

Evaluación de biomarcadores en biopsias con aguja gruesa en tumores de mama. ¿Es necesario repetir la determinación en la pieza quirúrgica?

Brian Morris,* Eduardo Beccar Varela,* Julia Barber,* Florencia Costantino,* Diana Montoya,*
Matías Tisi Baña,**
Ignacio Mc Lean**

RESUMEN

Introducción

El análisis de los receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP), HER2 y Ki67 permite dividir a los tumores de mama en subgrupos diferentes en cuanto a pronóstico y predicción de respuesta a tratamiento.

Objetivo

El objetivo de este estudio es evaluar la concordancia de estos marcadores entre muestras obtenidas por biopsia con aguja gruesa y pieza quirúrgica y observar la concordancia con la clasificación molecular de cáncer de mama.

Material y métodos

Este es un estudio observacional retrospectivo de tipo corte transversal que incluye pacientes a las cuales se les realizó diagnóstico de carcinoma de mama por punción con aguja gruesa y luego un procedimiento quirúrgico en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral entre 2013 y 2016.

La concordancia entre ambas muestras se analizó mediante la determinación del coeficiente kappa (K).

* Servicio Cirugía Mamaria, Centro Mamario, Hospital Universitario Austral.

** Jefe Clínica Médica, Asesoramiento Académico, Hospital Universitario Austral.

Correo electrónico de contacto:
thebrianmorris@gmail.com

Resultados

Se incluyeron 203 pacientes. Se hallaron las siguientes concordancias: para los RE del 97,04%, con un K de 0,8964; para los RP del 93,1% con un K de 0,7960; para el HER2 del 97%, con un K de 0,8250; y para el Ki67 del 86%, con un K de 0,7159.

Según la clasificación molecular observamos una concordancia del 85,48% con un K de 0,7854.

Conclusión

Observamos una excelente concordancia entre la evaluación de RE, RP, HER2 y Ki67 en tumores de mama y la clasificación molecular de cáncer de mama a través de muestras por punción comparándolas con muestras quirúrgicas.

Palabras clave

Concordancia. Clasificación molecular. Muestra por punción.

SUMMARY

Introduction

The analysis of estrogen and progesterone receptor (ER, PR), Her2 and Ki67 allows to sort out breast tumors in different subgroups for prognosis and prediction of response to treatment.

Objective

The purpose of this study is to evaluate the correlation of these markers between breast tumor samples obtained by core needle biopsy and surgical specimens and observe the concordance in classifying subgroups of breast cancer.

Materials and method

This is a retrospective observational cohort study including patients who underwent breast cancer diagnosis by needle biopsy and then a surgical procedure was performed in the Breast Cancer Center of the Austral University Hospital between 2013 and 2016.

The agreement between both samples was analyzed by determining the kappa coefficient (K).

Results

There were 203 patients included. Concordance rates were: for ER 97.04%, with a K coefficient of 0.8964; for PR 93.1%, with a K coefficient of 0.7960; for HER2 97%, with a coefficient K 0.8250; and for Ki67 86%, with a coefficient K 0.7159.

According to the subdivision by families, we observe an 85.48% concordance, with K coefficient 0.7854.

Conclusions

We observed an excellent agreement in the evaluation of ER, PR, HER2 and Ki67 in breast tumors and classification of subgroups of breast cancer between samples obtained by core needle biopsy and surgical specimens.

Key words

Concordance. Molecular classification. Core needle biopsy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en mujeres es el tumor maligno de mayor incidencia en la República Argentina, alcanzando aproximadamente 20.000 nuevos casos en el año 2012.¹ Asimismo, la mayor mortalidad por cáncer se debe a los tumores de mama, con una tasa estimada de mortalidad de 18 por 100.000 mujeres.¹

El correcto análisis de los biomarcadores por inmunohistoquímica (IHQ) de los receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP), HER2 y el índice de proliferación celular Ki67 permite dividir a los tumores de mama en subgrupos diferentes en cuanto pronóstico y predicción de respuesta a tratamiento, posibilitando definir estrategias de adyuvancia o neoadyuvancia.

