

## Consenso

Medwave. Año X, No. 1, Enero 2010. Creative Commons, Open Access.

# Revisión de la literatura sobre actualizaciones en diagnóstico patológico en cáncer de mama

**Autores:** Leonor Moyano<sup>(1)</sup>, Laura Carreño<sup>(1)</sup>, Valeria Cornejo<sup>(1)</sup>, Arturo Espinoza<sup>(1)</sup>, Pablo Matamala<sup>(1)</sup>, Valeria Sanhueza<sup>(1)</sup>

**Filiación:** <sup>(1)</sup>Sociedad Chilena de Mastología

**doi:** <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2010.01.4337>

## Ficha del Artículo

**Citación:** 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

**Fecha de envío:** 13/8/2009

**Fecha de aceptación:** 26/8/2009

**Fecha de publicación:** 1/1/2010

**Origen:** no solicitado

**Tipo de revisión:** sin revisión por pares

**Palabras clave:** diagnóstico patológico, cáncer de mama

## Introducción

Las recomendaciones presentadas en el consenso de 1999 se mantuvieron en el 2003, en el capítulo correspondiente a Anatomía Patológica.

Debido al gran desarrollo de los métodos diagnósticos, al estudio con nuevos marcadores inmunohistoquímicos y a las técnicas moleculares, se ha derivado en una clasificación molecular del cáncer de mama basada en la expresión de receptores hormonales, factores de proliferación y expresión de oncogenes que ha motivado la descripción de nuevos factores pronósticos.

La técnica de estudio del linfonodo centinela se ha impuesto como la modalidad para evaluar la axila en la etapificación.

En este documento se aborda especialmente la actualización del manejo estandarizado de los distintos tipos de muestras, la metodología de estudio, los análisis histopatológicos con los nuevos criterios diagnósticos desarrollados, las clasificaciones más aceptadas, los marcadores y los estudios complementarios más relevantes.

También se analiza el estado del arte de todos elementos necesarios para definir el diagnóstico y el pronóstico de la paciente con cáncer de mama adaptado a la realidad nacional.

Por último se plantea una introducción al tema del control de calidad de los servicios, tema relevante a la luz de la futura acreditación de los laboratorios y de los profesionales relacionados.

## Objetivos Específicos

- Determinar si existen variaciones en las normas de manipulación de las muestras en anatomía patológica, tanto de la mama, de la axila y del linfonodo centinela.
- Determinar si existen variaciones en el procesamiento de las muestras, tanto de la mama, de la axila y del linfonodo centinela.
  - 1) Describir las técnicas más eficaces con el fin de estandarizar procedimientos a nivel nacional.
- Establecer, desde el punto de vista histopatológico, si se han desarrollado nuevas clasificaciones, criterios diagnósticos y definiciones que tengan impacto clínico.
  - 1) Establecer definiciones precisas.
  - 2) Definir criterios de corte uniformes.
  - 3) Describir la reproducibilidad de los diagnósticos.
  - 4) Describir la sensibilidad y VPP de los marcadores.
- Establecer un modelo de informe anatómico patológico completo, reproducible y estandarizado orientado a contribuir en el manejo clínico y a la construcción de bases de datos.
- Establecer los factores pronósticos morfológicos, inmuno histoquímicos y moleculares en uso actualmente y los que se encuentran en estudio.
- Establecer indicadores básicos de calidad de los servicios de anatomía específicamente respecto al cáncer de mama:
  - 1) En la correlación biopsia percutánea-biopsia diferida.
  - 2) En la correlación del diagnóstico intraoperatorio-diagnóstico diferido.
  - 3) En la distribución relativa de los diagnósticos con respecto al total de diagnósticos.
  - 4) En los factores pronósticos.

## Metodología y Resultados de la Búsqueda de la Literatura

Se consultaron las siguientes bases de datos bibliográficas universales: Medline, Lilacs, además de un buscador de amplio espectro como Google para obtener los full text de algunos artículos no disponibles en los anteriores; sitios web institucionales y páginas web de revistas biomédicas on-line. Se buscaron artículos de los últimos 10 años, en humanos, en español e inglés. Se encontró un total de 104 artículos, siendo previamente eliminados aquéllos a los que no se tuvo acceso al fulltext. De estos artículos se eliminaron 33 por no responder las preguntas realizadas o no corresponder al tema a tratar.

Se seleccionó un metaanálisis y algunos artículos de literatura gris por considerar que aportaban importantes avances que deberán ser estudiados a futuro.

## Síntesis de la Evidencia y Recomendaciones

### 1. ¿Existen Variaciones en las Normas de Manipulación de las Muestras de la Patología Mamaria con Respecto a los Consensos 1999 y 2003? (Con Respecto a la Mama, a la Axila y al Linfonodo Centinela)

#### Síntesis de la evidencia:

Se seleccionaron y revisaron cuatro artículos publicados correspondientes a estudios descriptivos y recomendaciones de expertos. Se agregan algunas nuevas recomendaciones con respecto a la fijación de las muestras (Collins, Ridolfi, NHSBSP) y a la solicitud de examen.

En el manejo de la patología mamaria se reconocen las biopsias:

- Percutáneas ya sea con pistola o por vacío.
- Tumorectomía por lesión benigna excepcional y limitada a escasas lesiones con diagnóstico preoperatorio.
- Resección por microcalcificaciones.
- Mastectomía parcial ante una lesión maligna.
- Mastectomía total.
- Biopsia incisional, de uso excepcional.
- Biopsia de piel mamaria (carcinoma inflamatorio, Paget, etc.).
- Linfadenectomía mediante vaciamiento axilar o biopsia de ganglio centinela (Espinoza, 1999). A estas cabe incorporar:

- 1) La ampliación de márgenes y
- 2) La disección axilar diferida.

La metodología de trabajo con las muestras fue ampliamente expuesta en los consensos anteriores. Todas las piezas quirúrgicas de mastectomía parcial deben estar orientadas con hilos en tres de sus bordes para el estudio de los márgenes quirúrgicos. También se debe marcar con hilos los nuevos márgenes de las ampliaciones para poder emitir un informe preciso topográfico en milímetros. La

forma de señalar puede ser estandarizada en cada institución o en caso contrario debe consignarse en la solicitud de examen.

Respecto a los plazos para la toma de muestras adecuadas de tejido, se acepta que se dispone de 40 minutos como máximo después de extraída la pieza para la toma de tejido fresco para PCR manteniendo la integridad del ADN y ARN, aunque lo ideal es lo más precozmente posible. La pieza primero es teñida; luego se realizan los cortes estandarizados para mejorar la fijación del tejido y finalmente se procede a la fijación.

Una falla en este nivel con resultado de falta o retraso de fijación del tejido provoca pérdida de detalles como el grado histológico y nuclear, un recuento de mitosis inferior, un subdiagnóstico de invasión vascular y una medición de receptores hormonales falsamente negativa (NHSBSP, 2005).

La fijación debe ser hecha precozmente en formalina al 10% tamponada o neutra, para preservar la antigenicidad de los tejidos para la determinación de factores pronósticos inmunohistoquímicos (IHQ) y moleculares. Una vez recolectadas las muestras frescas para biopsia intraoperatoria o para estudios moleculares, éstas se fijan de inmediato. El tiempo máximo de fijación se establece en la información técnica de los laboratorios y en general no debe exceder las 75 horas (Collins, 2005; Ridolfi, 2000; NHSBSP, 2005).

Respecto de la manipulación para el envío de las muestras de la axila y del linfonodo no hay cambios sustantivos en las recomendaciones a las establecidas en los consensos anteriores.

La solicitud de examen debe incluir datos clínicos completos como ha sido descrito previamente, a los cuales se debe agregar la hora de toma de la muestra y/o de la cirugía y si la pieza operatoria se acompaña o no de las placas mamográficas como datos útiles para el control de calidad.

*Nivel de evidencia III-IV*

#### Recomendaciones:

- Utilizar un modelo estandarizado de solicitud de biopsia con la totalidad de los datos solicitados (véase anexo 1).
- Identificar de rutina 3 de los bordes de las piezas, a fin de identificar los márgenes comprometidos consignándolos en la solicitud o según norma institucional. Referir la mamografía o la mamografía de la pieza operatoria junto con la muestra para orientar el estudio macroscópico.
- Procurar tomar muestra de tejido fresco congelado según norma o con preservantes para los estudios moleculares si se cuenta con los medios.
- Fijar precozmente los tejidos y mantenerlos idealmente entre 6 y 24 horas en formalina tamponada o neutra, a fin de preservar la óptima antigenicidad de éstos. Inicio de la fijación lo más precozmente posible. El plazo para

los estudios moleculares en tejido fijado en formalina, se sigue sea de 75 horas (FISH-HER2).

- El envío de las muestras al laboratorio debe ser según la norma ya estandarizada de manejo de muestras con riesgo biológico.
- En el laboratorio se insiste en procurar primero teñir los márgenes en la forma estandarizada y hacer los cortes en las muestras para facilitar la fijación del tejido. Además de todas las etapas del proceso antes descritas.

## **2. Existen Variaciones en las Normas de Procesamiento de Muestras de Mama y Linfonodos en Anatomía Patológica con Respecto a los Consensos 1999 y 2003? (De la Mama, de la Axila, del Linfonodo Centinela)**

### **Síntesis de la evidencia:**

Se revisaron 31 publicaciones, principalmente estudios de cohorte, investigaciones de pruebas diagnósticas retrospectivas con gold estándar y algunos estudios descriptivos.

