia casi perfecta $k=0.85$, hubo menos acuerdo para la categoría $0+$ $k=0.59$.

Conclusión: Existe concordancia casi perfecta para la clasificación histológica y los receptores hormonales; así como buena concordancia para el grado histológico; lo cual es acorde con la literatura. El acuerdo interobservador para el HER2 $3+$ es casi perfecto, lo cual tiene relevancia clínica por ser éstas las pacientes candidatas a terapia dirigida, aunque el acuerdo es menor para la categoría $0+$, esto no afecta el tratamiento. Nuestros resultados son comparables con estudios similares reportados en la literatura.

Palabras clave: Índice de concordancia, acuerdo interobservador, Carcinoma de mama, Receptores hormonales, HER2.

ABSTRACT

Objective: to determine the agreement between observers in classification and histologic grade with hormonal receptors and HER2 new markers, in women with diagnosis of invasive breast carcinoma, in the “Campania de patólogos del Cauca” from January first of 2012 to December 31 of 2014.

Materials and Methods: descriptive, cross-sectional study of interobserver agreement, in women diagnosed breast cancer with immunohistochemical studies to hormone receptors and HER2. We collected 241 cases, which 91 fulfilled inclusion criteria. The instrument for data collection was approved in the pilot test by academic pairs, included sociodemographic data from the remission protocol and the histopathologic data from two observers evaluating each lamina in double-blind. We apply kappa index, the data were analyzed by ESTATA 10 version.

Results: 91 women were evaluated, the average age was 59 años. Histologic classification were almost perfect with K: 0,9; 80,2% were usual ductal invasive carcinoma no specified. Histologic grade had a Kappa index of 0,73; hormonal receptors, K: 0,97 for estrogens and K: 0,65 for progesterone. Her2 had a good agreement with K: 0,78; also the categories, 1+ K: 0,65, 2+ K: 0,75, 3+ categories had an agreement almost perfect, K: 0,85, there were less agreement for category 0+ K: 0,59.

Conclusion: There is an almost perfect agreement for histologic classification, hormonal receptors and histologic grade, which is consistent with the literature. The interobserver agreement for Her2 is almost perfect, which is clinically relevant since these patients are candidates for targeted therapy, even though, the agreement is minor for 0+ categories, this does not affect the treatment. Our results are comparable with similar studies reported in the literature.

Keywords: Concordance index, interobserver agreement, breast carcinoma, hormone receptors, HER2.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia que más frecuentemente se diagnostica en las mujeres de todo el mundo y es la principal causa de muerte por cáncer en ellas, con una incidencia mundial de 1,7 millones de casos y 521.900 muertes durante el año 2012¹. Esta incidencia es muy variable entre las diferentes regiones, con tendencia general al aumento, siendo la mayor para América del Norte con tasas de hasta 99,4 por 100.000 habitantes. En Europa oriental, América del Sur y Asia occidental se presentan incidencias moderadas, mientras que la mayoría de los países africanos tienen las incidencias más bajas². En Colombia cada año se diagnostican cerca de 7 mil mujeres con cáncer de seno de las cuales alrededor de 2.500 mueren por dicha causa², la tasa de incidencia ajustada por edad entre 2002 y 2006 para todo el país, fue de 36.4 por 100.000 habitantes, siendo para el Departamento del Cauca de 20.8 por 100.000 habitantes³. Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían desde el 80% o más en Norteamérica y demás países desarrollados, hasta cifras inferiores al 40% en los países de bajos ingresos. Las bajas tasas de supervivencia observadas en los países poco desarrollados pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz y de servicios adecuados para el diagnóstico y tratamiento⁴; lo que lleva a que un alto porcentaje de las mujeres afectadas consulten en estadios avanzados de la enfermedad.

La detección del cáncer mamario comienza con la anamnesis y el examen físico, seguido de los estudios imagenológicos; sin embargo el diagnóstico definitivo se hace obteniendo una biopsia de la lesión, ya sea de forma percutánea (biopsia trucut) o excisional; con la que el patólogo determina entre otros parámetros, la clasificación y el grado histológico de la neoplasia.

En la glándula mamaria pueden encontrarse diferentes tipos de neoplasias malignas derivadas de los tejidos propios de esa región, sin embargo los

1. Lindsey A. Torre, Freddie Bray, Rebecca L. Siegel, et al. CA: Cancer Journal For Clinicians. 2015;65:87–108. Vol 65 No2 March/April 2015

2. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control. 2013[En línea] disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html> [mayo, 30, 2015].

3. Instituto Nacional de Cancerología. Grupo Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Tabla 83, Cáncer de mama. Incidencia estimada según departamentos, Colombia, 2002- 2006. Mayo,16, 2015

4. Coleman, MP. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). En: Rev.Lancet Oncol, 2008; 730–756.

carcinomas primarios son las más frecuentes y se han descrito múltiples categorías diagnósticas cuyos hallazgos histopatológicos y fenotípicos les confieren características clínicas y pronósticas específicas. Por ejemplo el carcinoma invasivo de la mama que comprende un grupo heterogéneo de tumores epiteliales malignos, se caracteriza por invasión a los tejidos adyacentes y alta tendencia de metástasis a sitios distantes.⁵ Entre sus tipos histológicos, el carcinoma ductal infiltrante (CDI) es la forma invasora más frecuente ya que constituye el 80% de todos los casos, presentándose con mayor frecuencia en las mujeres menores de 35 años. Su localización puede ser en cualquier parte de la mama pero con predilección en el cuadrante superior externo. La supervivencia global del CDI es del 35 al 50% a 10 años, según el estado de los factores de pronóstico, que incluyen grado nuclear, el tamaño del tumor, la presencia de ganglios linfáticos comprometidos y la invasión linfovascular.⁶ Universalmente se reconoce que el factor pronóstico más importante en la sobrevida por cáncer de mama es el compromiso de nódulos linfáticos axilares, sin embargo la expectativa de vida de pacientes con CDI, también depende del subtipo histológico, así los carcinomas mucinosos, papilares, cribiformes y tubulares tienen una sobrevida más extensa y las recurrencias son mucho menores. En los casos de CDI indeterminados o no especificados, la sobrevida es intermedia y las formas más infrecuentes, como son el sarcomatoide y el metaplásico, tienen un pobre pronóstico. Otros factores que influyen en el pronóstico del CDI son el estadio del cáncer al momento del diagnóstico, la expresión de receptores hormonales y la presencia de oncogenes como el HER2⁷.

5. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon. Edited by Fattaned A. Tavassoli & Peter Devilee. 2003;.13

6. Rosai, Juan. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9a ed. Philadelphia (E.U): Elsevier, 2004; 1800.

7. Uribe O., Alonso. Op.cit. Vol. 4 (3): p. 223-232.

2. MARCO TEORICO

➤ **Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario invasor⁸.** Parámetros que debe contener todo informe:

1. Tipo de procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado y localización anatómica por cuadrantes. Para realizar un completo reporte histopatológico del cáncer de mama, se recomienda que el médico especialista tratante consigne en la hoja de solicitud de patología y/o en la historia clínica del paciente, el nombre del procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado, el cual ira consignado en el informe definitivo de Patología. Dentro de las técnicas quirúrgicas diagnósticas se encuentran: biopsia abierta, biopsia trucut (cuyo resultado histológico tiene una alta correlación con la histología obtenida en biopsias quirúrgicas con bajos índices de falsos negativos (0.4%), sensibilidad y especificidad cercanas al 100%.⁹); Tumorectomía, Mastectomía simple, Mastectomía radical modificada, Cuadrantectomía.
2. Parámetros macroscópicos:
 - Tamaño del tumor en sus tres dimensiones: largo, ancho y profundidad.
 - Tipo de bordes: Infiltrantes y no infiltrantes.
 - Distancia del tumor con los bordes de resección y del lecho quirúrgico.
3. Parámetros microscópicos: Tipo histológico del carcinoma
 - Ductal infiltrante sin patrón específico.
 - Tubular.
 - Medular.
 - Mucinoso.
 - Secretor.
 - Papilar infiltrante.
 - Adenoideo quístico.
 - Metaplásico.
 - Cribiforme infiltrante.
 - Apocrino

8. Cardenas, Jesús, Sandoval, Francisco. Segunda Revisión del Consenso Nacional Sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. En: Rev. Mex. Mastol. 2006; Vol. 1, Núm. 1 Oct-Dic.