Desde la introducción del concepto de clasificación molecular de los tumores de mama por Perou y cols.² en el año 2000, estos “subgrupos o categorías” pasaron a estar definidos con más exactitud, posibilitando un mayor acierto en cuanto a este pronóstico y predicción. A partir de entonces, aparecieron distintos estudios genómicos para clasificar a las pacientes con mayor precisión en su pronóstico y predictibilidad de bene-

ficio frente a diferentes tratamientos. Sin embargo estos métodos tienen como limitante su alto costo y baja accesibilidad, lo que hace que no se encuentren disponible para todos los pacientes. Debido a esto es que diferentes consensos³ han aceptado utilizar el análisis de los biomarcadores mencionados como subrogantes de esta clasificación molecular.

Existen guías, como la de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)^{4, 5} donde se presentan las recomendaciones para el correcto análisis por IHQ de los biomarcadores de mama, que sugieren evaluar los mismos sobre todos los tumores primarios invasivos o recurrencias, pero no aclaran si se debe realizar en la muestra de punciones por aguja gruesa (MP), en la muestra quirúrgica (MQ) o en ambas. En relación con esto, muchos estudios han evaluado la concordancia de la IHQ entre la MP y la MQ con tasas de concordancia entre el 79% y el 100% para los distintos biomarcadores,^{6, 7} citando como potenciales causas de discordancia la heterogeneidad tumoral, problemas de fijación y localización de la muestra por punción (central o periférica).^{8, 9} No obstante existen, pocas publicaciones que evalúen esta concordancia en cuanto a la categorización de los distintos subtipos pronósticos.^{10, 23}

OBJETIVO

El propósito de este trabajo es evaluar a través de un estudio observacional retrospectivo y transversal la concordancia por IHQ de RE, RP, HER2 y Ki 67 entre muestras de tumores de mama obtenidas por biopsia con aguja gruesa y pieza quirúrgica y observar la correlación en la clasificación de subgrupos de cáncer de mama para definir la necesidad de repetir la evaluación de los biomarcadores en ambas muestras.

MATERIAL Y MÉTODO

Este es un estudio observacional retrospectivo de tipo corte transversal que incluye pacientes mujeres evaluadas entre los años 2013 y 2016 a las cuales se les realizó diagnóstico de carcinoma de mama por punción con aguja gruesa y luego se les practicó un procedimiento quirúrgico en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral.

Se tomaron como criterios de exclusión: pacientes que hubieran realizado tratamientos quimioterápicos, radioterapia u hormonoterapia entre la punción con aguja gruesa y la cirugía; y pacientes que no hubieran sido diagnosticadas en el Hospital Universitario Austral.

Evaluación clínico-patológica

A través de la revisión de historias clínicas informatizadas, se obtuvieron datos de biomarcadores (RE, RP y HER2) y el índice de proliferación tumoral

Ki67 de ambas muestras (véanse detalles sobre evaluación de biomarcadores en el Apéndice).

Asimismo, obtuvimos datos sobre edad, localización de la lesión, tipo de imagen visualizada por ecografía y mamografía, tipo de biopsia (en la MP), tipo de cirugía (en la MQ), diagnóstico, grado tumoral, presencia o no de componente no invasor, tamaño tumoral (en la MQ) y número de muestras (en la MP) (véanse detalles sobre variables descriptas en el Apéndice).

Subtipos pronósticos

Subdividimos en 4 grupos a las pacientes según la IHQ de la MP y la MQ basados en las guías de Saint Gallen Breast Cancer Conference 2011:³

1. En familia Luminal A: a aquellas que presentaban RE positivos, RP positivos >20%, HER2 negativo y un Ki67 de baja proliferación.
2. En familia Luminal B: a aquellas que presentaban RE positivos, RP positivos < 20% o negativos, HER2 negativo y Ki 67 alto o bajo y a aquellas que presentaban RE positivos, RP positivos >20%, HER2 negativo y Ki 67 alto.
3. En familia HER2: a aquellas que presentaban HER2 positivo, independientemente del resultado sobre el RE, RP y Ki67.
4. En familia Triple Negativo: a aquellas que presentaban RE, RP y HER2 negativo. independientemente del resultado sobre el Ki67.

Análisis Estadístico

La concordancia entre las MP y las MQ se analizó mediante la determinación del coeficiente Kappa, utilizando el test de concordancia Kappa (K).

Los cálculos estadísticos fueron realizados con STATA 13.1.