*Nivel de evidencia II-III*

Se identificó además una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios de pruebas diagnósticas sobre la utilidad de la citología por aposición.

*Nivel de evidencia I*

Los hallazgos principales de la revisión fueron los siguientes:

### **2.1 De la Mama**

En biopsias percutáneas y resecciones por lesiones benignas se mantienen las indicaciones de procesamiento de los consensos nacionales anteriores, avalado en las guías clínicas vigentes más las utilizadas en las referencias.

Se recomienda incluir todo el tejido, hasta tres cilindros por bloque y estudiarlos con tinción de hematoxilina-eosina (HE) en cortes seriados (NHSBSP, 2005; Martin, 2007; Espinoza, 1999).

En las piezas quirúrgicas para el estudio de microcalcificaciones, distorsiones arquitectónicas sospechosas o con diagnóstico de cáncer, se enfatiza el uso de tintas de colores para identificar los bordes (Di Saverio, 2008; Sigal-Zafrani, 2004; Rashtian, 2008; Bijker, 2001; Fisher, 1995; Schnitt, 2008).

Los cortes macroscópicos, se deben realizar cada 2 mm.

Se define como invasión a aquellos focos de compromiso estromal por un tumor maligno de más de dos milímetros.

Los carcinomas microinvasores se definen como los que presentan un foco de invasión menor de 2 mm o aquéllos que tienen hasta 3 focos con invasión menores de 1 mm.

En este grupo no se ha demostrado diferencia pronóstica con el CDIS puro (NHSBSP, 2005; WHO, 2003; Sigal-Zafrani, 2004).

Para la medición histológica del CDIS, 3 estudios en que se pretendió evaluar el tamaño del CDIS, multiplicando el número de bloques comprometidos y por 0,3 (correspondiente al espesor aproximado estándar de tejido incluido en una inclusión), demostraron que se subestima el tamaño en un promedio de 33%. En cambio, al multiplicar por 0,4 se aproxima mejor a las curvas pronósticas estándares realizadas con el método de mapeo de la pieza completa (Dadmanesh, 2009; Grin, 2009; Silver, 1998).

Sobre el volumen de muestra que se debe someter a proceso para el estudio histológico, existe acuerdo en que las piezas de hasta 3 cm deben ser estudiadas en forma completa. Las piezas de mayor tamaño deben incluir un mínimo de 3 cortes del tumor y uno que incluya el diámetro mayor de la neoplasia dentro de lo posible y los márgenes, para poder medir en ellos el tamaño tumoral (T patológico) y establecer la distancia al borde más próximo en milímetros y la extensión de compromiso en superficie si lo hubiese (NHSBSP, 2005).

Contar con las placas mamográficas permite incluir los cortes de los extremos de la lesión mamográfica y el tejido vecino para no subestimar el tamaño de la lesión al no incluir pequeñas lesiones sin traducción macroscópica (NHSBSP, 2005).

La biopsia intra operatoria mantiene sus indicaciones principalmente para el estudio de bordes y confirmación diagnóstica en casos seleccionados de lesiones reconocibles a la macroscopía.

### **2.2 De la Axila**

Se deben disecar cuidadosamente los linfonodos de la grasa axilar y estudiar todos los encontrados según los procedimientos ya descritos. El estudio histológico mínimo es con una lámina de cada corte, teñida con HE para contar el número de linfonodos comprometidos por metástasis (lesiones de más de 2 mm) y el compromiso capsular. Algunos protocolos de investigación realizan cortes seriados, niveles y tinciones complementarias. Se deben consignar todos los hallazgos (Tew, 2005).

### **2.3 Del Linfonodo Centinela**

El método de estudio anátomo-patológico del LC no ha logrado uniformidad en los diferentes centros y existen diversos protocolos. La mejor técnica de estudio del LC aún no ha sido establecida (Cserni, 2004).

Las guías más utilizadas actualmente recomiendan disecar los linfonodos de la grasa, numerar, identificar y describir aquéllos que están teñidos de azul y medirlos. Para reconocer las lesiones aceptadas con valor predictivo bien establecido, es necesario detectar todas las lesiones mayores de 2 mm, consideradas metástasis genuinas. Para esto se debe realizar un estudio mínimo que se ha definido como el análisis de los cortes del o de los

linfonodos identificados, cada 2 mm; incluirlos en bloques de parafina y analizar un sólo corte de la superficie del bloque y teñirla con HE (Cserni, 2004; NBOCC, 2001, Dabbs, 2004). Con relación a la sensibilidad del método, se encontró que el 25% de las pacientes con axila clínicamente negativa presenta linfonodos positivos con este examen de rutina, lo que puede aumentar a 27-28% si el examen es exhaustivo con múltiples cortes seriados y aumenta entre 19 y 15% si se realiza IHQ. Si se realiza PCR, se alcanza una tasa de detección del 40% con todos los métodos combinados (Weaver, 2005). Sin embargo, el impacto de la presencia de micrometástasis y de submicrometástasis se encuentra en estudio en protocolos prospectivos. Estas investigaciones complementan el estudio mínimo descrito con el estudio de niveles cada 250 micras y mediante citoqueratina por IHQ cada 750 micras (Cserni, 2004; Breslin, 2000; Amin, 2005; Lara, 2003).

El método de estudio intraoperatorio del LC también es controvertido debido a la tasa de falsos negativos. En un estudio prospectivo se encontró una especificidad y un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo del 90% (Alí, 2008).

Con respecto a la citología por aposición intraoperatoria del LC se han reportado sensibilidades que varían entre 42,7%, 53% y 63% y una especificidad del 94%. Se concluye que esta técnica es costo-efectiva y recomendable para el estudio del LC, sin causar el deterioro del tejido que provoca una biopsia por congelación (Tew, 2005; Jeruss, 2006; Creager, 2002).

#### Recomendaciones:

- Las piezas de hasta 3 cm deben ser estudiadas en forma completa.
- Las piezas de mayor tamaño deben incluir un mínimo de 3 cortes del tumor, uno que incluya el diámetro mayor de la neoplasia y los márgenes para medir en la lámina el tamaño tumoral y la distancia a los bordes.
- Los cortes macroscópicos de las piezas deben realizarse cada 2 mm, a fin de diagnosticar cada foco de invasión.
- Es deseable contar con la mamografía durante el proceso para realizar cortes que incluyan el tejido de los extremos de la imagen sospechosa para evitar la subestimación del tamaño tumoral.
- El estudio mínimo de un LC propuesto es la evaluación diferida del o los linfonodos resecados, completos, cortados cada 2 mm con HE de cada una de esas superficies.
- El estudio exhaustivo corresponde a los cortes rutinarios con HE (descrito en el punto anterior) más niveles de corte cada 250 micras e IHQ con pancitoqueratina cada 750 micras. Este permite detectar la mayoría de las micrometástasis y de las células aisladas.
- El estudio intraoperatorio más recomendable es la citología por impronta contemporánea. El uso de citología intraoperatoria es una técnica de alto valor predictivo en manos experimentadas, similar a la de un corte por congelación, evitando la posible pérdida de

tejido. Sin embargo, este método requiere de entrenamiento y de experiencia.

- En nuestro medio el uso de la biopsia intraoperatoria es ampliamente difundida para evitar una segunda cirugía (hasta en un 60% de los casos). Si se opta por mantener este procedimiento se debe procurar utilizar el mínimo de tejido (sólo una lámina de 2 mm de espesor) por los artefactos que produce esta técnica disminuyendo su sensibilidad.
- El uso de IHQ y PCR se encuentra todavía en evaluación por lo que aún no es posible recomendar su uso rutinario.

### 3. ¿Se Han Desarrollado Nuevas Clasificaciones y Definiciones con Impacto Clínico de las Neoplasias Epiteliales Mamarias desde los Consensos Anteriores?

#### Síntesis de la evidencia:

La revisión de la literatura incluyó 35 publicaciones, principalmente estudios de cohorte y series de casos retrospectivos y algunas revisiones de literatura y recomendaciones de expertos.

*Nivel de evidencia II-III*

#### 3.1 Desde el Punto de Vista Histológico

Los mayores desafíos del diagnóstico patológico son lograr una mejor reproducibilidad diagnóstica intraobservador e interobservador y reconocer los patrones histológicos asociados a los grupos de alto riesgo.

La clasificación histológica más ampliamente aceptada es la Clasificación Histológica para Tumores Invasores de la Mama publicada en la edición 2003 de Blue Book de la WHO (WHO, 2003). La reproducibilidad diagnóstica se ha estudiado ampliamente.

Un estudio colaborativo internacional revela un acuerdo interobservador sobre el tipo histológico de un 35-95%  $k=0,3-1$ , siendo mayor para los tipos de carcinoma mucinoso 96%, tubular 78,7% y lobulillar 78%. La mayor discordancia por subdiagnóstico ocurre en carcinoma medular y metaplásico.

El acuerdo sobre el grado de diferenciación es de 61,4 - 87,8%  $k=0,5-0,7$ .

La permeación linfática logra acuerdo interobservador de 90,9%. Bordes circunscritos 50,9%. El patrón sincial logra un 61,2%.

El infiltrado linfoide un 73,8-80%  $k=0,6$  (Longacre, 2006).

Actualmente se incorpora la clasificación molecular del cáncer de mama. Las técnicas moleculares mediante microarrays y RT-PCR se estudiaron en un trabajo prospectivo basado en la expresión génica de 1753 genes en 84 muestras de mama. Éste reconoció dos grandes grupos de cáncer de mama: el grupo con **receptor de estrógeno (RE) positivo**, que incluye a los cánceres de tipo luminal A y Luminal B y el segundo grupo con

**receptor de estrógenos negativo** que incluye a los cánceres de tipo basal y HER2+. Los tumores RE negativos están asociados a genes de mayor agresividad, ya sea por mutación de genes de proliferación y/o sobre expresión de oncogenes (Perou, 2000).