⁹ González M., Paulina; Taub E., Teresa; López P., Alejandra. Biopsias Percutáneas de Mama: Biopsia Core y Biopsia Estereotáxica Digital. En: Revista HCUCCh 2015; 17: 311 – 6. [En línea] Disponible en: http://www.redclinica.cl/HospitalClinicoWebNeo/Controls/Neochannels/Neo_CH6258/deploy/biopsias_per.pdf

- Otros.
- Lobulillar.
- Clásico (especificar porcentaje de células en anillo de sello).
- Alveolar, sólido, pleomórfico, túbulo-lobular.
- Pleomórfico.

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

4. Grado histológico: El carcinoma ductal infiltrante y todas sus variantes con excepción del carcinoma medular deberán ser graduados con el esquema de ScarffBloom - Richarson modificado que comprende:

➤ **Formación de túbulos:**

- Calificación de 1: El 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
- Calificación de 2: Del 10 al 75% del tumor compuesto por túbulos.
- Calificación de 3: Menos del 10% del tumor compuesto por túbulos.

➤ **Grado nuclear:**

- Calificación de 1: Núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
- Calificación de 2: Núcleo con moderada variación en tamaño y forma, puede observarse nucléolo prominente.
- Calificación de 3: Núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.

➤ **Número de mitosis:**

- Calificación de 1: Menos de 10 mitosis en diez campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
- Calificación de 2: De 10 a 20 mitosis en diez campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
- Calificación de 3: Más de 20 mitosis en diez campos de gran aumento.

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

- Grado I: 3 a 5 puntos
- Grado II: 6 a 7 puntos
- Grado III: 8 a 9 puntos

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

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

5. Compromiso del componente vascular y linfático valorado en el tejido peritumoral.
6. Fibrosis y necrosis expresada en porcentaje, sobre todo en pacientes que hayan recibido radio y quimioterapia.
7. Infiltración a piel, músculo o pezón.
8. Otras entidades asociadas (mastopatía, hiperplasia, etc.).
9. Determinación por inmunohistoquímica de receptores hormonales de estrógenos y progesterona en tejido tumoral, indicando el porcentaje de células neoplásicas que expresan positividad, así como de la sobreexpresión del oncogén HER2.
10. Disección axilar.
 - Definir si se hizo o no biopsia de ganglio centinela.
 - Si se realiza vaciamiento axilar, se debe especificar el total de ganglios disecados.
 - Número de ganglios con metástasis.
 - Tamaño de los ganglios disecados.
 - Reportar presencia o ausencia de infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos periganglionares.

➤ **Clasificación TNM**

Este sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) proporciona una estrategia para agrupar a las pacientes según el pronóstico. Las decisiones terapéuticas se formulan, en parte, de acuerdo con categorías de estadificación pero, principalmente, de acuerdo con el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos, los índices de los receptores de estrógeno y progesterona en el tejido tumoral, el estado del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (*HER2/neu*), el estado menopáusico y la salud general de la paciente.

El AJCC designó los estadios mediante la estadificación TNM¹⁰. Este sistema se modificó en 2002 y clasifica algunas categorías ganglionares que previamente se consideraba que correspondían al estadio II, como estadio III¹¹.

T: Tamaño del tumor

- T - Tumor primario

¹⁰ EDGE, SB., BYRD, DR.; COMPTON, CC.; et al. Breast. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 347-76

¹¹SINGLETARY, S.E.; ALLRED, C., ASHLEY, P., et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol. p. 20 (17): 3628-36, 2002.

- TX El tumor primario no puede ser evaluado.
- TO Sin evidencia de tumor.
- Tis Carcinoma in situ.
- Tis (CDIS) Carcinoma ductal in situ.
- Tis (CLIS) Carcinoma lobulillar in situ.
- Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón no asociada a tumor.

Nota: La enfermedad de Paget asociada con un tumor se clasifica de acuerdo al tamaño del mismo.

- T1 Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor.
- T1mic Microinvasión de 0.1 cm o menos.

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

La presencia de múltiples focos de microinvasión debe ser mencionada.

- T1a Mayor a 0.1 cm pero no mayor a 0.5 cm.
- T1b Mayor a 0.5 cm pero no mayor a 1 cm.
- T1c Mayor a 1 cm pero no mayor a 2 cm.
- T2 Tumor mayor a 2 cm pero no mayor a 5 cm.
- T3 Tumor mayor a 5 cm.
- T4 Tumor de cualquier tamaño que infiltra la pared torácica, la piel, ambas o es de tipo inflamatorio.

Nota: La pared del tórax incluye: costillas, músculos intercostales, músculo serrato anterior pero no el músculo pectoral.

- T4a Con extensión a la pared torácica.
- T4b Compromiso de la piel incluyendo piel de naranja, ulceración de la piel o cutánides satélites en la misma mama.
- T4c Con extensión a la piel y a la pared torácica (T4a y T4b).
- T4d Carcinoma inflamatorio.

N: Ganglios linfáticos regionales

- NX Los ganglios no pueden ser evaluados (previamente escindidos).
- NO Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
- N1 Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.

- N2 Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
 - N2a Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
 - N2b Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
 - N3 Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios de la mamaria interna involucrados.
 - N3a Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.
 - N3b Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
 - N3c Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.
- M - Metástasis a distancia
- MX No evaluables.
 - MO Sin metástasis a distancia.
 - M1 Con metástasis a distancia.

Tabla 1. Grupo de Estadificación

GRUPOS DE ETAPIFICACIÓN			
ESTADIO 0	TIS	N0	M0
ESTADIO I	T1*	N0	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T4	N1, N2	M0
ESTADIO IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
ESTADIO IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
ESTADIO IIIC	Cualquier T	N3	M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

* T1 incluye T1mic.

Fuente: Cárdenas Sánchez, Jesús, Sandoval Guerrero, Francisco. Segunda Revisión del Consenso Nacional Sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. En: Rev Mex Mastol 2006; Vol. 1. Núm. 1. Oct-Dic.

➤ **Determinación de la expresión de receptores hormonales y de HER2 en el cáncer de mama.**

Entre los métodos diagnósticos realizados sobre las piezas de biopsia y/o los especímenes quirúrgicos de cáncer de mama, el análisis de receptores hormonales, ofrece información para la prescripción correcta de los tratamientos endocrinos utilizados actualmente, además de tener utilidad como factor pronóstico, determinar el riesgo de recidiva, realizar el seguimiento post tratamiento y evaluar la respuesta al mismo. La incidencia de cánceres negativos para el receptor de estrógenos (RE) es alta hasta los 50 años de edad, pero a partir de allí se encuentran más frecuentemente tumores positivos para receptores estrogénicos¹². Las características del Cáncer de mama hormono dependiente son por lo general: presencia de Receptores de Estrógeno y/o Progesterona, alto grado de diferenciación histológica, mayor grado de diploidía del ADN, intervalo prolongado sin actividad tumoral, lenta evolución, mayor frecuencia en mujeres postmenopáusicas y adecuada respuesta a la hormonoterapia¹³. Los tumores que expresan tanto receptores de Estrógenos como de Progesterona, tienen una tasa de respuesta al tratamiento que se aproxima al 70%, la cual disminuye al 30% en aquellos tumores positivos para el receptor de Estrógenos y negativos para el receptor de Progesterona y al 10% si el tumor no expresa ninguno de ellos¹⁴.

El gen ERBB2 más conocido como HER2, se localiza en el cromosoma 17q11e21; codifica una glicoproteína transmembrana con actividad de tirosina quinasa: HER-2/neu, que está relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico expresado en la superficie de las células epiteliales normales de la mama. La activación de HER-2/neu, a través de la autofosforilación en residuos de tirosina, desencadena sucesos de señalización intracelular, que son cruciales para el crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia de las células tumorales. De 5 sitios de fosforilación de tirosina reportados para HER-2/neu, la fosforilación de Tyr-1248 es crítica para la transformación maligna. Algunos estudios sugieren que este sitio es el único sitio de fosforilación responsable de la oncogenicidad, así como para el acoplamiento a la vía de

¹² Rubin, Patología Fundamentos clinicopatológicos en medicina. Sexta Edición. Raphael Rubin, David S. Strayer, Emanuel Rubin. Wolters Kluwer Health España S.A., Lippincott Williams & Wilkins. 2012. p 933,935

¹³ Kamby, C. y Nielsen, DI. Routine management of disseminated disease with special emphasis on bone directed therapies. En: Textbook of Breast Cancer (Eds Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM), London: Martin Lunitz, 1997, 2001.

¹⁴ Fauci, Anthony, Braunwald, Eugene, Isselbacher Kurt. Et Al. Harrison: Principios de Medicina Interna. 14a ed. vol. 1. México D.F. McGraw- Hill. 1998

señalización Ras / MAP quinasa¹⁵. Los estudios han demostrado que el gen es amplificado en cerca del 15% de los pacientes con carcinoma primario de mama¹⁶. Recientes estudios han demostrado que los cánceres de mama invasivos HER2 positivos, responden favorablemente a la terapia dirigida a la proteína HER2 (Trastuzumab y Lapatinib)¹⁷. Además la amplificación de HER2 puede predecir la respuesta a la quimioterapia con Antraciclinas¹⁸.