RESULTADOS

Características de Población

Entre 2013 y 2016, se trataron en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral 396 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

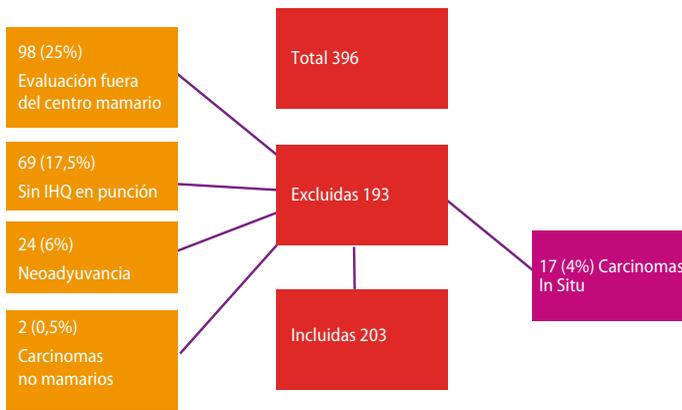
Se excluyeron 98 (25%) pacientes por no haberse realizado el estudio del material de punción por el Servicio de Patología del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral, 69 (17,5 %) pacientes por no tener información de IHQ en la MP, 24 (6%) pacientes por haber realizado tratamientos neoadyuvantes entre la punción y el procedimiento quirúrgico y 2 (0,5%) pacientes por presentar metástasis en mama de otros tumores.

En las 203 pacientes restantes analizamos discordancia de los RE, RP, HER2 y Ki67. Sin embargo, al analizar los distintos subgrupos pronósticos excluimos otras 17 pacientes (4%) por tratarse de carcinomas *in situ*. (Diagrama de flujo).

La edad promedio de la población fue de 52 años.

De las 203 pacientes, 191 (94%) presentaban su primer caso de cáncer de mama y 12 correspondían a recidivas. Se realizaron en 125 pacientes (61,6%) cirugías conservadoras y en 78 (38,4%) mastectomías. (Tabla I).

Diagrama de flujo



Características imagenológicas

Al momento del diagnóstico mamográfico, presentaban:

- distorsiones tisulares: 46 pacientes (22,6%);
- asimetrías de densidad: 89 pacientes (43,8%);
- nódulos: 32 pacientes (15,8%);
- microcalcificaciones como único hallazgo: 21 pacientes (10,35%);
- ausencia de alteraciones: 15 pacientes (7,4%).

Con respecto al diagnóstico ecográfico, presentaban:

- nódulos irregulares: 164 pacientes (80,8%);
- nódulos regulares: 14 pacientes (6,9%);
- áreas hipoeoicas: 17 pacientes (8,4%);
- ausencia de alteraciones: 8 pacientes.

Al momento de obtener la MP, 191 (94%) pacientes fueron biopsiadas guiadas por guía ecográfica y 12 (6%) bajo guía mamográfica. A su vez, 197 (97%) fueron realizadas con agujas 14 gauge y 6 (3%) con agujas 8 gauge.

Se obtuvo un promedio de 4 muestras por punción de cada lesión biopsiada. Sin embargo, en 39 pacientes (19,2%) no tuvimos información sobre el número de muestras obtenidas en la misma.

Características tumorales

El tamaño promedio de las lesiones medidas en la MQ fue de 22 mm, observando un rango de 2 a 140 mm.

Tabla I. Características de la población

203 pacientes		
52 años edad promedio		
191 Ca de novo	12 recidivas	
103 Lado derecho	100 Lado Izquierdo	
Retroareolar: 34	Cuad. Superiores: 141	Cuad. Inferiores: 28
Bx mamográfica: 12	Bx Ecográfica: 191	
Cantidad muestras	164 pacientes	3-16 (4 promedio)
Tamaño	22 mm promedio	(2-140 mm)

Tabla II. Características tumorales. Análisis por IHQ

Punción	Quirúrgica		Concordancia	Kappa	Valor de P
	Neg.	Pos.			
RE					
Neg.	32	2	97,04%	0,8964	<0.001
Pos.	4	165			
RP					
Neg.	37	6	93,1%	0,7969	<0.001
Pos.	8	152			
Her2					
Neg.	170	1	96,88%	0,8250	<0.001
Pos.	5	16			
Ki67					
Bajo	72	21	85,86%	0,7159	<0.001
Alto	6	92			

De las 203 pacientes, 162 (79,8%) fueron diagnosticadas con carcinoma invasor no específico, 21 (10,3%) con carcinoma lobulillar invasor, 17 (8,3%) con carcinoma ductal *in situ* y 3 (1,4%) con otras variantes de carcinoma mamario.