Un estudio de cohorte analiza la supervivencia en los grupos definidos. Este demostró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad, presentando peores resultados los grupos de tipo basal y HER2+ ( $p=0,01$ ) (Sorlie, 2001). La evidencia ulterior ha sido congruente.

En 2 estudios retrospectivos se concluyó que los criterios morfológicos y criterios IHQ que se relacionan más frecuentemente con los carcinoma triple negativo o de tipo basal, son el grado 3 de Bloom Richardson, el borde expansivo ( $p=0,0001$ ), la necrosis geográfica ( $p=0,0003$ ) y el infiltrado linfocítico ( $p=0,01$ ). Los marcadores IHQ RE y HER2 son negativos en el 100% de los casos y EGFR resulta positivo en el 72% de los casos. Estos tumores expresan además las citoqueratinas de tipo basal 5/6, 8/18;  $p=0,0001$  (Livasy, 2006; Ross, 2008).

Los estudios basados en RT-PCR multigenes han sido diseñados para describir el riesgo individual de cada paciente.

Los más difundidos son el OncotypeDX® que describe la expresión de 21 genes en microarray y permite determinar el riesgo de recurrencia a 10 años en pacientes con axila negativa y RH positivos, clasificándolos en 3 grupos según su puntaje. Los de riesgo bajo con puntaje  $\leq 17$ , los de riesgo intermedio con puntaje entre 18-30 y los de alto riesgo con puntaje  $>30$ . Esta técnica fue aplicada retrospectivamente en el ensayo NSABP-14. El 6,8% de las pacientes con riesgo bajo recurrió, en comparación con un 30,5% de recurrencia en las de riesgo alto. Este examen no ha sido presentado a aprobación de la FDA y no ha sido validado prospectivamente.

El segundo método es el Mammprint®, el que está aprobado por la FDA para pacientes mayores de 61 años con RH positivo o negativo y con axila negativa. Requiere tejido fresco recolectado en una solución preservante de RNA. Se evalúan 70 genes críticos en la proliferación, invasión, metástasis, integridad estromal y angiogénesis.

El estudio TRANSBIG ha reconocido un grupo de pacientes de bajo riesgo que presentan una probabilidad mayor del 90% de estar libre de enfermedad a 5 años y un grupo de alto riesgo que presenta una mayor tasa de metástasis (Ross, 2008). Ambas técnicas están siendo validadas en estudios prospectivos.

### 3.2 De las Lesiones Precursoras

La OMS en su edición 2003 describe como lesiones precursoras a la neoplasia lobulillar, las lesiones proliferativas intraductales, el carcinoma microinvasor y las neoplasias papilares intraductales.

- La neoplasia lobulillar se define como un marcador pronóstico de baja frecuencia (0,5 a 3,9%; 1,2 % en la serie de Liberman) que en forma aislada o pura, rara vez se encuentra asociado a carcinoma invasor. Cuando la neoplasia lobulillar está asociada a otras lesiones precursoras esta probabilidad se eleva a 25% (Jacobs, 2002). Se clasifica tradicionalmente en hiperplasia lobulillar atípica, carcinoma lobulillar in situ clásico y carcinoma lobulillar in situ pleomórfico. Otra clasificación es la propuesta por Tavassoli en LIN 1, LIN 2 y LIN 3. Ambas son completamente equivalentes. La variante pleomórfica o LIN 3 se asemeja fenotípica y genotípicamente al CDIS de alto grado (Honrado, 2005).
- Un estudio retrospectivo demuestra que habiendo neoplasia lobulillar existe un riesgo de malignidad en ausencia de discordancia diagnóstica clínico radiológica de 11%, y las microcalcificaciones se identificaron en la forma aislada en un solo caso (Menon, 2008).
- Atipia plana (AP): se define una lesión intraductal de una a cinco capas de células levemente atípicas, ya sean cuboidales o columnares, micropapilares sin eje conectivo y con distensión variable de la unidad tubulo-lobulillar (WHO, 2003). Esta lesión se detecta cada vez más frecuentemente asociada a microcalcificaciones mamarias. Se considera un precursor de CDIS de bajo grado, así como de neoplasia lobulillar y carcinoma tubular. Existe un acuerdo global para el diagnóstico de AP excelente de 91,8% (84-96%),  $k=0,83$  (O'Malley, 2006).
- Hiperplasia ductal atípica (HDA): se define como una lesión proliferativa intraductal en que coexisten patrones de hiperplasia ductal usual y carcinoma ductal in situ de bajo grado. El criterio cuantitativo aplicado como límite superior corresponde a un tamaño  $\leq 2$  mm y tiene un RR 4-5 veces mayor al de la población de referencia. No hay diferencias respecto a lo definido por Tavassoli en 1990, en que la presencia de HDA aumenta el riesgo de desarrollar carcinoma infiltrante en forma significativa en un trabajo con 10 años de seguimiento ( $p=0,03$ ).
- Un trabajo de revisión demostró que existe subdiagnóstico de malignidad de 44%, 39% y 19% en muestras tomadas en forma percutánea según la técnica utilizada con pistola14/MM14/MM11 respectivamente. El rango de subdiagnóstico de la HDA varía de 33 -87% de en la literatura y Liberman estableció un subdiagnóstico 30% cuando el target eran microcalcificaciones y de 5% cuando era una masa.
- También se reconoce que el riesgo es mayor a mayor número de focos de HDA en la biopsia con un riesgo global de 36,2%. Si son dos o menos focos el riesgo es 0; con 3 a 4 focos 50% y 86,7% con 4 o más focos (Jacobs, 2002).
- Carcinoma ductal in situ (CDIS): es una lesión neoplásica intraductal caracterizada por un aumento de la proliferación epitelial con leve a marcada atipia celular que puede progresar a cáncer invasor y que se caracteriza por una distensión de las unidades tubulares de más de 2 mm con células de bajo grado nuclear. También se define como cualquier lesión intraductal con

células atípicas de grado nuclear 2 ó 3. Puede estar acompañada o no de necrosis y microcalcificaciones.

- Carcinoma microinvasor: es el carcinoma con un único foco de invasión de  $\leq 2$  mm o hasta 3 focos de invasión  $\leq 1$  mm. En dos estudios retrospectivos no demostraron diferencias significativas en pacientes con respecto a los pacientes con CDIS (Rosner, 1990; Silver, 1998).
- Neoplasia papilar intraductal: son aquellas lesiones con proyecciones epiteliales intraductales con ejes conectivos y presencia variable de células mioepiteliales y/o atipia.
- Los papilomas con atipia representan el 0,16–1,6% de las biopsias. El RR de pacientes con papilomas con atipia es de 7,5. De estas pacientes 13,7% presentaron HDA o CLIS asociado. En todos estos trabajos hacen referencia a la serie de Liberman de 1077 casos en que 30% de los papilomas con atipia operados presentaron CDIS y ninguno de los sin atipia. No hay acuerdo en la decisión quirúrgica. Algunos grupos recomiendan operar todas las lesiones papilares (Jacobs, 2002; Martin, 2007).

### 3.3 ¿Existen Nuevos Criterios y Métodos Diagnósticos de Invasión Estromal?

El diagnóstico y los criterios de invasión estromal se perfeccionan en forma permanente y se han desarrollado nuevas técnicas inmuno histoquímicas para determinarla.

En dos estudios iniciales efectuados para demostrar invasión estromal en cáncer de próstata, órgano que comparte características histológicas con la mama, se estableció que la técnica con mayor sensibilidad fue la citoqueratina 34betaE12, el p63 ya sea en forma individual o combinadas, al detectar más del 90% de las células mioepiteliales (Zhou, 2003; Shah, 2004).

Estudios realizados en la mama reproducen estos hallazgos y se ha demostrado que el 100% de las lesiones benignas de la mama expresan una banda continua nuclear de p63 y que menos del 1% de las células mioepiteliales no expresa p63. Por otra parte un 4% de los cánceres ductales invasores nos, expresaron p63 en focos escamosos y adenoideoquisticos, tumores asociados al fenotipo de tipo basal en los cuales no hay dificultad en el diagnóstico de invasión (Werling, 2003; Barbareschi, 2001).

### 3.4 ¿Existen Nuevos Criterios y Métodos Diagnósticos en Linfonodos Centinela?

Existen tres formas de compromiso tumoral de los linfonodos: las metástasis, que son aquellas lesiones  $> 2$  mm y permiten catalogar el estadio axilar, tradicionalmente en N1, N2 o N3, según el número de linfonodos comprometidos; las micrometástasis, que son las que miden entre 0,2 y 2 mm, habitualmente detectadas por IHQ, no modifican el estadio clínico y se consignan como pN0(i); y las sub micrometástasis, que son células aisladas o pequeños grupos de células neoplásicas  $< 0,2$  mm, generalmente detectadas por IHQ y se consignan como pTic.

Las dos últimas categorías sin significado clínico establecido están en estudio en protocolos actualmente en curso (Martin, 2007; NBOCC, 2008; NHSBSP, 2005; WHO, 2003).