La sobreexpresión de la proteína HER2 y la expresión del gen HER2 están estrechamente correlacionados, se pueden demostrar con diferentes técnicas como la inmunohistoquímica (para visualizar la proteína) y la técnica de hibridación in situ (para visualizar el gen). Las guías actuales recomiendan un sistema estandarizado de las pruebas de HER2 con validación de condiciones preanalíticas, tales como la manipulación del tejido y el procesamiento del mismo; control de calidad de los métodos analíticos y de interpretación postanalítica. Ni la inmunohistoquímica ni los métodos de hibridación in situ deben considerarse "estándar de oro" para la verdadera demostración de HER2; ambos métodos tienen ventajas y desventajas y se complementan entre sí, sin embargo en los casos de resultado indeterminado o equivoco (2+), se requiere el análisis por hibridación in situ fluorescente (FISH), para confirmar la amplificación del gen HER2¹⁹.

➤ **Técnica de Inmunohistoquímica para la detección de antígenos**

El mejor método para determinar si un cáncer de mama es hormono-dependiente es el análisis de la expresión de los receptores de Estrógenos, Progesterona y HER2 de las células tumorales, a través de diferentes técnicas, entre ellas la de Inmunohistoquímica (IHQ). Éste método, permite identificar en los tejidos, la presencia de determinados antígenos característicos de distintas líneas de diferenciación y funcionalismo celular. La IHQ se basa en la alta afinidad específica y complementaria de los anticuerpos y los antígenos. Los anticuerpos policlonales y monoclonales, están formados por dos cadenas pesadas y dos ligeras, que se agrupan en un molécula en forma de Y, con dos sitios de unión para el antígeno, los anticuerpos son marcados o conjugados con diversas sustancias como el isotiocianato de fluorescencia, enzimas como la peroxidasa,

¹⁵ Mahmoud, R.; Hussein, Saad; Abd-Elwahed, Ahmad; Rezk, Abdulwahed. Op.cit. P. 32 (2008) 698e707.

¹⁶ Lkhani, Sunil R., Ellis, Ian O., Schinitt, Stuart J., Et Al. Who Classification Of Tumours Of The Breast. International Agency For Research On Cancer. Lyon,. 4th Edition World Health Organization Classification of Tumours. 2012; 23

¹⁷ Ibid. p. 23

¹⁸ Brachtel, Elena. Op.cit. p. 793–819.

¹⁹ Brachtel, Elena. Op.cit. 793–819.

vitaminas como la biotina; oro coloidal, isótopos radioactivos, etcétera, estas sustancias, acopladas con otras, pueden hacerse visibles mediante diversas técnicas, permitiendo su localización, e infiriendo que donde se encuentren se ha producido una reacción antígeno-anticuerpo, y por ende, allí está presente el antígeno que se busca²⁰. En la práctica se emplean dos tipos de técnicas: la inmunofluorescencia, que utiliza anticuerpos marcados con fluoresceína y las técnicas inmunoenzimáticas, de las cuales las más empleadas son las del complejo peroxidasa-peroxidasa y avidina-biotina. En estas últimas los anticuerpos son marcados con enzimas que al reaccionar con algunos cromógenos producen un precipitado coloreado y visible al microscopio óptico. Esta última técnica es la utilizada en el laboratorio de la Compañía de Patólogos del Cauca, institución donde se realizó el presente estudio de investigación.

En Junio de 2010 se publicaron las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y del Colegio Americano de Patólogos, para obtener una prueba óptima en los receptores de Estrógeno y Progesterona, cuyo propósito fue mejorar la precisión de la prueba de inmunohistoquímica y su utilidad en la determinación de marcadores predictivos para el tratamiento del cáncer de mama²¹. Afirmaron que la sobreexpresión de receptores de Estrógeno y Progesterona, se asocia con los resultados clínicos y es un factor predictivo y pronóstico importante. La evaluación exacta del estado de estos receptores, permite tomar la decisión de una terapia endocrina dirigida, identificando así los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de ella. El rendimiento de la prueba es fundamental, sin embargo, hay evidencia de una amplia variabilidad en la eficacia de las pruebas y resultados inexactos (falsos negativos o falsos positivos) de hasta un 20%. La guía hace recomendaciones en los métodos de inmunohistoquímica para lograr un rendimiento óptimo y tener garantía de calidad. También recomienda que los receptores de Estrógenos y Progesterona se determinen en todas las personas con diagnóstico nuevo de cáncer de mama invasivo y además en aquellas que recaigan después del tratamiento. En esta guía, no se hizo una recomendación formal de las pruebas hormonales en pacientes con carcinoma ductal in situ, pero sugiere realizar una correlación con la clínica en estos pacientes. En cuanto al tejido utilizado para el diagnóstico, recomiendan preferir muestras grandes ó múltiples biopsias centrales del tumor para garantizar que sean representativas de la lesión (grado y tipo)¹⁴. Las guías anteriormente mencionadas fueron

²⁰ Winchester D.J., Winchester D.P., Atlas de oncología clínica. Cáncer de mama. Madrid (Esp.): Harcourt, 2001.

²¹ Hammond, M.E.; Hayes, D.F.; Dowsett, M.; Allred, D.C. Et Al. American Society Of Clinical Oncology/College Of American Pathologists Guideline Recommendations For Immunohistochemical Testing Of Estrogen And Progesterone Receptors In Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med 2010;134(6): P.907-22.

analizadas en el Consenso Nacional para el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, realizado en México en el 2011²², donde se especificaron las recomendaciones para el procesamiento e interpretación de las pruebas diagnósticas en cáncer de mama, las cuales incluyen:

I. Manejo de tejido mamario neoplásico

- a) Se debe utilizar formol amortiguado al 10%.
- b) El tejido debe ser colocado lo más rápido posible en el fijador, máximo una hora después de la cirugía.
- c) El tejido debe estar seccionado en cortes de 0.5 a 1.0 cm de espesor.
- d) La relación entre el volumen de la muestra y el fijador debe ser de 20:1.
- e) Se recomienda la fijación mínima de 6 h y máxima de 48.
- f) Se recomienda determinar receptores en el tumor primario y en los tumores metastásicos

II. Criterios de interpretación

Los siguientes lineamientos reducen la probabilidad de interpretaciones equivocadas:

- a) Se deben emplear clonas de anticuerpos validadas
 - Clonas para receptores de estrógeno: 1D5, 6F11, SP1, 1D5+ER.2.12318
 - Clonas para receptores de progesterona: 1 A6, 1294, 636, 31217
 - Clonas para HER2: 4D5, CB11, A08519.
- b) Siempre se deben revisar los controles positivos y negativos del tejido, con particular atención en los tejidos que se esperan negativos, para asegurar ausencia de tinción inespecífica.
- c) Revisar el control de reactivo negativo que acompaña al caso. No debe haber tinción inespecífica de fondo
- d) Interpretar cada tinción sólo en áreas de tejido bien conservado
- e) Los receptores de estrógenos son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de células neoplásicas.
- f) Los receptores de progesterona son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de células neoplásicas.

²² Cárdenas Sánchez, Jesús; Erazo Valle, Aura, Maafs Molina, Eduardo; Poitevin Chacón, Adela. Consenso Nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 4ª ed. México: Colima Elsevier, 2011.

➤ **Recomendación para la Evaluación de Receptores Hormonales**

El sistema de Allred para medir los receptores hormonales se calcula añadiendo dos números; el primero expresa el porcentaje de células positivas en el tumor (0, ninguna; 1 < 1%; 2 para 1% a 10%; 3 para 11% a 33%; 4 para 34% a 66%; y 5 para 67% a 100%). El segundo número expresa la intensidad de la tinción (1, débil; 2, moderado; y 3 fuerte), obteniendo una calificación máxima de 8; con un punto de corte para considerarlo Positivo de 3.

Los resultados de los receptores de Estrógenos (ER) y Progesterona (PGR) debe encajar en el perfil clínico del paciente que está siendo evaluado: Considerar el tipo de cáncer invasivo y el grado del cáncer en la interpretación, algunos tipos de cáncer como el lobular, mucinoso y carcinoma tubular son casi siempre ER positivo y sólo raramente ER negativo²³. Además en el reporte, el patólogo debe incluir una declaración de advertencia al clínico, en aquellos casos con receptores de Estrógenos y Progesterona negativos, en los cuales el estudio histopatológico de la muestra esté asociado normalmente a resultados positivos, por ejemplo tumores de bajo grado y los tipos tubular, lobulillar y mucinoso²⁴.