En el análisis por IHQ observamos: en los RE una concordancia del 97,04%, con un coeficiente K de 0,8964 (IC 95% 0,75-1, p<0.001); en los RP una concordancia del 93,1%, con un coeficiente K de 0,7960 (IC 95% 0,65-0,93, p<0.001); en el HER2 una concordancia del 97%, con un coeficiente K de 0,8250 (IC 95% 0,68-0,96, p<0.001); y en el Ki67 una concordancia del 86%, con un coeficiente K de 0,7159 (IC 95% 0,57- 0,85, p<0.001). (Tabla II)

Según la subdivisión por subgrupos, observamos una concordancia del 85,48%, con un coeficiente K de 0,7854 (IC 95% 0,70-0,86, p<0.001) para el análisis global. (Tabla III).

Tabla III. Características tumorales, según subdivisión por subgrupos

Punción	Quirúrgica				Concordancia	Kappa	Valor de P
	Luminal A	Luminal B	Her2	Triple Negativo			
Luminal A	53	17	1	0	85,48%	0,785	<0.001
Luminal B	5	66	0	1			
Her2	1	0	16	1			
Triple Negativo	0	1	0	24			

Al observar en la Tabla III la distribución de las concordancias correspondientes a cada familia, advertimos que las familias luminales tenían mayor grado de discordancia, por lo que analizamos por separado la concordancia entre Luminales A y B y los tumores HER2 y Triple Negativos. Obtuvimos una menor concordancia en el grupo de los luminales (84%, K de 0,6876, p<0.001) comparado con el grupo de HER2 y Triple Negativos (97%, K de 0,9493, p <0.001).

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio nos demuestran una excelente concordancia en la evaluación de los RE, RP, HER2 y Ki67 y una excelente concordancia al subdividir en familias o grupos pronósticos entre las muestras por punción y muestras quirúrgicas.

Múltiples estudios han analizado la concordancia entre estos biomarcadores. Sin embargo, hasta hace poco, la gran mayoría eran pequeñas series y con resultados variables.^{11,12,13}

En nuestro estudio obtuvimos una concordancia del 97% para los RE y un poco menor para los RP (93%). Ambos resultados son superiores a los de otros estudios, pero reflejan la misma tendencia en cuanto a presentar una mejor concordancia en RE.^{10,14,15} Esto podría explicarse por mayor heterogeneidad en la distribución del RP comparado con el RE y por mayor posibilidad de problemas de fijación en la muestra quirúrgica.¹⁶

Al analizar la concordancia del HER2 (97%), se obtuvieron resultados similares a los descriptos por estudios previos, que informan valores desde 85 a 100% de concordancia.^{17,18} No obstante, existen trabajos que alegan discordancias de hasta un 20%.¹⁹ Un reciente metanálisis²⁰ describe una sensibilidad del 81% y una especificidad del 89% al analizar el HER2 por punción histológica. Esto se explica por el hecho de que un gran número de estudios agrupaba a las muestras por punción que se informaban como Score 2 en el grupo de positivos y luego de realizar técnicas de FISH resultaban negativos. Al subdividir correctamente los Score 2 y 3, agrupando como positivas solo las muestras por punción que informaban Score 3, los valores de sensibilidad y especificidad aumentaron al 93 y 98% respectivamente.

En la valoración de la concordancia del Ki67 se observaron resultados superiores (86%) a lo descrito en la gran mayoría de los estudios. Existe desde hace largo tiempo el debate sobre la interpretación del Ki67: hay grupos que lo consideran de gran importancia, otorgándole un valor pronóstico, y existen otros que desestiman a la utilidad del Ki67 basándose en la dificultad de reproducibilidad en la valoración del mismo.²¹ Debido a esto, han surgido guías de recomendación para la evaluación y correcta determinación del Ki67 con el objetivo de estandarizar este método.⁵ A pesar de esto, sigue abierta la discusión de qué valor de corte tomar para definir al Ki67 como baja o alta tasa de proliferación. En el análisis de subgrupos del estudio BCIRG 001 se demostró que, en tumores RE positivos-HER2 negativos, un valor de corte de 14% podía definir qué pacientes se iban a beneficiar del uso de docetaxel en adyuvancia,²² en cambio, en el PACS 01 pacientes con tumores RE positivos y Ki67 mayor al 20% presentaban mejores resultados al uso de docetaxel en la adyuvancia. Así en 2011, en el Consenso de Saint Gallen,³ se recomendó la aplicación del Ki67 en la división de tumores Luminales tomando como punto de corte 14%. Luego, en Saint Gallen Breast Cancer Conference 2015, se acordó incrementar este valor a 20%. Dado que en la práctica clínica de nuestro medio todavía se utiliza 14% para definir conducta, decidimos tomar este valor para dividir en el presente estudio como bajo o alto índice de proliferación.