Una presentación a congreso de 50 casos de pN0 (i+) demuestra que existe una gran diversidad en el grado de compromiso del linfonodo en este grupo que varía de 1 a 90 células. 21/46 tenían otro linfonodo estudiado y de éstos un 4/21 (19%) pacientes tenían otros linfonodos positivos. Este estudio preliminar sugiere que este grupo puede representar mayor riesgo de compromiso axilar (Amín, 2007).

Estudios recientes con seguimiento a largo plazo muestran que la presencia de micro metástasis o compromiso aislados por células en el linfonodo centinela, se asocian a mayor riesgo de enfermedad a distancia (De Boer, 2009).

Existe bastante acuerdo en que el uso de niveles y de IHQ sólo se reserva para protocolos de estudio (Martin, 2007; NBOCC, 2008; NHSBSP, 2005; WHO, 2003).

### Recomendaciones:

- Utilizar la clasificación propuesta por la WHO como guía, pues permite determinar factores pronósticos clásicos y orientar a los tipos histológicos asociados a alto riesgo genético.
- Es necesario uniformar la aplicación de los criterios histológicos a fin de obtener diagnósticos reproducibles y así disminuir la variabilidad diagnóstica inter e intraobservador. Este objetivo se puede lograr con capacitación continua y evaluación de controles positivos ya sea en láminas histológicas u otros medios visuales. No se recomienda el uso de técnicas morfométricas con fines clínicos, por ser poco aplicables a la realidad local.
- Los cánceres de mama genéticos son infrecuentes y el estudio genético es de alto costo y de limitado acceso, por lo que se recomienda en nuestro medio orientar el estudio a casos seleccionados en base a criterios clínicos y patológicos. De los criterios patológicos considerar tumores con grado de diferenciación 3 de Bloom Richardson, borde expansivo, necrosis geográfica y con infiltrado linfocitario, marcadores IHQ RE y HER2 negativos y EGFR positivo además de la expresión de citoqueratinas de tipo basal 5/6 y 8/18.
- Se recomienda consignar todas las lesiones precursoras, por el aumento en el riesgo relativo de desarrollar carcinoma invasor respecto a la población general, haciendo mención del número de focos y la extensión de lesiones proliferativas intraductales.
- En CDIS se deben consignar el tipo histológico, grado nuclear, presencia o ausencia de necrosis, tamaño de la lesión, distancia de los márgenes al CDIS. Se define la necrosis como 5 células picnóticas en un foco de CDIS.
- No existe evidencia suficiente para establecer el uso de Ciclina D1 y HER2 en CDIS.
- Se mantiene la definición de microinvasión como el carcinoma con un único foco de invasión  $\leq a 2$  mm o hasta 3 focos de invasión  $\leq a 1$  mm.

- En caso de duda diagnóstica de invasión estromal, ésta se puede confirmar mediante el uso de marcadores IHQ para células mioepiteliales, demostrando mayor sensibilidad citoqueratina 34BE12 y p63 sólo o en conjunto con otros marcadores. Otros marcadores útiles son el CD10 y la calponina.
- Con respecto a los linfonodos, se recomienda utilizar el término de metástasis para todas aquéllas que miden más de 2 mm; el término de micrometástasis (pNOi) para aquéllas que miden entre 0,2 y 2 mm y el término de sub micrometástasis (pTic) para la presencia de células aisladas o en pequeños grupos y que son detectadas a menudo por estudio inmuno histoquímica.

#### 4. ¿Son Adecuados y Suficientes los Protocolos de Informe Anatomopatológicos Presentados en los Consensos 1999 y 2003?

##### 4.1 ¿Qué Debe Incluir el Informe para Contribuir en el Manejo Clínico?

##### 4.2 ¿Es Posible y qué Condiciones se Requieren para Realizar un Informe On Line?

###### Síntesis de la evidencia:

La revisión de la literatura incluyó 19 publicaciones, principalmente estudios de cohorte e investigaciones de pruebas diagnósticas retrospectivas.

*Nivel de evidencia II-III*

En los modelos de informe no hay grandes diferencias con respecto a lo presentado por Espinoza et al en el Consenso de 1999. Sin embargo, en una patología con clasificaciones en constante estudio y modelos de estudio disímiles, cabría establecer que se realicen informes más universales con datos completos y criterios estandarizados, ya sea cuantitativos o semicuantitativos, que permitan construir nuevos estándares de diagnóstico y de pronóstico, para que sean útiles en la toma de decisiones a través del tiempo.

Tres guías basadas en estudios prospectivos (Martin, 2007; NHSBP, 2005; y NBOOC, 2008) presentan extensos modelos de informe que incluyen parámetros para consignar lesiones precursoras, carcinomas infiltrantes, estudio de linfonodos y factores pronósticos.

El informe debe incluir examen macroscópico completo, descripción histológica, ya sea descriptiva o a modo de listado y diagnóstico.

Sobre las lesiones precursoras, se reconoce la necesidad de informar aquellas con evidencia de riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama, como se mencionó en la pregunta 2.

El tamaño de las lesiones microscópicas se debe estimar a partir de la medición de las lesiones en las láminas de HE. Dos estudios de rendimiento de pruebas diagnósticas, concluyen que el método de bloque para la estimación del

tamaño tumoral multiplicándolo x 0,3 subestima el tamaño de la lesión en 72% de los casos, siendo esta medición 30 a 33% menos que el tamaño real. Ambos estudios sugieren utilizar 0,4 como factor de multiplicación (Grin, 2009; Danmanesh, 2009).

El grado nuclear del CDIS demuestra asociación estadísticamente significativa con el riesgo de desarrollar carcinoma infiltrante. En un estudio de cohorte el 49% de las pacientes presenta más de un grado nuclear en la lesión. Existe baja reproducibilidad interobservador en la estimación del grado nuclear. La mayoría de los estudios favorece el entrenamiento en base a definiciones claras y controles de calidad para mejorar el acuerdo diagnóstico (Harris, 2000; Lester, 2009; Longacre, 2006) Un estudio de cohorte propone un análisis cuantitativo con técnicas morfométricas digitales para precisar este parámetro (Chapman, 2007).

Los márgenes se consignan en milímetros de la lesión al borde de la pieza y extensión del compromiso en superficie, factor que predice el riesgo de recurrencia local, permitiría contar con esta información en trabajos destinados a establecer el margen de seguridad quirúrgica, independientemente del beneficio establecido por la radioterapia en toda mastectomía parcial por cáncer de mama (Di Saverio, 2008). Si bien, en presencia de dosis de sobreimpresión (boost), los márgenes pierden importancia frente a factores tales como la edad y la diferenciación (vide supra).

Consignar la presencia de necrosis en CDIS en forma confiable y reproducible. La necrosis está definida como 5 núcleos picnóticos agrupados. Esta aumenta el riesgo de recidiva local (Rashtian, 2008).

Dos estudios de revisión presentan dos protocolos en forma de listado para el CDIS (Lester, 2009; Lester 2009b).

La hiperplasia ductal atípica presenta un RR de cáncer invasor entre 4 y 5 veces mayor al de la población general. Una revisión sugiere mayor riesgo a mayor número de focos detectados en la biopsia con 0% si se identifican menos de dos focos, 50% cuando hay entre 3 y 4 focos, y 86,7% con 4 o más focos, por lo que parece ser un punto a considerar en el informe (Jacobs, 2002).

Consignar CLIS en el margen de cirugías conservadoras podría no ser recomendable, pues la presencia de CLIS en el margen de una mastectomía parcial, no demostró diferencia de sobrevida ni recurrencia local en un estudio retrospectivo con 3,6 años promedio de seguimiento; en cambio, puede aumentar el sobretratamiento de las pacientes (Ben-David, 2006).

En el modelo de informe del carcinoma infiltrante se debe consignar el tamaño de la lesión en milímetros o en centímetros para distinguir el carcinoma mínimamente invasor, del microinvasor y del infiltrante (WHO, 2003).

Dos estudios de revisión presentan dos modelos de informe en forma de listado para consignar el CDIS (Lester, 2009; Lester 2009b). Los detalles se encuentran en el anexo de modelo de informe. Consignar la presencia de permeación linfática. En un estudio de cohorte retrospectivo se demostró una disminución en la supervivencia de 77 a 33% en las pacientes que además de las metástasis axilares, presentaban permeación linfática. Este parámetro es utilizado en los nomogramas de mayor uso en la actualidad (Kister, 1966).

En los receptores hormonales se consigna el porcentaje de células e intensidad de la tinción nuclear, como fue descrito en el Consenso 1999 (Espinoza, 1999).

El HER2 ha presentado una evolución en los criterios de informe. Un estudio en anillo de concordancia entre laboratorios y un estudio de pruebas diagnósticas establece que el HER2 se debe consignar como negativo si la tinción de membrana es 0-1+, equívoco si es 2+ y positivo si resulta 3+. El criterio de corte utilizado para distinguir entre 2+ y 3+ en los 3 protocolos mencionados anteriormente corresponde a un 10% de las células teñidas con tinción de membrana intensa y completa. La tinción 3+ con este criterio ha demostrado 98% de concordancia de la IMQ con la amplificación del gen mediante FISH o CISH en estos casos. La reproducibilidad de los diagnósticos interlaboratorio alcanza el 80% en forma global y 100% de concordancia en los casos negativos y positivos. La tinción 2+ la que presenta mayor discordancia. La tinción HER2 2+ o "equívoca", ha demostrado amplificación en un 36% de los casos, por lo que las guías citadas recomiendan confirmación por FISH en los casos 2+ para descartar los casos que no son susceptibles de recibir tratamiento (Dowset, 2007; Ridolfi, 2000).