➤ **Sobreexpresión de HER2.**

La última actualización de las guías de la práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos del año 2013.²⁵ Se recomienda que la interpretación de la prueba se haga teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

- Positivo (3+): tinción circunferencial de membrana, intensa y uniforme en más del 10% de las células neoplásicas.
- Indeterminado (2+): tinción de membrana incompleta y/o de débil a moderada intensidad en más del 10% de células neoplásicas; ó tinción completa e intensa de membrana en menos del 10% de las células neoplásicas.
- Negativo (1+): tinción incompleta de membrana, débil o apenas perceptible, en más del 10% de las células neoplásicas.

23 Elizabeth, M.; Hammond, H.; Daniel, F. Mitch Dowsett, Hayes; Craig Allred, D. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*—Vol 134, June 2010.

24 HAMMOND, M.E.; HAYES, D.F.; DOWSETT, M.; ALLRED, D.C. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(6): p.907-22.

25 Wolff A, Hammond E, Hicks D, et al; American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):241–256

- Negativo (0+): no se identifica tinción o ésta es débil e incompleta en menos del 10% de las células neoplásicas.

En HER2, la clasificación sólo se aplica en el carcinoma invasor, no para el carcinoma in situ. Los casos que presenten positividad de HER2 en conductos y lobulillos normales no son valorables y deben repetirse, así también como en los casos en que el resultado inicial de prueba HER2 en una muestra de biopsia con aguja gruesa de un cáncer de mama primario haya sido negativo y en el estudio de la muestra excisional se observe una de las siguientes características: que el tumor sea grado 3, que la cantidad de tumor invasivo en la biopsia previa sea pequeña, que la resección del espécimen contenga carcinoma de alto grado morfológicamente distinto al visto en la biopsia y finalmente si el resultado del HER2 en la biopsia fue equívoco.

3. JUSTIFICACION

Debido a la importancia para el tratamiento y pronóstico de las pacientes con Cáncer de mama el reporte histopatológico debe ser lo más completo y confiable por lo que es necesario que los laboratorios de Anatomía patológica tengan implementados procesos de calidad, en los que se incluya entre otros, la evaluación de la concordancia intra e interobservador que permita unificar criterios diagnósticos, comparar sus resultados con los reportes de la literatura actualizada y tomar medidas correctivas en caso de encontrar fallas o desacuerdos que puedan afectar negativamente el tratamiento de los pacientes..

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el nivel de concordancia interobservador para la clasificación, el grado histológico, la expresión de Receptores Hormonales y de HER2, en las pacientes diagnosticadas con Carcinoma invasor de la Mama, en la Compañía de Patólogos del Cauca, entre Enero de 2012 y Diciembre de 2014?

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar el grado de concordancia inter-observador para la clasificación, el grado histológico, el estado de los receptores hormonales y de HER2, en mujeres diagnosticadas con Cáncer de mama invasor, en la Compañía de Patólogos del Cauca durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2012 y el 31 de diciembre de 2014

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Caracterizar socio demográficamente la población objeto de estudio.
2. Correlacionar los hallazgos histopatológicos del cáncer de mama con las características clínicas de las pacientes.
3. Clasificar el grado histológico de los Carcinomas ductales infiltrantes, según el sistema de Bloom Richardsdon.
4. Correlacionar la expresión los receptores hormonales de Estrógenos, Progesterona y HER 2, con la clasificación y el grado histológico de los carcinomas de mama.

6. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, de concordancia inter-observador, en mujeres con diagnóstico de cáncer invasivo de mama y estudios de inmunohistoquímica para receptores hormonales y de HER2 de la Compañía de Patólogos del Cauca entre Enero de 2012 y Diciembre de 2014,

Se tomó como población objeto de estudio, todas las pacientes con diagnóstico de Carcinoma invasivo de la mama y estudios de inmunohistoquímica realizados en la institución y encontradas en su base de datos, durante el periodo de tiempo mencionado, siendo en total 247 casos, a todas ellas se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión, quedando al final 91 casos que fueron incluidos en el estudio.

Posteriormente se utilizó para la recolección de la información, un instrumento semiestructurado previamente evaluado por pares y corregido por prueba piloto; cuyos datos sociodemográficos se obtuvieron consultando los protocolos de envío de las muestras encontrados en el archivo del laboratorio y los datos histopatológicos mediante la evaluación de las láminas de hematoxilina - eosina y de inmunohistoquímica de cada caso, de forma independiente por dos observadores cada uno de los cuales consignó los resultados de su observación por separado. Los criterios de evaluación de las muestras fue previamente concertado entre los evaluadores, teniendo como guía para la determinación del grado histológico el sistema de Bloom Richardson modificado, para los receptores hormonales la escala visual análoga del sistema de Allred y para el reporte del HER2 las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y del Colegio Americano de Patólogos del 2013.²⁶

Los datos obtenidos se tabularon y se analizaron mediante el paquete estadístico STATA versión 10, Las variables cualitativas nominales se analizaron en términos de proporción y las variables cuantitativas en términos de Medidas de tendencia central y de dispersión: Media, Desviación Estándar, Rango, Dato mínimo y Dato

26 Wolff A, Hammond E, Hicks D, et al; American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):241–256.

máximo. Además aplicación del índice de concordancia kappa para las variables histológicas.

El proyecto investigativo, fue aprobado por el Departamento de Patología de la Universidad del Cauca, así como por el Comité de Ética del Hospital Universitario San José de Popayán y la Compañía de Patólogos del Cauca. Se cumplieron las normas establecidas en los principios éticos de autonomía, confidencialidad, beneficencia y justicia.

6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes femeninas de cualquier edad, con diagnóstico de Cáncer de mama, a cuyas muestras de biopsias o especímenes quirúrgicos de mama, se les realizó estudios de Inmunohistoquímica para receptores de Estrógenos, Progesterona y HER 2 en la Compañía d Patólogos del Cauca

Tener disponibles tanto las placas de hematoxilina y eosina como las de inmunohistoquímica con sus respectivos controles de calidad externos incluidos en la lámina.

Las placas de histopatología deben estar en buen estado de conservación, adecuadamente identificadas con el rótulo correspondiente al Número de la quirúrgica y el Numero de la inmunohistoquímica y que estos coincidan con el protocolo de recibo de la muestra.

Contar con datos sociodemográficos en el protocolo de envío de la muestra

6.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Placas histológicas deterioradas, quebradas, mal conservadas o inadecuadamente rotuladas, que impidan la interpretación de la muestra y/o la identificación del paciente.

Pacientes que tengan antecedente de haber recibido tratamiento previo para el cáncer que incluya hormonoterapia, quimioterapia y radioterapia.

7. RESULTADOS

Las 91 mujeres incluidas en el estudio tuvieron un promedio de edad de 59 años con 1DS de 15,2 años, la edad mínima fue de 27 años y la máxima de 93 años, la mayoría de ellas estuvieron en el rango entre 45 y 64 años (50.5%). El 94.5% procedían del departamento del Cauca, 89.0% del Municipio de Popayán, 76.9% del área urbana, el 56% pertenecían al régimen subsidiado de seguridad social, y el 22% al régimen contributivo (Tabla 1).

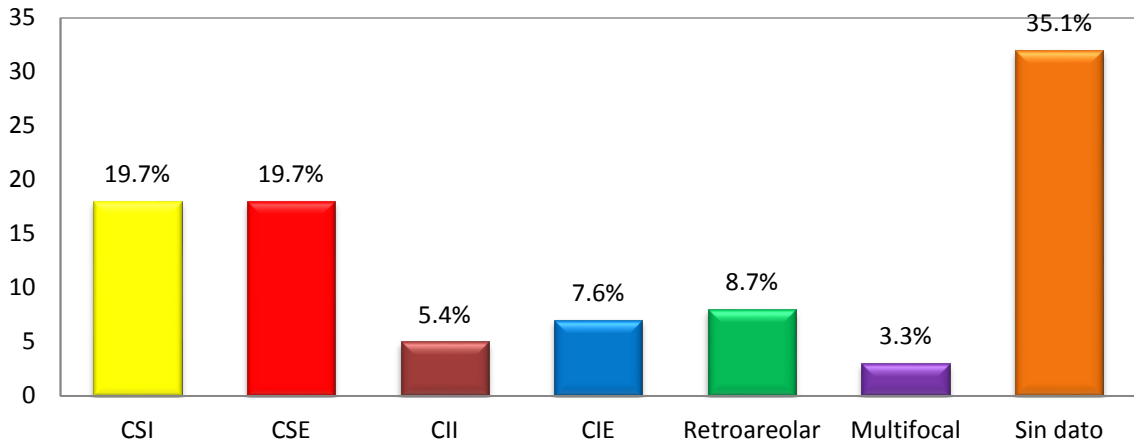
Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con Cáncer invasivo de mama y estudios de IHQ en la Compañía de Patólogos del Cauca año 2012 – 2014 (n=91).