Como señalamos, en la valoración de la concordancia del Ki 67, esta fue del 86%. Este valor claramente es el que mayor discordancia presentó en los 4 marcadores analizados. Esto puede nuevamente explicarse por la heterogeneidad tumoral, ya que la muestra por punción no permitiría determinar correctamente el valor del Ki67 de toda la lesión tumoral. Sin embargo, al analizar la concordancia entre tumores menores o mayores a 2 cm, no se obtuvieron mejorías estadísticamente significativas (87,2% y 84,3% respectivamente).

En el presente estudio, observamos una excelente concordancia al dividir los diferentes subgrupos del cáncer de mama (85,48%), coincidente con los estudios que realizan este análisis.¹⁰ Sin embargo, en un estudio descripto por Gil Deza *et al.*,²³ se observó una concordancia del 62%, solo pudiendo explicar estos acontecimientos debido a la heterogeneidad tumoral o a problemas de fijación, ya que, al igual que en este estudio, no presentaron variabilidad interobservador.

Se pudo analizar que los tumores RE/RP positivos como subgrupo presentaban mayor discordancia que los tumores HER2 y Triple negativos. De esta manera, el análisis por separado de ambos nos demuestra que existe mayor posibilidad de discordancia si tenemos una evaluación por MP que nos informe que un tumor es Luminal A o B. Podemos suponer que esto se debe a la mayor discordancia del Ki67, por lo que creemos necesario repetir el estudio en la MQ al definir entre un tumor Luminal A o B, evitando la subestimación que pueda llevar a omitir tratamientos de mayor agresividad o viceversa. En cambio, al obtener en una MP un informe de tumor HER2 o Triple Negativo, la posibilidad de concordancia con la MQ es muy alta (97%). En este subgrupo de pacientes podríamos evitar la necesidad de repetir la determinación en la MQ. Sin embargo, dado que se trata de 2 familias de tumores que se benefician ampliamente de tratamientos adyuvantes específicos (en especial el HER2) y que quizás el número de pacientes es bajo, creemos necesario obtener más datos para poder definir guías de práctica clínica al analizar estos últimos subgrupos.

CONCLUSIÓN

La evaluación por IHQ de RE, RP, HER2 y Ki67 en tumores de mama, así como la clasificación de subgrupos de cáncer de mama a través de muestras por punción, presentan una gran concordancia comparándolas con muestras quirúrgicas. Debido a una mayor discordancia en la evaluación del Ki67 en los tumores luminales, creemos necesario la repetición de esta misma en la muestra quirúrgica.

Deberá ser analizada en estudios futuros la posibilidad de no repetir la determinación en la muestra quirúrgica en tumores HER2 y Triple Negativos.