El informe de HER2 en CDIS se encuentra en investigación para predecir carcinoma de alto riesgo y su posible rol en una resistencia a tamoxifeno (Collins, 2005).

No se encontró información sobre los modelo de informe on-line.

Resulta evidente que existiendo listas de criterios uniformes, es posible generar bases de datos y éstas son factibles de compartir en una red cerrada o abierta para mejorar programas epidemiológicos y de seguimiento. También son útiles para realizar estudios colaborativos, cumpliendo con la legislación vigente resguardando los derechos de confidencialidad del paciente.

No hay información publicada a nivel nacional.

#### Recomendaciones:

- Utilizar un modelo de informe estandarizado que incluya antecedentes clínicos completos, examen macroscópico, informe histológico, técnicas complementarias y diagnóstico (ver anexo 2).
- Consignar el método de estimación de tamaño. En nuestro medio se utiliza mas frecuentemente el método

del bloque con el factor de multiplicación 0,3, y la recomendación propuesta es utilizar el factor de multiplicación 0,4 por el numero de bloques sucesivos, comprometidos.

- En los márgenes del CDIS, consignar, además de la distancia al borde en milímetros, la extensión del compromiso de éste, también en milímetros.
- Realizar estudios hormonales en todas las lesiones infiltrantes, CDIS y metástasis, siguiendo estrictamente los protocolos recomendados por el fabricante. Consignar el resultado en porcentaje de células e intensidad de tinción nuclear. En la medida de lo posible, seleccionar un bloque que incluya tejido tumoral y tejido sano como control interno.
- En la determinación de HER2 se debe realizar estrictamente la técnica recomendada por el fabricante. Utilizar reactivos aprobados por la FDA o con validación interna por el laboratorio. Se debe consignar como negativo si la tinción de membrana es 0-1+, equívoco si es 2+ y positivo si resulta 3+. El criterio de corte utilizado para distinguir entre 2+ y 3+ es el 10% de las células teñidas con tinción de membrana intensa y completa.
- Se recomienda el estudio con FISH a los casos HER2 equívocos (2+), pues permite detectar hasta un 36% de casos que amplifican la mutación. Realizar la técnica IHQ antes que FISH para la selección de pacientes.

## 5. ¿Existen Variaciones con Respecto a los Factores Pronósticos Patológicos de Uso Clínico en Cáncer de Mama?

### Síntesis de la evidencia:

La revisión de la literatura incluyó 34 publicaciones, principalmente estudios de cohorte e investigaciones de pruebas diagnósticas retrospectivas.

*Nivel de evidencia II-III*

Los hallazgos principales de la revisión fueron los siguientes:

### 5.1 Factores Pronósticos Morfológicos

Se mantienen como factores pronósticos morfológicos el tamaño, el grado histológico, la permeación linfática, el compromiso de los bordes quirúrgicos, el estado de la axila. En cuanto al tamaño, se mantienen las indicaciones para la estimación de T patológico.

Con respecto a los tumores multifocales y multicéntricos, un estudio transversal analítico demostró que el uso del diámetro mayor del tumor infiltrante de la actual clasificación TNM subestima el riesgo de metástasis en estos casos (OR: 2,8; p=0,0001) y que utilizando el diámetro combinado, o sea, la suma del diámetro de los tumores, la razón entre los grupos se hace mas comparable OR: 1,4; p=0,13 (Andea, 2002). Esta propuesta que no ha sido ampliamente acogida.



Con relación a los márgenes quirúrgicos, un estudio de cohorte retrospectivo sobre CDIS demuestra que la distancia del margen al tumor es una variable estadísticamente significativa para el riesgo de recurrencia local, siendo de un 16% cuando el margen es  $\leq$  de 2 mm, y un 2% cuando el margen es de 2,1 a 10 mm ( $p=0,035$ ) (Rashtian, 2008).

Por otro lado, en el cáncer invasor se debe destacar la importancia de la diferenciación histológica en estos grupos ya que este factor junto con la edad, son más importantes que el estado de los márgenes en la probabilidad de recidiva local (Jones, 2009).

Una revisión narrativa establece que el tamaño de las metástasis del linfonodo centinela predice el riesgo que existan otros linfonodos positivos en la axila, siendo de 12 a 14% en LC con células tumorales aisladas, de 20 a 35% en las micrometástasis y 50% en las macrometástasis. En caso de linfonodo centinela negativo, se acepta un 10% de falsos negativos debido sólo a una limitación de la técnica. Un estudio experimental original realizado en cadáveres, demostró la existencia del sistema colector profundo de vasos linfáticos que drena hacia la mama interna, dando sustento anatómico a la hipótesis planteada sobre la causa del porcentaje de falsos negativos en los linfonodos axilares debido a la existencia de una posible red interconectada (Suami, 2007).

En CDIS, un estudio descriptivo cuantitativo morfométrico demuestra que el tipo histológico pobremente diferenciado aumenta el riesgo de metástasis a distancia del CDIS comparado con los bien diferenciados (HR 6,65,  $p=0,01$ ) (Bijker, 2001).

Otro estudio retrospectivo demostró que el efecto de la radioterapia en CDIS era mayor en ausencia de necrosis ( $p=0,068$ ) (Ringberg, 2007).

Finalmente un estudio retrospectivo de CDIS de alto grado, demuestra que el 6% de los CDIS de alto grado son de tipo triple negativo, demostrando fenotipo de tipo basal (Bryan, 2006). Este hecho reafirma que los CDIS de alto grado tienen mal pronóstico.

## 5.2 Factores Pronóstico Inmunohistoquímicos

Una recomendación de ASCO 2007 con nivel de evidencia I recomienda que los marcadores de IHQ receptores de estrógenos, de progesterona y de HER2 se deben usar en cáncer invasor y en metástasis para establecer el pronóstico y definir el tratamiento (Harris, 2007).

El método IHQ es considerado el método óptimo para la medición de receptores hormonales en general.

El score en medición de receptores hormonales incluye porcentaje de células e intensidad con método semicuantitativo o cuantitativo.

Una revisión de 161 artículos (Zigouri, 2007), determinó que la mama normal expresa RE+ en 7% de las células, mientras que las lesiones precursoras a medida que

aumentan de riesgo aumentan la expresión de RE (especialmente alfa) y coexpresan Ki67. Este estudio concluye que:

- RE alfa: agrava el RR=3
- HER2, P53, Ki67, Bcl2 y VEGF: agravan el RR en forma no especificada.
- E-cadherina, TGF-beta, p27, 14-3-3 hipermetilación: agravan.
- p16 y p21: tendrían un impacto controvertido.

El HER2, es un marcador pronóstico y predictivo. Se utiliza para la selección de pacientes con indicación de tratamiento con trastuzumab (Wolf, 2007; Harris, 2007).

El mejor método de medición de HER2 está en evaluación. El método IHQ aprobado por la FDA, con el reactivo Herceptest® de Dako, reconoce los status negativo (0-1+), equivoco (2+) y positivo (3+), según intensidad y porcentaje de tinción celular.

Un estudio en anillo, donde se comparan la detección de HER2 por inmunohistoquímica y FISH, demostró que de los casos equivocados por inmunohistoquímica, con técnica de FISH en un 80% resultaron negativos y un 16% positivos no logrando hibridación en los casos restantes (Dowsett, 2007).

Dos estudios basados en revisiones sistemáticas, establecen que HER2 3+ amplifica en el 90% de los casos y HER2 2+ sólo en el 24% de los casos (Wolf, 2007; Harris, 2007; Ridolfi, 2000).

En laboratorios estandarizados, la concordancia entre positivos y negativos, es entre 98 y 100%, por lo que recomiendan amplificación por FISH o CISH en los casos 2+ (Ridolfi, 2000; Dowsett, 2007).

Está estandarizada la técnica para medir estado de HER2 por FISH en bloques de parafina con tejido fijado en formalina durante 6 a 24 hrs en forma óptima. Tiempos mayores de fijación pueden dar resultados falsos negativos así como el uso de fijadores inadecuados.

Todos los estudios enfatizan la necesidad de toma de muestra de tejido fresco antes de 30 a 40 minutos, y una fijación en formalina neutra o tamponada que va entre 6 y 24 hrs., para preservar la antigenicidad óptima (NHSBSP, 2005).

Se puede utilizar el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) para detectar carcinomas de tipo basal, el cual es expresado en el 72% de estos cánceres (Ross, 2008; Livasy, 2006).

Con respecto al estudio IHQ en el linfonodo centinela, un estudio preliminar presentado en congreso y dos revisiones que derivaron en guías clínicas, no recomiendan el uso de IHQ con fines diagnósticos y restringen el uso de este procedimiento para estudios experimentales o protocolos de pesquisa con consentimiento informado, ya que aún está en evaluación en estudios prospectivos el significado de micrometástasis

y células aisladas en linfonodo centinela (Amin, 2007; Weaver, 2005; NBOCC, 2008). Al momento de realizar esta revisión no se contó con los resultados publicados del estudio MIRROR que apunta en su informe preliminar a diferencias entre estos grupos.

### 5.3 Factores Pronóstico Moleculares

Estos factores ya fueron analizados en el punto 3.1

Con relación a las mutaciones genéticas, en particular la baja frecuencia de expresión de BRCA1 y BRCA2, hace necesario seleccionar los pacientes a partir de factores predictivos tradicionales para conducir un análisis génico.

Un estudio retrospectivo establece que se asocian a mutación de los genes BRCA1/2 los tumores RPR negativos ( $p=0,0196$ ) y tumores de alto grado histológico ( $p=0,0014$ ) (Eerola, 2004).