Variable	Característica	Frecuencia	Porcentaje (%)
Edad	27 – 44 años	13	14.2
	45 – 64 años	46	50.5
	> 65 años	32	35.1
Departamento	Nariño	2	2.2
	Cauca	86	94.5
	SD	3	3.3
Municipio	Popayán	81	89.0
	Otros Mpios.	6	6.5
	SD	4	4.4
Zona	Urbana	70	76.9
	Rural	16	17.5
	SD	5	5.4
Seguridad social	Contributivo	22	24.1
	Subsidiado	51	56.0
	Particular	8	8.7
	Régimen especial	2	2.2
	SD	8	8.7

SD: sin dato

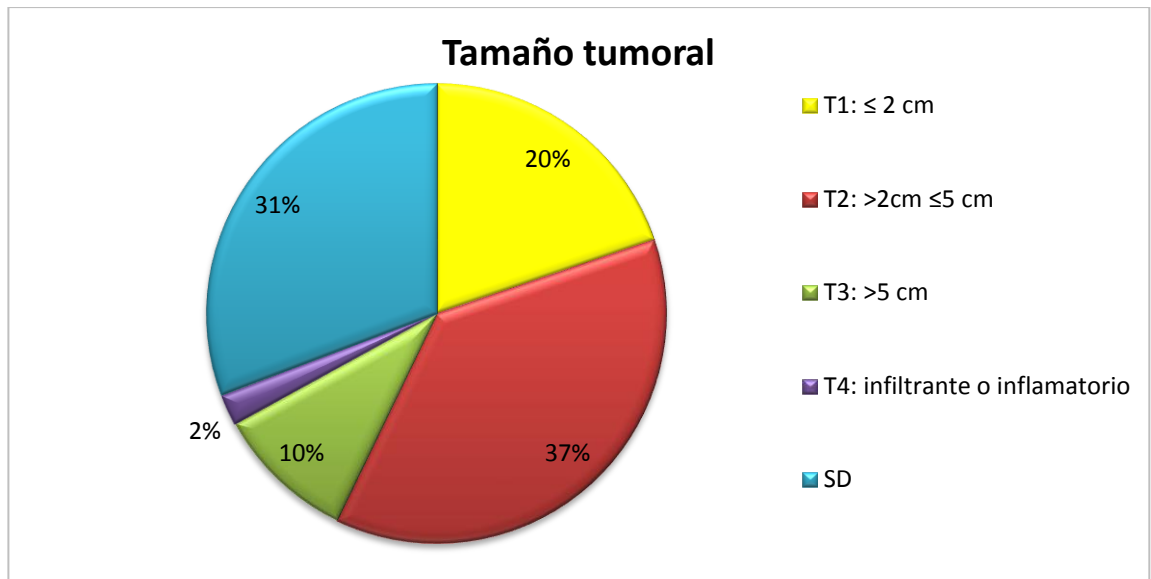
La localización de la lesión tuvo predilección por la mama derecha con 49.4% vs 42.8% de la izquierda; en el 35.1% de los casos no se encontró dato sobre el cuadrante comprometido, en los restantes la mayor frecuencia fue de los cuadrantes superiores, tanto internos como externos con 19.7% cada uno, seguido por la localización retroareolar 8.7%, cuadrantes inferiores interno y externo con 8% y compromiso multifocal en 3.3% de los casos. (Figura 1)

Figura 1. Distribución porcentual de la localización por cuadrantes de la lesión en la población sujeta a estudio.



Según el sistema del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para la estadificación TNM del tumor²⁷, se dividió el tamaño tumoral en las categorías T1 a T4; el 37.3% de los casos fueron categoría T2 (>2cm y ≤5cm), seguidos por T1 (≤2 cm) 19.7%; el 2.2% fueron T4. (Figura 2).

Figura 2. Distribución porcentual del Tamaño tumoral en la población estudiada



²⁷ Edge, Sb., Byrd, Dr.; Compton, Cc.; et al. Breast. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 347-76

El 79.1% de las muestras correspondían a biopsia trucut de la lesión, 8.7% a Cuadrantectomías, 4,4% Mastectomía radical modificada, 3.3% biopsia abierta, 2.2% fueron mastectomías simples, 1% Tumorectomía.

La evaluación de la concordancia fue estadísticamente significativa para la Clasificación histológica global del carcinoma $k=0.90$; el Carcinoma ductal invasor de tipo no especial (CDI) fue el más frecuente (80.2%) y tuvo un kappa de 0.89, los demás subtipos encontrados tuvieron un $k=1.0$, excepto el carcinoma lobulillar infiltrante que tuvo $k=0.90$ y la variante Papilar que tuvo un $k=0.79$. El grado histológico de la lesión tuvo en general un kappa de 0.73, encontrando el mayor acuerdo para el grado III $k=0.83$ y el menor para el grado II $k=0.47$ (Tabla 2). Los carcinomas grado I, se encontraron con mayor frecuencia en los grupos de 45 a 64 años (54.3%) y mayores de 65 años (32.6%), las mujeres entre 27 y 44 años, tuvieron similar distribución del grado histológico I, II y III. El mayor porcentaje de carcinomas grado III estuvo en el grupo de edad de 45 a 64 años. ($p 0.3$)

La evaluación del estado de los receptores hormonales de Estrógenos y Progesterona, tuvo una fuerza de concordancia casi perfecta, con $k=0.97$ y 0.95 respectivamente. La sobreexpresión de la proteína HER2 tuvo una buena concordancia global con $k=0.78$; la categoría Negativo 0+ tuvo el acuerdo interobservador más bajo $k=0.59$, mientras que las categorías Negativo 1+ y Equívoco 2+, tuvieron un grado de acuerdo bueno con $k=0.65$ y 0.75 respectivamente. La categoría Positivo 3+ tuvo la mayor concordancia interobservador la cual es casi perfecta $k=0.85$ reflejando los hallazgos encontrados en otros estudios similares. En 28 casos (30.7%) no se pudo evaluar el resultado del HER2 debido a que no cumplían con los criterios para su interpretación.²⁸ (Tabla 2).

28 Wolff A, Hammond E, Hicks D, et al; American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):241–256

Tabla 2. Concordancia entre Clasificación, grado histológico, estado de receptores hormonales y de HER2 población estudiada (n=91)

Variable	Frec. Obs. 2*	Porcentaje (%)	K**	Er. est.†	p
Clasificación histológica	91	100	0.90	0.06	0.00
CDI no especial	73	80.2	0.89		
Mixto	3	3.3	1.00		
Medular	1	1.1	1.00		
Mucinoso	1	1.1	1.00		
Papilar	2	2.2	0.79		
Tubular	2	2.2	1.00		
Lobulillar invasor	6	6.5	0.90		
Otro	3	3.3	0.79		
Grado histológico	91	100	0.73	0.06	0.00
I	46	50.5	0.80		
II	14	15.3	0.47		
III	21	23.0	0.84		
No aplica	10	10.9	0.80		
Receptores Hormonales	91	100			
Evaluables	81	89			
No evaluables	10	11			
Receptor de Estrógeno	81	100	0.97	0.10	0.00
Positivo (>1%)	53	65.4			
Negativo (<1%)	28	34.5			
Receptor de Progesterona	81	100	0.95	0.10	0.0
Positivo (>1%)	51	63.0			
Negativo (<1%)	30	37.0			
HER2	91	100	0.78	0.05	0.0
Negativo 0+	21	23.0	0.60		
Negativo 1+	16	17.5	0.66		
Equívoco 2+	7	7.6	0.75		
Positivo 3+	19	20.8	0.86		
No evaluable	28	30.7	1.00		

*Frec. Obs.2 = Frecuencias del evaluador número 2. **k = índice de concordancia kappa. †Er. Est = error estándar.