APÉNDICE

- Definimos como RE y RP positivos a todas aquellas muestras que por determinación de IHC, *BenchMark con Anticuerpos ER SP1 y PR 1E2 (Ventana)*, resultaron mayor o igual a 1%, siendo negativos las iguales a 0% (Guías ASCO/CAP 2010).²⁴
- Se definió el HER2 como negativo en todas las muestras que por IHC, *sistema automatizado BenchMark con Anticuerpo 4B5*, resultaron Score 0 o 1, y los Score 2 en los que luego, por técnica de FISH, la relación HER2/CEP17 se informó como no amplificada (< 2). Fueron definidos como HER2 positivos aquellos que por IHC, *sistema automatizado BenchMark con Anticuerpo 4B5*, resultaron Score 3, o los Score 2 en los que luego, por técnica con FISH, la relación HER2/CEP17 se informó amplificada ($> 0 = 2$) (Guías ASCO/CAP 2013).²⁵
- Se definió a la determinación de la proteína Ki67 como bajo índice de proliferación en todos aquellos que por determinación de IHC, *sistema automatizado BenchMark con Anticuerpo 30-9*, resultaron $< 0 =$ a 14%. Definimos a la determinación de la proteína Ki67 como alto índice de proliferación en todos aquellos que por determinación de IHC, *sistema automatizado BenchMark con Anticuerpo 30-9*, resultaron \geq a 15% (Saint Gallen Breast Cancer Conference 2013 Guidelines).³
- La edad fue medida en años.
- El tipo de biopsia en la MP fue clasificado según se realizara la misma bajo guía ecográfica o mamográfica.
- El diagnóstico, tanto en la MP como en la MQ, fue clasificado como:
 - Carcinoma *in situ*: lesiones proliferativas de células epiteliales malignas de origen ductal que no traspasan la membrana basal del epitelio.
 - Carcinoma ductolobulillar: lesiones proliferativas de células epiteliales que han traspasado la membrana basal y presentan diferenciación tanto de células lobulillares como ductales.
 - Carcinoma lobulillar Invasor: lesiones proliferativas de células epiteliales que han traspasado la membrana basal y presentan diferenciación de células lobulillares.
 - Carcinoma invasor no específico: lesiones proliferativas de células epiteliales que han traspasado la membrana basal y presentan diferenciación de células ductales.
 - Otras variantes: tipos de cáncer de mama menos frecuentes (carcinoma tubular, carcinoma micropapilar y medular).
- El Grado Tumoral se subdividió en 1, 2 y 3 según la clasificación de Nottingham. Se definió como Grado 1 cuando el Score sumado entre gra-

do histológico, grado nuclear y grado mitótico era entre 3 y 5; como Grado 2 cuando el Score sumado entre grado histológico, grado nuclear y grado mitótico era entre 6 y 7; y como Grado 3 cuando el Score sumado entre grado histológico, grado nuclear y grado mitótico era entre 8 y 9.