Ya en el año 1999, el grupo de Lakhani había descrito que carcinomas asociados a BRCA1 parecen expresar una alta frecuencia de mutación de TP53, expresan proteína p53 y son RE negativos.

#### Recomendaciones:

- Se recomienda la clasificación histológica de la WHO 2003 de los tumores de mama para orientar la búsqueda de criterios pronósticos.
- Se mantienen como factores pronósticos morfológicos los propios del estadio patológico (TNM), grado histológico y compromiso de bordes.
- No se recomienda sumar los diámetros de los tumores en cáncer multicéntrico por ahora.
- Indicar la presencia de necrosis y el grado nuclear en CDIS.
- Medir sistemáticamente los receptores de estrógeno y de progesterona en: CDIS, carcinoma invasor y en las metástasis.
- Medir sistemáticamente Her2 en cáncer invasor y metástasis.
- Se recomienda el uso de EGFR en caso de sospecha de tumor de tipo basal (triple negativo), que se expresa en el 72% de los casos.
- La expresión de BRCA 1/2 se asocia a cánceres de base genética. La baja frecuencia de expresión hace necesario seleccionar los pacientes a partir de factores predictivos tradicionales para conducir un análisis génico. Estos tumores se asocian a RPR negativos, alto grado histológico, infiltrado linfoide, bordes expansivos y tipos histológicos medular, metaplásico y tubulolobulillar.
- Estudios moleculares por RT-PCR se recomiendan en cáncer precoz, para reconocer carcinomas de los grupos de mayor riesgo: tipo basal y HER2+.

### 6. ¿Es Posible Establecer Indicadores de Calidad Anatomopatológica en el Diagnóstico de Cáncer de Mama?

#### Síntesis de la evidencia:

La revisión de la literatura incluyó 14 publicaciones, principalmente estudios de cohorte e investigaciones de pruebas diagnósticas retrospectivas.

*Nivel de evidencia II-III*

También se identificó una revisión sistemática y un metaanálisis de la literatura.

*Nivel de evidencia I*

El control de calidad de un laboratorio de anatomía patológica es muy amplio y se divide a grandes rasgos en la fase preanalítica, analítica y postanalítica (Nakhleh, 2005). La etapa preanalítica corresponde en general a la toma de muestra, recepción, infraestructura, equipamiento, mantención y capacitación del personal. Se destacan en esta área indicadores como porcentaje de solicitudes completas, grado de cumplimiento de condiciones de bioseguridad, porcentaje de confusión de muestras, porcentaje de de contaminaciones, entre otros. Se hace hincapié en tener estandarizados los mecanismos de intervención en los casos de falla, como la comunicación a los interesados o estudios de ADN en caso de confusión de muestras.

La etapa analítica corresponde a la etapa diagnóstica propiamente tal en que se controla la concordancia interobservador e intraobservador, correlaciones diagnósticas con los gold estándar o laboratorios de referencia. Existen dos métodos principales de control con gold estándar, uno corresponde a tener casos comparables como controles positivos y negativos. Un ejemplo es el control de HER2 por IHQ mediante la técnica de FISH y segundo la evaluación del laboratorio por centros de referencia o entidades acreditadoras. Ambos no son excluyentes. Otros indicadores de uso habitual son el tiempo de informe, la correlación de diagnósticos (core-biopsia quirúrgica; biopsia rápida-diferida), la distribución relativa de diagnósticos comparado a la población (frecuencia total o relativa de AP, HDA, CDIS, insuficientes).

La fase postanalítica se refiere a la constatación del fin adecuado de los resultados ya sea en oportunidad, privacidad y control. En gran medida esta se centra en la seguridad con que se conserva el material (láminas, bloques, inclusiones e informes), la recepción por los centros solicitantes y el sistema de vigilancia de casos de notificación obligatoria.

#### Indicadores de calidad anatómo patológicos:

Se presentan los indicadores que se consideraron los mejores evaluados y representados, para definir indicadores iniciales de control de calidad dentro de un programa de control de cáncer en esta área.

##### 6.1 Correlación Biopsia Core – Biopsia Definitiva

Tanto con la biopsia core y como con la biopsia excisional el valor predictivo positivo (VPP) esperado para carcinoma invasor mediante biopsia percutánea es óptimo y alcanza el 99 a 100% (Usami, 2006).

El subdiagnóstico de invasión en casos de CDIS es de hasta un 36% de los casos. Es mayor con biopsia percutánea de tipo core que por vacío.

Existe subdiagnóstico de lesiones de mayor grado en biopsias percutáneas ante el hallazgo de HDA. El subdiagnóstico de malignidad fluctúa de 44%, 39% y 19% en muestras obtenidas con pistola 14 / MM14 / MM11.

En general, el subdiagnóstico fluctúa entre 33-87% (Jacobs, 2002).

La concordancia del diagnóstico en tejido obtenido mediante biopsia percutánea con el diagnóstico de la pieza operatoria referente a RE, RPR y HER2 es de un 95%, 88% y 88% respectivamente (K=0,65). En los casos de HER2 positivo la concordancia fue de un 100% (Usami, 2006). Por lo que sería indiferente realizar la medición en cualquiera de estas muestras.

### 6.2 Correlación del Diagnóstico Intraoperatorio

Con respecto al linfonodo centinela, un estudio prospectivo demostró que el estudio intraoperatorio de LC tiene una especificidad del 100%, con un promedio de falsos negativos de 10% si se realiza un estudio contemporáneo acucioso, estudiando el ganglio en su totalidad y con inmunohistoquímica (Ali, 2008).

Una revisión sistemática y metaanálisis que compara la citología y biopsia intraoperatoria habitual sólo con H-E, demuestra una sensibilidad de 76% (65-84%) y los falsos negativos pueden alcanzar a un 35% (Tew, 2005).

Un estudio retrospectivo demuestra que la citología intraoperatoria tiene un VPP de 94% y un VPN de 84% (Creager, 2008). Otro estudio demostró que la sensibilidad y especificidad de la citología fue 42,7% y 99,3% (Jeruss, 2006). Un metaanálisis señala que el estudio de un corte por congelación es comparable al estudio citológico por aposición (Tew, 2008) Las recomendaciones para el uso de ganglio centinela basados en una revisión sistemática concluyen que la citología o el corte por congelación tienen buena sensibilidad y especificidad y una tasa moderada de falsos negativos inevitable en los dos métodos (NBOCC, 2008).

Los resultados esperados en la evaluación del LC en casos tratados con neoadyuvancia realizado en el contexto de un protocolo, tendría tasas de falsos negativos de hasta 10,7% y una sensibilidad de 84,8% (Martin, 2007), lo que haría factible su uso.

En cuanto al diagnóstico intraoperatorio de bordes quirúrgicos, el grado de compromiso de éstos se correlaciona en forma directa con el volumen residual de tumor en la mama ( $p=0,009$ ). En un estudio en que se realizó una mastectomía parcial y a continuación la mastectomía total, se encontró enfermedad residual en el 66% de los casos.

El estudio de márgenes intraoperatorios ha demostrado alto rendimiento para favorecer el éxito de la cirugía conservadora. El VPP del borde quirúrgico positivo alcanza el 100% (Sigal-Zafrani, 2004).

### 6.3 Distribución Relativa de Diagnóstico Respecto al Total de Diagnósticos

Existen estudios de incidencia en la literatura internacional pero no serían del todo comparables a la realidad nacional. Son mas frecuentes los estudios de reproducibilidad diagnóstica que demuestran en general gran discrepancia interobservador.

En un estudio colaborativo internacional concluyó que existe acuerdo interobservador en:

- Diagnóstico de tipo histológico: 35-95% (K=0,3-1)
- Grado de Nottingham (Elston): 61,4-87,8% (K=0,5-0,7)
- Permeación linfática, el acuerdo: 90,9%
- Bordes circunscritos: 50,9%
- Patrón sincial: 61,2% (Longacre, 2006).

Sin embargo un estudio de reproducibilidad diagnóstica demostró que el acuerdo global entre patólogos en el diagnóstico de atipia plana fue 91,8% (k=0,83) (O'Malley, 2006), entidad, al parecer, que está mejor definida.

Respecto al CDIS, un estudio retrospectivo de 161 casos demostró un 79% de acuerdo completo en el diagnóstico, K=0,486 (Ringberg, 2007). La mayor discrepancia consiste en reconocer pequeños focos de necrosis en CDIS de bajo grado (Bethwaite, 1998).

Respecto a la técnica de linfonodo centinela el estudio diferido alcanza una especificidad y VPP de 100%, el un valor predictivo negativo (VPN) de 90% y una tasa de falsos negativos de 9,9% (Alí, 2008).

En los casos de tratamiento con neoadyuvancia previa se espera para la técnica del LC una sensibilidad de 88%; especificidad de 100%; VPP: 100%; VPN: 90% y una exactitud global de 93% (Breslin, 2000).

### 6.4 Control de Calidad de Factores Pronósticos

Referente al diagnóstico de HER2:

- Se espera una concordancia con la referencia de 100% en los casos diagnosticados negativos y positivos, 0 y 3+ respectivamente (Dowsett, 2007; NHSBSP, 2005).
- Según la literatura y un estudio en anillo la amplificación de los casos equívocos fluctúa entre 15% y 20% (Dowsett, 2007).

### Recomendaciones:

- Utilizar textos estandarizados de procedimientos e informe (ver adjunto).
- Se deben establecer indicadores de calidad de cada una de las fases del laboratorio y hacer control periódico de ellos.
- El control de calidad de la fase analítica se puede establecer mediante el intercambio de láminas, métodos visuales de entrenamiento o dos lecturas por caso, realizada por especialistas.