Se encontraron 73 CDI, de los cuales el 54.7% correspondían al grado I, 26.0% grado III y 17.8% grado II. (P=0.00). Los carcinomas grado I, tuvieron expresión de receptores de Estrógeno en el 86.9%, de Progesterona el 84.7% y el 28.2% fueron HER2 negativo 0+, sin embargo el 21.7% tuvieron calificación de 3+. Los grado II tuvieron expresión tanto de receptores de Estrógeno como de Progesterona en el 57.1%, 28.5% de ellos fueron HER2 Negativos 0+ y el 14.2% HER2 Positivos 3+. Encontramos que los CDI grado histológico III, en su gran

mayoría (61.9%) fueron negativos para los receptores hormonales y HER2 Positivos 3+ en el 33.3%. (Tabla 3)

Tabla 3. Correlación entre grado histológico y expresión de HER2 en población estudiada.

GRADO HISTOLOGICO	HER 2 0+	HER 2 1+	HER 2 2+	HER 2 3+	NO EVALUABLE	TOTAL
Grado I	13 28.2%	6 13.0%	3 6.5%	10 21.7%	14 30.4%	46 100%
Grado II	4 28.5%	1 7.1%	1 7.1%	2 14.2%	6 42.8%	14 100%
Grado III	3 14.2%	3 14.2%	3 14.2%	7 33.3%	5 23.8%	21 100%
No aplica	1 10%	6 60%	0 0.0%	0 0.0%	3 30%	10 100%
TOTAL	21 23.0%	16 17.5%	7 7.6%	19 20.8%	28 30.7%	91 100%

Pr = 0.051

La expresión de receptores de Estrógeno, Progesterona y HER2, en los subtipos mixto, mucinoso, medular, papilar, lobulillar y tubular, no fue estadísticamente significativo p 0.63.

8. DISCUSIÓN

Aunque los estudios reportados en la literatura, muestran que puede haber un grado variable de desacuerdo interobservador en la clasificación y el grado histológico de los carcinomas de mama, en este estudio, encontramos que la concordancia interobservador para estas variables, es muy satisfactoria, incluso en la variante Papilar del carcinoma infiltrante en la que se han reportado más desacuerdos.²⁹ El grado histológico II, tuvo el menor acuerdo lo que se puede explicar por la subjetividad del observador al aplicar las variables del Sistema de Bloom Richardson modificado y el no contar con un marcador objetivo del conteo mitótico como puede ser el Ki67, recomendado en estos casos por algunos autores.³⁰

No existen diferencias entre los resultados de la concordancia para receptores hormonales de Estrógenos y Progesterona, encontrados en el estudio y los reportados en la literatura.³¹

El grado de acuerdo para la sobreexpresión de la proteína HER2 entre los dos observadores, es buena, resaltando que es casi perfecta para la categoría Positivo 3+, hallazgo también encontrado en otros estudios. Sin embargo llama la atención encontrar que hay una concordancia moderada, para la categoría Negativo 0+, ya que ésta debería estar más alta por ser aquella en la que no se encuentra tinción alguna en el tejido, sin embargo la tinción inespecífica de fondo, en algunos casos puede hacer confusa la interpretación y aunque este resultado no afecte el tratamiento del paciente, se debe estandarizar la técnica de inmunohistoquímica y familiarizarse con la interpretación. La buena concordancia en la categoría 2+ no es similar a la encontrada en otros estudios. Sin embargo es importante recomendar la realización de FISH para la confrontación del resultado.³²

29 Jakate K, De Brot M, Goldberg F, Muradali D, O'Malley FP, Mulligan AM. Papillary lesions of the breast: impact of breast pathology subspecialization on core biopsy and excision diagnoses. *Am J Surg Pathol*. 2012 Apr;36(4):544-51.

30 Zhang R, Chen HJ, Wei B, Zhang HY, Pang ZG, Zhu H, Zhang Z, Fu J, Bu H. Reproducibility of the Nottingham modification of the Scarff-Bloom-Richardson histological grading system and the complementary value of Ki-67 to this system. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Aug 5;123(15):1976-82

31 . Parker RL, Huntsman DG, Lesack DW, Cupples JB, Grant DR, Akbari M, Gilks CB. Assessment of interlaboratory variation in the immunohistochemical determination of estrogen receptor status using a breast cancer tissue microarray. *Am J Clin Pathol*. 2002 May;117(5):723-8.

32 Dowsett M, Hanna WM, Kockx M, Penault-Llorca F, Rüschoff J, Gutjahr T, et al. Standardization of HER2 testing: results of an international proficiency-testing ring study. *Mod Pathol*. 2007 May;20(5):584-91

Se encontró que la mayoría de mujeres pre y postmenopáusicas, tuvieron tumores grado histológico I, los cuales además presentan una alta expresión de receptores hormonales y baja expresión de HER2, encontrándose dentro de los carcinomas hormono dependientes que cursan con buena respuesta al tratamiento.³³. Sin embargo el hallazgo de 21.7% de tumores grado I que fueron Positivos 3+ para HER2, no concuerda con el comportamiento típico de éste grado y en estos casos se recomienda repetir la prueba de inmunohistoquímica y revisar nuevamente el caso, como lo indican las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica actualizadas en el 2013.³⁴ Por otro lado en los carcinomas con grado histológico III, predominó el resultado Positivo 3+ para HER2, lo cual es acorde con lo descrito en la literatura.³⁵

33 Textbook of Breast Cancer (Eds Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM), London: Martin Lunitz, 1997, 2001

34 Wolff A, Hammond E, Hicks D, et al; American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):241–256

35 Jones R, Constantinidou A, Reis-filho J. Molecular classification of breast cancer. En: *Surgical Pathology 5* (2012) 701–717. Published by Elsevier Inc

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La revisión por pares es un importante proceso de garantía de la calidad que debe llevarse a cabo en todos los laboratorios de patología para evaluar la concordancia en la interpretación de los casos y en la presentación de los informes entre los patólogos; todo con el objetivo de brindar máxima seguridad al paciente y a su médico tratante. Por lo anterior se recomienda continuar realizando este tipo de prácticas en el laboratorio sobre todo en los diagnósticos de patologías tumorales que tanto impacto socioeconómico tienen en la población.

BIBLIOGRAFIA

Al Haddabi I, Qureshi A, Saparamadu A, Al Hamdani A, Al Riyami M, Ganguly S. Inter Observer agreement in reporting HER 2 Neu protein over expression by immunohistochemistry. *Indian J Pathol Microbiol* 2014; 57: 201 – 4

Cárdenas Sánchez, Jesús; Erazo Valle, Aura, Maafs Molina, Eduardo; Poitevin Chacón, Adela. Consenso Nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 4ª ed. México: Colima Elsevier, 2011.

Coleman, Mp. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). En: *Rev.Lancet Oncol*, 2008. No. 9: 730–756.

College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):241–256.

Dowsett M, Hanna WM, Kockx M, Penault-Llorca F, Rüschoff J, Gutjahr T, et al. Standardization of HER2 testing: results of an international proficiency-testing ring study. *Mod Pathol*. 2007 May;20(5):584-91.

Edge, Sb., Byrd, Dr.; Compton, Cc.; Et Al. Breast. *Ajcc Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010; 347-76.

Emily S. Reisenbichler, Susan C. Lester, Andrea L. Richardson, Deborah A. Dillon, Amy Ly, and Jane E. Brock. Interobserver Concordance in Implementing the 2010 ASCO/CAP Recommendations for Reporting ER in Breast Carcinomas A Demonstration of the Difficulties of Consistently Reporting Low Levels of ER Expression by Manual Quantification. *Am J Clin Pathol* 2013; 140:487-494

Fauci, Anthony, Braunwald, Eugene, Isselbacher Kurt. Et al. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 14a ed. vol. 1. México D.F. McGraw- Hill. 1998.

Hammond, M.E.; Hayes, D.F.; Dowsett, M.; Allred, D.C. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134 (6): 907-22.

Instituto Nacional De Cancerología. Grupo Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Tabla 83, Cáncer de mama. Incidencia estimada según departamentos, Colombia, 2002- 2006. Mayo, 16, 2015.

Jakate K, De Brot M, Goldberg F, Muradali D, O'Malley FP, Mulligan AM. Papillary lesions of the breast: impact of breast pathology subspecialization on core biopsy and excision diagnoses. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(4):544-51.

Jones R, Constantinidou A, Reis-filho J. Molecular classification of breast cancer. *En: Surgical Pathology 5 (2012) 701–717.* Published by Elsevier Inc

Jones R, Constantinidou A, Reis-filho J. Molecular classification of breast cancer. *En: Surgical Pathology 5.* Published by Elsevier Inc. 2012; 701–717

Kamby, C. Y Nielsen, DL. Routine management of disseminated disease with special emphasis on bone directed therapies. *En: Textbook of Breast Cancer (Eds Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM), London: Martin Lunitz, 1997, 2001.*

Lacroix-Triki M, Mathoulin-Pelissier S, Ghnassia JP, Macgrogan G, Vincent-Salomon A, Brouste V, *et al.* High inter-observer agreement in immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in breast cancer: A multicentre GEFPICS study. *Eur J Cáncer* 2006; 42:2946-53.