- El tamaño tumoral en la MQ fue medido en milímetros.
- Describimos el tipo de cirugía realizada a la paciente y la dividimos en:
 - Biopsia radioquirúrgica (BRQ): resección de tumor no palpable y guiada por una marcación previa de la lesión.
 - Tumorectomía: resección parcial de tumores palpables de la mama.
 - Mastectomía simple: resección de la totalidad de la mama asociada a biopsia de ganglio centinela.
 - Mastectomía radical: resección de la totalidad de la mama asociada a vaciamiento axilar.
- Se definió la localización de la lesión como:
 - Retroareolar: la de las lesiones que se ubicaban por detrás de la areola.
 - Superior: la de las lesiones que se hallaban en los cuadrantes superiores.
 - Inferior: la de las lesiones que se hallaban en los cuadrantes inferiores.
- Según el tipo de imagen por mamografía se dividió en:
 - imágenes negativas: a aquellas que no presentaban lesiones por ese estudio;
 - imagen de distorsión tisular: cuando no hay masa visible pero existen cambios en la disposición del tejido fibroglandular;
 - imagen de densificación asimétrica: lesiones que ocupan espacio y son visibles en 2 proyecciones diferentes;
 - nódulos irregulares: aquellas lesiones que ocupan espacio y son visibles en 2 proyecciones diferentes; son redondas y presentan margen mal definido;
 - microcalcificaciones: lesiones por depósito de calcio las cuales, por su distribución, pueden ser agrupadas o heterogéneas.
- Según el tipo de imagen por ecografía, se dividió en:
 - imágenes negativas: las que no presentaban lesiones por ese estudio;
 - áreas hipoeoicas: lesiones hipoeogénicas que no conforman un nódulo y presentan atenuación sónica posterior;
 - nódulos regulares: lesiones hipoeoicas que conforman un nódulo, de bordes regulares y márgenes circunscriptos;
 - nódulos irregulares: lesiones hipoeoicas que conforman un nódulo, de bordes irregulares y márgenes no circunscriptos.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Análisis de situación de salud. ASIS Cáncer en Argentina. Boletín de vigilancia epidemiológica del INC. Buenos Aires, 2011.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406 (6797): 747-752.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, Panel members. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011, 22 (8): 1736-1747.
4. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28 (16): 2784-2795.
5. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T *et al.* Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (22): 1656-1664.
6. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, Chaudri Ross HA, von Kameke A, Miller WR, Smith I *et al.* Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100 (19):1380-1388.
7. Greer LT, Rosman M, Mylander WC, Hooke J, Kovatich A, Sawyer K, Buras RR, Shriver CD, Tafra L. Does breast tumor heterogeneity necessitate further immunohistochemical staining on surgical specimens? *J Am Coll Surg* 2013; 216 (2): 239-251.
8. Nizzoli R, Bozzetti C, Naldi N, Guazzi A, Gabrielli M, Michiara M, Camisa R, Barilli A, Cocconi G. Comparison of the results of immunocytochemical assays for biologic variables on preoperative fine-needle aspirates and on surgical specimens of primary breast carcinomas. *Cancer* 2000; 90 (1): 61-66.
9. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launders J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med* 2010; 152 (4): 238-246.
10. Xiaosong Chen, Long Sun, Yan Mao, Siji Zhu, Jiayi Wu, Ou Huang, Yafen Li, Weiguo Chen, Jianhua Wang, Ying Yuan, Xiaochun Fei, Xiaolong Jin and Kunwei Shen. Preoperative core needle biopsy is accurate in determining molecular subtypes in invasive breast cancer. *BMC Cancer*. 2013; 13: 390.
11. Connor CS, Tawfik OW, Joyce AJ, Davis MK, Mayo MS, Jewell WR. A comparison of prognostic tumor markers obtained on image-guided breast biopsies and final surgical specimens. *Am J Surg* 2002; 184: 322-4.
12. Jacobs TW, Siziopikou KP, Prioleau JE, Raza S, Baum JK, Hayes DF *et al.* Do prognostic marker studies on core needle biopsy specimens of breast carcinoma accurately reflect the marker status of the tumor? *Mod Pathol* 1998;11: 259-64.
13. Railo M, Nordling S, Krogerus L, Sioris T, von Smitten K. Preoperative assessment of proliferative activity and hormonal receptor status in carcinoma of the breast: a comparison of needle aspiration and needle-core biopsies to the surgical specimen. *Diagn Cytopathol* 1996; 15: 205-10.
14. Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, A'Hern R, Smith IE, Dowsett M: Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Ann Oncol* 2009; 20 (12):1948-1952.
15. Park SY, Kim KS, Lee TG, Park SS, Kim SM, Han W, Noh DY, Kim SW: The accuracy of preoperative core biopsy in determining histologic grade, hormone receptors, and human epidermal growth factor receptor 2 status in invasive breast cancer. *Am J Surg* 2009; 197 (2): 266-269.
16. Zidan A, Christie Brown JS, Peston D, Shousha S: Oestrogen and progesterone receptor assessment in core biopsy specimens of breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1997; 50 (1): 27-29.
17. Tsuda H, Kurosumi M, Umemura S. HER2 testing on core needle biopsy specimens from primary breast cancers: interobserver reproducibility and concordance with surgically resected specimens. *BMC Cancer* 2010; 10: 534.
18. Dekker TJA, Ter Borg S, Hooijer GJ *et al.* Determining sensitivity and specificity of HER2 testing in breast cancer using

- a tissue micro-array approach. *Breast Cancer Research* 2012; 14: R93.
19. Taucher S, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Dubsy P, Roka S, Bachleitner T, Kandoler D, Steger G, Mittlböck M *et al.* Prognostic markers in breast cancer: the reliability of HER2/neu status in core needle biopsy of 325 patients with primary breast cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116 (1-2): 26-31.
 20. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134 (3): 957-967.
 21. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr CM, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96 (10): 1504-1513.
 22. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, Reed J, Krajewska M, Treilleux I, Rupin M, *et al.* Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (8): 1168-1176.
 23. Ares SL, Gercovich N, Gil Deza E, Malcervelli G, Musini SL, Muino M, Rivarola EGJ, Morgenfeld EL, Gercovich FG (Henry Moore Institute, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina). Discrepancies between immunohistochemistry (IHC) from core biopsy (CB) and surgical specimen (SP) in patients with early breast cancer (EBC): A clinical decision-making challenge. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; ABSTR e12072).
 24. 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 Jul; 134 (7): e48-72.
 25. Rakha EA, Starczynski J, Lee AHS & Ellis IO. The updated ASCO/CAP Guideline recommendations for HER2 testing in the management of invasive breast cancer: a critical review of their implications for routine practice. *Histopathology* 2014; 64, 609-615.