- La centralización de los laboratorios con un número mínimo de exámenes es discutido aún en países desarrollados por la limitación del potencial de desarrollo de las instituciones que pueden usar medios de control eficientes.

## Notas y Agradecimientos

Este artículo fue redactado en su versión final después de haber recibido las contribuciones y comentarios de los delegados que asistieron a la III Jornada Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama, realizada en Coquimbo, Chile, en agosto de 2009. A su vez, las ponencias que se presentaron en esa jornada fueron la síntesis del artículo completo de revisión de la literatura y trabajo previo de la comisión correspondiente. Este trabajo de formulación duró un año, comenzó en junio de 2008 y se llevó a cabo bajo la asesoría de Medwave Estudios Ltda., en el marco del proyecto denominado "Asesoría en la Formulación de Consenso y Recomendaciones en Cáncer de Mama Basados en la Evidencia". El financiamiento para la ejecución de la asesoría provino de la Sociedad Chilena de Mastología.

La coordinación de la asesoría fue realizada por Vivienne Bachelet; el metodólogo jefe fue Miguel Araujo; y la metodóloga adjunta fue Gabriela Moreno. Colaboró en la sistematización bibliográfica y en el formato final de los documentos, Matías Goyenechea. El artículo definitivo es el resultado del trabajo final presentado a las jornadas de consenso, donde fue conocido, revisado y discutido por los concurrentes, y luego fue revisado por un comité editorial de pares constituido por la misma Sociedad Chilena de Mastología, tras lo cual fue enviado a Medwave para su publicación.

## Anexo 1

Nombre completo:  
Edad:  
Fecha toma muestra:  
Hora:

Tipo de muestra:

- por punción, percutáneas o estereotáxica
- Tumorectomía
- Resección con guía metálica.
- Mastectomía parcial con vaciamiento axilar
- Mastectomía parcial sin vaciamiento axilar
- Biopsia incisional.
- Biopsia de piel mamaria
- Biopsia de ganglio centinela
- Ampliación de márgenes
- Disección axilar diferida.
- Mastectomía total con o sin vaciamiento axilar

Lateralidad:

- Izquierda
- Derecha
- No consignado

Localización de la muestra:

- CSE

- CIE
- CSI
- CII
- Central
- Pezón (según punteros del reloj)
- Otro
- No consignado

Antecedentes clínicos:

- Biopsia previa de mama
- Cirugía previa de mama
- Tratamiento previo (radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia)

Tipo de lesión muestreada:

- Masa palpable
- Descarga por el pezón
- Lesión de pezón
- Por imágenes:
  - Lesión en la mamografía o ultrasonido
  - microcalcificaciones
  - distorsión arquitectural
  - lesión detectada por RNM

Orientación (especificar):

Procedencia:

Nombre del médico:

## Anexo 2: Protocolo de Informe

### Nº BIOPSIA

#### **PROTOCOLO DE INFORME**

NOMBRES:

APELLIDOS:

FECHA DE NACIMIENTO:

NºFICHA:

HOSPITAL:

PATOLOGO:

FECHA DE

INFORME:

FECHA DE RECEPCION:

ANTECEDENTES:

LATERALIDAD: IZQUIERDA / DERECHA

ESPECIMEN:

- por punción, percutáneas o estereotáxica
- Tumorectomía
- Resección con guía metálica.
- Mastectomía parcial con vaciamiento axilar
- Mastectomía parcial sin vaciamiento axilar
- Biopsia incisional.
- Biopsia de piel mamaria
- Biopsia de ganglio centinela
- Ampliación de márgenes
- Disección axilar diferida.
- Mastectomía total con o sin vaciamiento axilar

HAY ANORMALIDADES MAMOGRAFICAS PRESENTES EN EL ESPECIMEN:

DISTORCION ARQUITECTURAL: SI / NO / DUDOSO

CALCIFICACIONES HISTOLOGICAS: AUSENTES / PRESENTES / BIRADS NO CONSIGNADO

OTROS:

TAMAÑO: cm  
PESO: grs

PROCEDIMIENTO AXILAR: NO / SI / LINFONODO CENTINELA / DISECCION AXILAR  
LESION BENIGNA PRESENTE: SI / NO  
LESION MALIGNA PRESENTE: SI / NO

LESION BENIGNA:

Lesión esclerosante compleja/cicatriz radiada  
Fibroadenoma  
Papiloma múltiple  
Mastitis periductal/ectasia ductal  
Cambios fibroquísticos  
Papiloma solitario  
Adenosis esclerosante  
Quiste solitario  
Cambio columnar  
Otro (especificar).....

PROLIFERACION EPITELIAL:

Ausente  
Presente sin atipía  
Presente con atipía (ductal)  
Presente con atipía (lobulillar)

LESION MALIGNA: *Carcinoma in situ*

Ausente  
Ductal:  
CDIS de grado: Alto / Intermedio / Bajo / No precisable  
CDIS patrón de crecimiento: Sólido / Cribiforme / Micropapilar / Papilar / Apocrino / Otro (especificar).....  
Necrosis: Presente / Ausente  
Tamaño (sólo componente ductal):..... mm

Lobulillar:  
Enfermedad de Paget:

Microinvasión: Presente / Ausente  
Número de focos:

Carcinoma invasor:

Ausente  
Tamaño tumor invasor: mm (mayor dimensión del foco invasor dominante)  
Tamaño de todo el tumor: mm (invasor más CDIS si CDIS se extiende más de 1 mm del invasor)

Tipo:  
Ductal NOS:  
Tipo especial puro (>90%)  
Tipo mixto (50-90% componente de tipo especial)  
Otro (especificar)

Componente presente en el tipo puro y mixto:

Cribiforme-tubular / Lobulillar  
Mucinoso  
Medular  
Ductal NOS  
Otro (especificar)

Grado invasor (si corresponde): 1 / 2 / 3 / no precisable  
Grado de diferenciación:  
Grado nuclear:  
Mitosis (10 hpf):

Extensión del tumor: Localizado / Múltiples focos invasores  
Invasión vascular: No evidenciada / Presente / Probable  
Necrosis: Presente / Ausente  
Reacción estromal linfocitaria: Ausente / Presente / + / ++ / +++  
Reacción desmoplásica: Ausente / Presente  
Compromiso de piel: Ausente / Presente  
Compromiso de pezón: Ausente / Presente  
Linfonodos axilares: NO / Sí.

Número total de linfonodos:  
Positivos:  
Metástasis (>2 mm) N°:  
Micrometástasis (≤ 2mm hasta >0,2 mm) N°:  
Células aisladas (≤0,2 mm) N°:

Otro linfonodos: No / Sí.  
Número de linfonodos:  
Positivos:  
Sitio de otros linfonodos:  
Márgenes quirúrgicos (para CDIS y carcinoma invasor):  
No evaluable  
Márgen más cercano: mm  
Superficie de compromiso de márgenes: mm

Receptor de Estrógenos: Positivo / Negativo / Score / No realizado  
Receptor de Progesterona: Positivo / Negativo / Score / No realizado  
HER2: Positivo / Negativo / Equívoco / Score / No realizado  
Consignar % de corte para 3+ utilizado:

COMENTARIOS ADICIONALES:

DIAGNOSTICO DEFINITIVO:  
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO FINAL: NORMAL / BENIGNO / MALIGNO

## Referencias

1. Ali R, Hanly AM, Naughton P, Castineira CF, Landers R, Cahill RA, et al. Intraoperative frozen section assessment of sentinel lymph nodes in the operative management of women with symptomatic breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2008 Jun 26;6:69. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
2. Amin B, Hoda S, et al. "Isolated Tumor Cells/pN0(I+)" Category of Sentinel Lymph Node Staging Represents