Lindsey A. Torre, Freddie Bray, Rebecca L. Siegel, *et al.* *CA: Cancer Journal For Clinicians.* Vol 65 No2 March/April 2015; 65:87–108.

Lkhani, Sunil R., Ellis, Ian O., Schinitt, Stuart J., *et al.* *Who Classification of Tumours of the Breast.* International Agency for Research on Cancer. Lyon. 4th Edition World Health Organization Classification of Tumours. 2012; .23

Longacre TA, Ennis M, Quenneville LA, Bane AL, Bleiweiss IJ, Carter BA, *et al.* Interobserver agreement and reproducibility in classification of invasive breast carcinoma: an NCI breast cancer family registry study. *Mod Pathol.* 2006; Feb; 19(2):195-207.

Parker RL, Huntsman DG, Lesack DW, Cupples JB, Grant DR, Akbari M, Gilks CB. Assessment of interlaboratory variation in the immunohistochemical determination of estrogen receptor status using a breast cancer tissue microarray. *Am J Clin Pathol.* 2002 May; 117(5):723-8.

Mamoon N, Syed FN, Mushtaq S, Nasir H, Ahmad IN. Interobserver variability in HER-2/neu reporting on immunohistochemistry in breast carcinomas. *J Pak Med Assoc.* 2014 Feb; 64 (2):151-4.

Moyano L, Carreño L, Cornejo V, Espinoza A, Matamala P, Sanhueza V. Revisión de la literatura sobre actualizaciones en diagnóstico patológico en cáncer de mama. *Medwave* 2010 Ene;10 (01). doi: 10.5867/medwave.2010; 01.4337

Rosai. Juan. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9a ed. Philadelphia (E.U): Elsevier, 2004;.1800.

Wolff A, Hammond E, Hicks D, et al; American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138(2):241–256.

Wolff A, Hammond E, Hicks D, et al; American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138 (2):241–256.

Ridolfi RL, Jamehdor MR, Arber JM. HER-2/neu testing in breast carcinoma: a combined immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization approach. *Mod Pathol*. 2000 Aug;13(8):866-73

Richardson histological grading system and the complementary value of Ki-67 to this system. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Aug 5;123 (15):1976-82.

Textbook of Breast Cancer (Eds Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM), London: Martin Lunitz, 1997, 2001.

Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 1; 25 (1):118-45.

World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon. Edited by Fattaned A. Tavassoli & Peter Devilee 2003; 13.

Wolff A, Hammond E, Hicks D, et al; American Society of Clinical Oncology,

Zhang R, Chen HJ, Wei B, Zhang HY, Pang ZG, Zhu H, Zhang Z, Fu J, Bu H. Reproducibility of the Nottingham modification of the Scarff-Bloom.



**ANEXOS
Anexo A.**

**UNIVERSIDAD DE CAUCA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA**

**CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE LOS CARCINOMAS DE MAMA, DIAGNOSTICADOS EN
UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA DE LA CIUDAD DE POPAYÁN, ENTRE ENERO DEL 2010
Y ENERO DE 2014**

Encuesta No. _____

Objetivo general:

Determinar la clasificación molecular del Carcinoma de mama, en los pacientes diagnosticados en la Compañía de Patólogos del Cauca durante el periodo comprendido entre enero del 2010 y enero del 2014

Indicaciones generales:

Por favor diligenciar de la forma más completa y fidedigna posible, en base a los datos de la historia clínica y del reporte histopatológico

INFORMACION GENERAL				
Documento de identidad	N° de la quirúrgica		N° Inmunohistoquímica	
INFORMACION SOCIODEMOGRAFICA				
Edad a la fecha del diagnóstico _____ años	Sexo			
	Femenino		Masculino	
PROCEDENCIA				
Departamento	Municipio	Zona Rural	Zona Urbana	
REGIMEN SEGURIDAD SOCIAL				
Subsidiado	Contributivo	Vinculado	Particular	Régimen especial
ASPECTOS CLINICOS				
Antecedentes Ginecobstétricos				
G	P	A	C	
Edad de la primera menstruación:		Edad primer parto:		
Edad de la menopausia:		No aplica		
Historia familiar de cáncer de mama		SI	NO	
Madre	Hermana	Hija	Tía	Abuela

Peso:	Kg	Talla:	Mt
Índice de masa corporal (IMC):			
Estado Nutricional			
Peso inferior al normal Normal	Normal	Sobrepeso	Obesidad
Antecedentes de uso de anticonceptivos:		SI	NO
Tiempo de uso de anticonceptivos orales:		De 1 a 5 años	Mayor de 5 años
Uso de Terapia de Reemplazo hormonal (TRH):		SI	NO
Tiempo de uso de TRH:		De 1 a 5 años	Mayor de 5 años
ASPECTOS HISTOPATOLOGICOS			
LOCALIZACION DEL TUMOR (marcar con una x)			
Cuadrante superior externo derecho		Cuadrante inferior externo derecho	
Cuadrante superior interno derecho		Cuadrante inferior interno derecho	
Cuadrante superior externo izquierdo		Cuadrante inferior externo izquierdo	
Cuadrante superior interno izquierdo		Cuadrante inferior interno izquierdo	
Sin dato			
TAMAÑO DEL TUMOR			
Tx ___ TO ___ Tis ___ T1 ___ T1mic ___ T1a ___ T1b ___ T1c ___ T2 ___ T3 ___ T4 ___			
CLASIFICACION HISTOLOGICA (marque con una X)			
Carcinoma ductal in situ	Carcinoma Lobulillar in situ	Carcinoma lobulillar invasivo	
Carcinoma metaplásico	Carcinoma tubular	Carcinoma medular	
Carcinoma mucinoso	Carcinoma papilar	Carcinoma cribiforme	
Carcinoma sarcomatoide	Carcinoma ductal invasivo de tipo no especial		
GRADO HISTOLOGICO DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE (MARQUE CON UNA X)			
Grado I	Grado II	Grado III	
VARIABLE HISTOLOGICA DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU (marque con una x)			
Papilar	Comedocarcinoma	Solido	
Cribiforme	Micropapilar	Mixto	
PORCENTAJE DE AFECTACION DE CARCINOMA IN SITU Y NEOPLASIAS LOBULILLARES _____ %			
ESTADO DE LOS RECEPTORES DE ESTROGENO Y PROGESTERONA (marque con una x)			

POSITIVO		NEGATIVO	
SOBREEXPRESION DE RECEPTORES HER2 (marque con una x)			
0+ NEGATIVO	1+ NEGATIVO	2+ EQUIVOCO	3+ POSITIVO
TIPO DE MUESTRA (marque con una x)			
Tumorectomía	Mastectomía simple	Mastectomía radical modificada	
Cuadrantectomía	Biopsia trucut	Biopsia abierta	
BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA: SI _____ NO _____			
RESULTADO DEL GANGLIO CENTINELA (marque con una x)			
Pnx	Pn0	pN1	
Observaciones			

FIRMA DEL ENCUESTADOR: _____

Anexo B.

INSTRUCTIVO DE DILIGENCIAMIENTO DE LA ENCUESTA

Para diligenciar el instrumento se tendrá en cuenta:

En la parte superior se debe diligenciar el número de encuesta en orden secuencial, para cada uno de los pacientes registrados en el estudio