DEBATE

Dr. Terrier: ¿Algún comentario?

Auditorio: Felicitaciones por el trabajo. Quisiera hacer una pregunta que no está explícita en el trabajo, pero para conocer su opinión o saber cómo se manejan en los casos de pacientes que por punción tienen más de un tipo histológico. Voy a dar un ejemplo: un carcinoma lobulillar clásico y carcinoma intraductal de alto grado, en la muestra de punción nos da receptores positivos para progesterona, negativos para estrógenos y un HER2 tres cruces positivo; después en la pieza de la operación o de la mastectomía, viene un HER2 negativo. La pregunta va enfocada a lo siguiente, ustedes –o el patólogo–, ¿discriminan de qué parte de los tipos histológicos mandan a hacer la inmunohistoquímica? Porque en este caso puntual podemos tener un HER2 triple positivo por el intraductal de alto grado y después

se hace sobre el lobulillar de la pieza, y vamos a tener una buena discordancia y es un problema manejar el trastuzumab. ¿No es cierto?

Dr. Morris: Totalmente. La ventaja que tenemos es contar con nuestro patólogo. Tenemos las punciones y la muestra quirúrgica que nos evalúan lo mismo y tomamos decisiones principalmente de ese tipo cuando se analiza el HER3 sobre un tumor invasor; no tomamos decisiones sobre carcinomas *in situ*. Si quedara alguna duda tendríamos que, tanto de la punción como de la cirugía, volver a repetir la inmunohistoquímica sobre la lesión invasora, no sobre la lesión *in situ*. Solo en la lesión *in situ* contaríamos si son receptores de estrógeno o progesterona para eso, no del HER2.

Dr. Terrier: ¿Algún otro comentario?

Dra. Frahm: Primero y principal felicitarlos por el trabajo. Creo que en los grupos multidisciplinarios es como mejor se puede llegar a aplicar estas determinaciones, repetir las determinaciones en la pieza. Si se hacen en ateneos, si se discuten y hay un seguimiento muy atrás no tiene mucho sentido. Por otro lado, la variabilidad que vieron ustedes con el Ki67 se ven en todos lados y en el mundo entero. El valor del Ki67 se está modificando mucho. El año pasado salió un trabajo de Viale que ha insistido sobremanera en elevar esa cifra del 14% o 15% al 25% –lo que suena bastante lógico–. En cuanto a la repetición de la reproducibilidad de los receptores hormonales, en general es muy buena en todos lados y mayormente no trae dificultades. En el caso del HER2, puede haber algún grupo que tenga alguna variabilidad con la heterogeneidad, pero eso es a realizar por el patólogo que lo evalúa. Hay veces que en la *Core* el HER2 es negativo, y sí es mandatorio repetirlo en la pieza si hay una mayor agresividad histológica. Con estas técnica en buenas manos, se pueden tomar conductas con las determinaciones hechas en la *Core* y se considera si es necesario volver a evaluarlas en la pieza, es decir, que no es absolutamente necesario hacerlas.

Dr. Morris: Excelente comentario. Nuestra idea del trabajo fue para ver si podíamos evitar re-

petir, principalmente por tema de costos, además de lo que significa una nueva cirugía. Lamentablemente, los resultados nos obligan todavía a seguir repitiéndolas en algunos casos. Quizá, en los tumores triple positivos de punción, sería fácil no tener que repetir la cirugía, pero si está evaluado por un patólogo de confianza se podrían tomar decisiones con la punción.

Dr. Terrier: En los triple positivos es lo más fácil porque, aunque cuando cambie después el HER, ya lo tiene el trastuzumab asegurado y la hormonoterapia también. Yo quería preguntarte a la inversa: ¿en cuántos pacientes el HER fue negativo en la *Core* y positivo en la pieza? Porque, en definitiva, esos son los que más beneficio hubieran perdido si no lo repiten.

Dr. Morris: De HER2 uno solo –me parece, porque no tengo el dato acá bien fresco.

Dr. Terrier: Esa paciente es la que realmente ganó un tratamiento con un resultado importante como es el trastuzumab al repetirlo nada más.

Dr. Morris: No ningún paciente HER2 fue así; sí una paciente fue triple negativo en la punción.

Dr. Terrier: Porque la discordancia a la inversa no importaría, es decir si fue positivo y después negativo. Muchas gracias.