- a Wider Range of Tumor Involvement Than That Implied by the Term "Isolated". 2007. ↑
3. Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bouwman D, Dey J, Visscher DW. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer*. 2002 Mar 1;94(5):1383-90. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  4. Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG, Macrì E, Rizzo A, Viale G, et al. p63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *Am J Surg Pathol*. 2001 Aug;25(8):1054-60. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  5. Ben-David MA, Kleer CG, Paramagul C, Griffith KA, Pierce LJ. Is lobular carcinoma in situ as a component of breast carcinoma a risk factor for local failure after breast-conserving therapy? Results of a matched pair analysis. *Cancer*. 2006 Jan 1;106(1):28-34. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  6. Bethwaite P, Smith N, Delahunt B, Kenwright D. Reproducibility of new classification schemes for the pathology of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol*. 1998 Jun;51(6):450-4. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  7. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol*. 2001 Apr 15;19(8):2263-71. ↑ | [PubMed](#) |
  8. Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer*. 2006 Oct 1;107(7):1440-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  9. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Newman LA, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Oct 15;18(20):3480-6. ↑ | [PubMed](#) |
  10. Bryan BB, Schnitt SJ, Collins LC. Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *Mod Pathol*. 2006 May;19(5):617-21. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  11. Chapman JA, Miller NA, Lickley HL, Qian J, Christens-Barry WA, Fu Y, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS) with heterogeneity of nuclear grade: prognostic effects of quantitative nuclear assessment. *BMC Cancer*. 2007 Sep 10;7:174. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  12. Collins LC, Schnitt SJ. HER2 protein overexpression in estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ of the breast: frequency and implications for tamoxifen therapy. *Mod Pathol*. 2005 May;18(5):615-20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  13. Creager AJ, Geisinger KR, Shiver SA, Perrier ND, Shen P, Ann Shaw J, et al. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma by imprint cytology. *Mod Pathol*. 2002 Nov;15(11):1140-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  14. Cserni G. Surgical pathological staging of breast cancer by sentinel lymph node biopsy with special emphasis on the histological work-up of axillary sentinel lymph nodes. *Breast Cancer*. 2004;11(3):242-9; discussion 264-6. ↑ | [PubMed](#) |
  15. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocoq JP, Bianchi S, Boecker W, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol*. 2004 Jul;57(7):695-701. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  16. Dabbs DJ, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J*. 2004 May-Jun;10(3):186-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  17. Dabbs DJ, Chivukula M, Carter G, Bhargava R. Basal phenotype of ductal carcinoma in situ: recognition and immunohistologic profile. *Mod Pathol*. 2006 Nov;19(11):1506-11. Epub 2006 Aug 25. ↑ | [PubMed](#) |
  18. Dadmanesh F, Fan X, Dastane A, Amin MB, Bose S. Comparative analysis of size estimation by mapping and counting number of blocks with ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Jan;133(1):26-30. ↑ | [PubMed](#) |
  19. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med*. 2009 Aug 13;361(7):653-63. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  20. Di Saverio S, Catena F, Santini D, Ansaloni L, Fogacci T, Mignani S, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jun;109(3):405-16. Epub 2007 Aug 9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  21. 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. Epub 2007 Mar 30. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  22. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res*. 2005;7(1):R93-100. Epub 2004 Nov 19. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  23. Espinoza A, Gallegos M. Anatomía Patológica. En: *Cancer de Mama*. Sociedad Chilena de Anatomía Patológica. ↑
  24. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer*. 1995 Mar 15;75(6):1310-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  25. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, Davies M, Dunn J. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol*. 2008 Jun 18;6:61. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |

26. Grin A, Horne G, Ennis M, O'Malley FP. Measuring extent of ductal carcinoma in situ in breast excision specimens: a comparison of 4 methods. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Jan;133(1):31-7. ↑ | [PubMed](#) |
27. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8(3):R25. Epub 2006 May 31. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
28. Harris EE, Solin LJ. The Diagnosis and Treatment of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Breast J.* 2000 Mar;6(2):78-95. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
29. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5287-312. Epub 2007 Oct 22. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Honrado E, Benítez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol.* 2005 Oct;18(10):1305-20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Jacobs TW. Recently Recognized Variants of Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) With an Emphasis on Management of LCIS on Core Needle Biopsy. *Pathology Case Review.* 2003; 8(5): 211-19. ↑
32. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol.* 2002 Sep;26(9):1095-110. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
33. Jeruss JS, Hunt KK, Xing Y, Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Cantor SB, et al. Is intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer cost effective? *Cancer.* 2006 Nov 15;107(10):2328-36. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Jirström K, Ringberg A, Fernö M, Anagnostaki L, Landberg G. Tissue microarray analyses of G1/S-regulatory proteins in ductal carcinoma in situ of the breast indicate that low cyclin D1 is associated with local recurrence. *Br J Cancer.* 2003 Nov 17;89(10):1920-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
35. Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 20;27(30):4939-47. Epub 2009 Aug 31. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
36. Kister SJ, Sommers SC, Haagensen CD, Cooley E. Re-evaluation of blood-vessel invasion as a prognostic factor in carcinoma of the breast. *Cancer.* 1966 Sep;19(9):1213-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
37. Kuerer HM, Albarracin CT, Yang WT, Cardiff RD, Brewster AM, Symmans WF, et al. Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 10;27(2):279-88. Epub 2008 Dec 8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
38. Lara JF, Young SM, Velilla RE, Santoro EJ, Templeton SF. The relevance of occult axillary micrometastasis in ductal carcinoma in situ: a clinicopathologic study with long-term follow-up. *Cancer.* 2003 Nov 15;98(10):2105-13. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
39. Lester SC, Connolly JL, Amin MB. College of American Pathologists protocol for the reporting of ductal carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Jan;133(1):13-4. ↑ | [PubMed](#) |
40. Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Jan;133(1):15-25. ↑ | [PubMed](#) |
41. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2006 Feb;19(2):264-71. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
42. 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. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
43. Lyman GH, Cosler LE, Kuderer NM, Hornberger J. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer.* 2007 Mar 15;109(6):1011-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
44. MacAusland SG, Hepel JT, Chong FK, Galper SL, Gass JS, Ruthazer R, et al. An attempt to independently verify the utility of the Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 2007 Dec 15;110(12):2648-53. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
45. Mariuzzi L, Mombello A, Granchelli G, Rucco V, Tarocco E, Frank D, et al. Quantitative study of breast cancer progression: different pathways for various in situ cancers. *Mod Pathol.* 2002 Jan;15(1):18-25. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
46. Martin RF. *Surgical Clinics of North America.* Surg Clin N Am 2007; 87. ↑
47. Menon S, Porter GJ, Evans AJ, Ellis IO, Elston CW, Hodi Z, et al. The significance of lobular neoplasia on needle core biopsy of the breast. *Virchows Arch.* 2008 May;452(5):473-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
48. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2000 Dec 1;89(11):2187-94. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
49. National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC). Recommendations for use of Sentinel node biopsy in early (operable) breast cancer. 2008 Jun. ↑ | [Link](#) |
50. NHS Cancer Screening Programmes. Pathology reporting of breast disease. NHSBSP Publication. Jan 2005 ; (58). ↑ | [Link](#) |
51. Farshid G, Downey P. Combined use of imaging and cytologic grading schemes for screen-detected breast abnormalities improves overall diagnostic accuracy. *Cancer.* 2005 Oct 25;105(5):282-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

52. O'Malley FP, Mohsin SK, Badve S, Bose S, Collins LC, Ennis M, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. *Mod Pathol.* 2006 Feb;19(2):172-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
53. Oratz R, Paul D, Cohn AL, Sedlacek SM. Impact of a commercial reference laboratory test recurrence score on decision making in early-stage breast cancer. *J Oncol Pract.* 2007 Jul;3(4):182-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
54. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004 Dec 30;351(27):2817-26. Epub 2004 Dec 10. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
55. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 Aug 17;406(6797):747-52. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
56. Rashtian A, Iganey S, Amy Liu IL, Natarajan S. Close or positive margins after mastectomy for DCIS: pattern of relapse and potential indications for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 15;72(4):1016-20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
57. 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. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
58. Ringberg A, Nordgren H, Thorstensson S, Idvall I, Garmo H, Granstrand B, et al. Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ of the breast--results from the Swedish randomised trial. *Eur J Cancer.* 2007 Jan;43(2):291-8. Epub 2006 Nov 21. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
59. Rosner D, Lane WW, Penetrante R. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. A curable entity using surgery alone without need for adjuvant therapy. *Cancer.* 1991 Mar 15;67(6):1498-503. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
60. Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Hortobágyi GN. Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. *Oncologist.* 2008 May;13(5):477-93. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
61. Schnitt SJ, Harris JR. Evolution of breast-conserving therapy for localized breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 20;26(9):1395-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
62. Schwartz GF, Meltzer AJ. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. *Breast J.* 2003 Sep-Oct;9(5):374-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
63. Shah RB, Kunju LP, Shen R, LeBlanc M, Zhou M, Rubin MA. Usefulness of basal cell cocktail (34betaE12 + p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferations. *Am J Clin Pathol.* 2004 Oct;122(4):517-23. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
64. Sigal-Zafrani B, Lewis JS, Clough KB, Vincent-Salomon A, Fourquet A, Meunier M, et al. Histological margin assessment for breast ductal carcinoma in situ: precision and implications. *Mod Pathol.* 2004 Jan;17(1):81-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
65. Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer.* 1998 Jun 15;82(12):2382-90. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
66. Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Consistency achieved by 23 European pathologists in categorizing ductal carcinoma in situ of the breast using five classifications. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. *Hum Pathol.* 1998 Oct;29(10):1056-62. ↑ | [PubMed](#) |
67. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 11;98(19):10869-74. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
68. Suami H, Pan WR, Mann GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol.* 2008 Mar;15(3):863-71. Epub 2007 Nov 28. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
69. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer.* 1990 Feb 1;65(3):518-29. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
70. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg.* 2005 Sep;92(9):1068-80. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
71. Usami S, Moriya T, Amari M, Suzuki A, Ishida T, Sasano H, et al. Reliability of prognostic factors in breast carcinoma determined by core needle biopsy. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Apr;37(4):250-5. Epub 2007 May 7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
72. Weaver DL. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: a practical academic perspective from America. *Histopathology.* 2005 Jun;46(6):702-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
73. Werling RW, Hwang H, Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical distinction of invasive from noninvasive breast lesions: a comparative study of p63 versus calponin and smooth muscle myosin heavy chain. *Am J Surg Pathol.* 2003 Jan;27(1):82-90. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
74. 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. Epub 2006 Dec 11. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
75. Zagouri F, Sergentanis TN, Zografos GC. Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic markers in the diagnostic and therapeutic dilemma. *World J Surg Oncol.* 2007 May 31;5:57. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
76. Zavagno G, Carcoforo P, Marconato R, Franchini Z, Scalco G, Burelli P, et al. Role of axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *BMC Cancer.* 2005 Mar 11;5:28. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |



77. Zhou M, Shah R, Shen R, Rubin MA. Basal cell cocktail (34betaE12 + p63) improves the detection of prostate basal cells. Am J Surg Pathol. 2003 Mar;27(3):365-71.  
↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.