1. No. del documento de Identidad: se debe diligenciar el número correspondiente al documento de identificación del paciente.
2. No. de la quirúrgica: se diligenciará el número correspondiente al consecutivo de las piezas quirúrgicas, procesadas en la Compañía de Patólogos del Cauca.
3. No. de la Inmunohistoquímica: se diligenciará el número correspondiente al consecutivo de los estudios de inmunohistoquímica, realizados en la Compañía de Patólogos del Cauca.
4. Edad a la fecha del diagnóstico: Se diligenciará la edad de la paciente en años cumplidos a la fecha en que se le diagnosticó el Cáncer de mama.
5. Sexo: se debe anotar el género al cual pertenece el paciente Femenino o Masculino.
6. Procedencia: se diligenciará si la paciente procede del área urbana o rural así como el nombre del Departamento y del Municipio.
7. Régimen de seguridad social: Se debe diligenciar el régimen al cual se encuentra afiliado el paciente, vinculado (V), Subsidiado (S) contributivo (C), régimen especial, o particular
8. Antecedentes Ginecobstétricos:
 - Gravidez (G): se diligenciará cuantos embarazos previos normales o normales ha tenido la gestante.
 - Partos vaginales (P): se diligenciará cuantos partos vaginales ha tenido la gestante
 - Partos por cesárea (C): se diligenciará cuántos partos por cesárea ha tenido la gestante previamente.
 - Abortos (A): si la gestante ha tenido antecedentes de abortos previos se diligenciará el número de los mismos.
9. Edad de la primera menstruación: se anotará la edad que tenía la paciente, en años cuando presentó su primer periodo menstrual
10. Edad de su primer parto: se anotará la edad que tenía la paciente, en años cuando tuvo su primer parto o cesárea
11. Edad de la Menopausia: se anotará la edad que tenía la paciente, en años cuando presentó su último periodo menstrual y en caso de que aun este menstruando o corresponda a un paciente de sexo masculino, se anotará: No aplica.
12. Historia familiar de cáncer de mama: se anotará si la paciente tiene ó no antecedente familiar de cáncer de seno en familiares hasta de 2º grado de consanguinidad; en caso positivo se consignará cuál de las siguientes familiares tiene el antecedente de la enfermedad: Madre, Hermana, Hija, Tía o Abuela.
13. Peso: se anotará el peso corporal de la paciente en kilogramos
14. Talla: se anotará la estatura de la paciente en metros
15. Índice de masa corporal (IMC): se calculará dividiendo el peso de la paciente en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m²).
16. Estado nutricional: se tendrá en cuenta el Índice de masa corporal para clasificar el estado nutricional así: Inferior al normal si el IMC es < 18.5, Normal: con IMC entre 18.5 a 24.9, Sobrepeso: con IMC de 25 a 29.9, Obesidad: si el IMC es mayor a 30.
17. Antecedente de uso de anticonceptivos orales: se diligenciará si la paciente ha tenido antecedente de consumo de anticonceptivos orales, como SI o No.

18. Tiempo de uso de Anticonceptivos orales: se anotara el tiempo durante el cual la paciente consumo anticonceptivos orales, teniendo en cuenta si es de 1 a 5 años o Mayor de 5 años.
19. Uso de Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH): se anotara si hay o no antecedentes de utilización de hormonas para reemplazo en la menopausia.
20. Tiempo de uso de TRH: se determinara el tiempo durante el cual se ha consumido la terapia de reemplazo hormonal así: De 1 a 5 años o Mayor de 5 años.
21. Localización del tumor: se especificará según los datos de la historia clínica el cuadrante y el lado de la mama afectada por el cáncer.
22. Tamaño del tumor: El tumor se debe medir cuando menos en dos dimensiones y el diámetro mayor es el que se toma como referencia para la estadificación, reportándolo en centímetros. El tamaño macroscópico y microscópico deben correlacionarse. En tumores con amplio componente in situ, sólo se tomará como tamaño el del componente invasor, el cual se debe medir durante el examen microscópico. Cuando se encuentran dos o más tumores, estos se deben reportar por separado. Se tendrá en cuenta la clasificación TNM así:
 - TX El tumor primario no puede ser evaluado.
 - TO Sin evidencia de tumor.
 - Tis Carcinoma in situ.
 - Tis (CDIS) Carcinoma ductal in situ.
 - T1 Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor.
 - T1mic Microinvasión de 0.1 cm o menos.
Nota: La microinvasión es la extensión de células tumorales más allá de la membrana basal en un foco no mayor de 0.1 cm. Cuando hay múltiples focos de microinvasión el tamaño del foco mayor es usado para clasificar la microinvasión (No usar la suma de todos los focos individuales). La presencia de múltiples focos de microinvasión se debe mencionar.
 - T1a Mayor a 0.1 cm pero no mayor a 0.5 cm.
 - T1b Mayor a 0.5 cm pero no mayor a 1 cm.
 - T1c Mayor a 1 cm pero no mayor a 2 cm.
 - T2 Tumor mayor a 2 cm pero no mayor a 5 cm.
 - T3 Tumor mayor a 5 cm.
 - T4 Tumor de cualquier tamaño que infiltra la pared torácica, la piel, ambas o es de tipo inflamatorio.
Nota: La pared del tórax incluye: costillas, músculos intercostales, músculo serrato anterior pero no el músculo pectoral.
23. Clasificación Histológica : se determinara con el estudio de las placas de hematoxilina y eosina, el tipo histológico del tumor de mama, anotando la variedad predominante en la muestra, teniendo en cuenta las siguientes posibilidades: Carcinoma ductal in situ, Carcinoma lobulillar in situ, Carcinoma lobulillar invasivo, Carcinoma ductal invasivo de tipo no especial, Carcinoma tubular, Carcinoma medular, Carcinoma mucinoso, Carcinoma papilar, Carcinoma cribiforme, Carcinoma sarcomatoide, Carcinoma metaplásico, y en caso de ser uno diferente a ellos, se anotara como Otro y se especificara el nombre de la variedad.
24. Grado histológico del carcinoma ductal infiltrante según escala de Bloom Richardson: se determinara estudiando la muestra teñida con hematoxilina y eosina y se definirá el grado como GRADO 1, 2 o 3, teniendo en cuenta los siguientes parámetros:
 - Formación de túbulos, con una calificación de 1: si el 75% o más del tumor compuesto por túbulos. 2: si el 10 al 75% del tumor está compuesto por túbulos. 3: si menos del 10% del tumor está compuesto por túbulos.

- Grado nuclear, calificado así: 1 si las células tumorales tienen un núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa. 2: El núcleo de las células tumorales tiene moderada variación en tamaño, forma y puede observarse nucléolo prominente. 3: el núcleo de las células tumorales tiene marcado incremento del tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucléolos prominentes y cromatina gruesa
 - Número de mitosis en diez campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica, calificada con: 1 si hay menos de 10 mitosis. 2: si hay de 10 a 20 mitosis y 3: si se encuentran más de 20 mitosis.
 - Se reportaran por separado cada uno de los parámetros mencionados y la sumatoria será el puntaje final, con el que se determinara el grado histológico y será: Grado 1: de 3 a 5 puntos, Grado 2: 6 a 7 puntos, Grado 3: 8 a 9 puntos
25. Variable histológica del carcinoma ductal in situ: se determinara con el examen de la muestra de la lesión teñida con hematoxilina y eosina, la variable predominante como: Papilar, Comedocarcinoma, Solido, Cribiforme, Micropapilar o Mixto.
 26. Porcentaje de afectación de carcinoma in situ y neoplasias lobulillares: se estudiara en las placas de hematoxilina y eosina donde se encuentre carcinoma ductal in situ o neoplasias lobulillares, el porcentaje (%) de afectación del tejido, en la muestra examinada.
 27. Estado de los Receptores de Estrógeno y Progesterona: se determinara con el estudio de las placas de Inmunohistoquímica para los receptores hormonales de Estrógenos y Progesterona, teniendo en cuenta el sistema de Allred que se calcula sumando dos números; el primero expresa el porcentaje de células positivas en el tumor (0, ninguna; 1 < 1%; 2 para 1% a 10%; 3 para 11% a 33%; 4 para 34% a 66%; y 5 para 67% a 100%). El segundo número expresa la intensidad de la tinción (1, débil; 2, moderado; y 3 fuerte), obteniendo una calificación máxima de 8; con un punto de corte para considerarlo POSITIVO, de 3.
 28. Sobreexpresión de receptores HER2: se determinara con el estudio de las placas de Inmunohistoquímica para receptor HER2 y se clasifica de la siguiente manera: 0+: cuando no hay presencia de reactividad en las células tumorales del componente infiltrante del tumor y se interpreta como: NEGATIVO. 1+: reactividad muy débil o incompleta en la membrana de cualquier porcentaje de células del componente infiltrante del tumor, se interpreta como: NEGATIVO. 2+: reactividad completa pero DEBIL de la membrana en más del 10% de las células del componente infiltrante del tumor, se interpreta como: EQUIVOCO. 3+: Reactividad completa e INTENSA de la membrana en más del 30% de las células del componente infiltrante del tumor, se interpreta como: POSITIVO.
 29. Tipo de espécimen quirúrgico: revisando el protocolo de recepción de la muestra enviada para estudio anatomopatológico al laboratorio de la Compañía de Patólogos del Cauca, se anotará el tipo de muestra enviada para análisis; pudiendo corresponder a: Tumorectomía o Lumpectomía, Mastectomía simple, Mastectomía radical modificada, Cuadrantectomía, Biopsia trucut o Biopsia abierta.
 30. Estudio de ganglio centinela: se consignara si se hizo o no biopsia de ganglio centinela.
 31. Resultado del ganglio centinela: se consignará el resultado de la biopsia del ganglio centinela como pNX: No ha sido valorado. pN0: No hay afectación metastásica. pN1: Metástasis positiva.