

La Anatomía Patológica en el marco de la ley nacional de cáncer, una mirada a la experiencia latinoamericana.

Perú, 15, 22 y 23 de julio de 2022. Modalidad virtual.

Caddie Laberiano-Fernández^{1,a}, Joan Moreno Luján^{2,b}, Bruno de Carvalho Dornelas^{3,c}, Magali Franco Benites^{4,d}, Patricia Gutiérrez Quispe^{5,e}, Valeria Aguilar Vásquez^{6,f}, Andric Guerrero Espinoza^{6,g}, Elsa Guerra Guerra^{7,h}, Gabriela Gil-Arroyo Álvarez^{8,i}, Juan Astigueta-Pérez^{9,j}, Maria Teresa Garcia de Dávila^{10,k}, Sandro Casavilca Zambrano^{11,l}, Tatiana Vidaurre Rojas^{11,m}, Alejandro Mariños^{12,n}, Emmanuel González S.^{13,o}, Rossana Lazcano^{12,p}, Ricardo R. Lastra^{14,q}, Isabel Alvarado-Cabrero^{15,16,r}, Henry Guerra Miller^{11,s}, Ricardo H. Bardales^{17,t}, Milagros Abad- Licham^{6,9,18,u}

1. International Academy of Cytology, Estados Unidos
2. Sociedad Peruana de Oncología Médica, Perú
3. Hospital de Clínicas Universidade Federal de Uberlandia, Brasil
4. Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, Huancayo, Perú
5. Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo, EsSalud, Perú
6. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte, Perú
7. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Perú
8. Hospital Regional Lambayeque, Perú
9. Escuela de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Perú
10. Hospital de Pediatría Garrahan y Británico de Buenos Aires, Argentina
11. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú
12. MD Anderson Cancer Center, Estados Unidos
13. Hospital HEBB. CCSS. Liberia, Costa Rica
14. The University of Chicago Medical Center, Estados Unidos
15. Hospital Star Médica Centro, México
16. Hospital de Oncología, México
17. Outpatient Pathology Associates / Precision Pathology, Estados Unidos
18. Centro de Excelencia en Patología Oncológica, Perú

- a. <https://orcid.org/0000-0003-4513-6123>
- b. <https://orcid.org/0000-0003-2621-7198>
- c. <https://orcid.org/0000-0003-1404-8876>
- d. <https://orcid.org/0000-0002-4872-1646>
- e. <https://orcid.org/0000-0002-1491-1556>
- f. <https://orcid.org/0000-0001-6889-0175>
- g. <https://orcid.org/0000-0002-2619-1920>
- h. <https://orcid.org/0000-0002-6320-1278>
- i. <https://orcid.org/0000-0002-6396-999X>
- j. <https://orcid.org/0000-0001-5984-3270>
- k. <https://orcid.org/0000-0002-3561-5035>
- l. <https://orcid.org/0000-0001-8406-739X>
- m. <https://orcid.org/0000-0003-1995-4560>

n. <https://orcid.org/0000-0001-8179-5789>
o. <https://orcid.org/0000-0001-6204-3231>
p. <https://orcid.org/0000-0001-9890-2325>
q. <https://orcid.org/0000-0003-0691-5685>
r. <https://orcid.org/0000-0003-4000-9280>
s. <https://orcid.org/0000-0002-4894-5631>
t. <https://orcid.org/0000-0003-1238-8535>
u. <https://orcid.org/0000-0002-3530-6937>

Abreviaciones

ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado

BAAF: biopsia por aspiración con aguja fina

CaCU: cáncer cervicouterino

CAP-ASCCP: *College of American Pathologists y American Society of Colposcopy and Cervical Pathology*

FFPE: *formalin-fixed paraffin-embedded*

FDA: *U.S. Food and Drug Administration*

H&E: hematoxilina y eosina

HIC: países de ingresos altos

LIEAG: lesión escamosa intraepitelial de alto grado

LMIC: países de ingresos bajos y medios

INACAL: Instituto Nacional para la Calidad

IHC: inmunohistoquímica

INEN: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

JoPaO: Jornada de Patología Oncológica

MINCYT: Ministerio de Ciencia, Investigación e Innovación Tecnológica

PAP: Prueba de Papanicolaou

ROSE: evaluación citológica rápida en el sitio

VPH: virus de papiloma humano

VPH-AR: papilomavirus humano de alto riesgo

Correspondencia a: Milagros Abad- Licham
Email: milagrosabadlicham@gmail.com
+51986501068

Correos electrónicos:

CDLF: dra.laberiano.fer@gmail.com

JML: dr.joanmoreno@gmail.com

BCD: bruno.dornelas@ufu.br

MMFB: mfranco@continental.edu.pe

PRGQ: patriciagutierrezq@yahoo.es

VAV: valeriarv@gmail.com

AEGE: andric235@icloud.com

ECGG: draelsacristinaguerra@gmail.com

AGGA: dra_gabrielaa84@hotmail.com

JCAP: juancarlos.astigueta@gmail.com

MTGD: gdedavila@gmail.com

SC: scasavilcazambrano@gmail.com

TV: tatiana.vidaurre@upch.pe

AM: amarinos@mdanderson.org

EGS: emmgon04@yahoo.com

RL: RNLazcano@mdanderson.org

RL: Ricardo.Lastra@uchospitals.edu

IAC: keme2.tijax12@gmail.com

HGM: henryguerra@gmail.com

RHB: rhbardales@aol.com

Resumen

La Jornada de Patología Oncológica (JoPaO) en su séptima edición, denominada “La Anatomía Patológica en el marco de la Ley Nacional del Cáncer – una mirada Latinoamericana” se llevó a cabo los días 15, 22 y 23 de Julio, bajo la modalidad virtual. Perú fue sede de la organización del evento, que contó con la participación de 17 profesores, nacionales e internacionales de alto nivel académico, quienes a través de sus conferencias interactuaron en un contexto multidisciplinario con panelistas nacionales y público en general.

La reciente promulgación de la “Ley Nacional del Cáncer”, alienta el desarrollo de espacios de discusión orientados a analizar la realidad nacional y mantener aprendizajes continuos de las experiencias de otros países latinoamericanos que cuentan con programas de cáncer exitosos, en los cuales, la patología mantiene un rol preponderante.

Los temas abordados durante esta JoPaO fueron el intercambio de experiencias latinoamericanas para el control de cáncer, el énfasis en inversión y creación de planes estratégicos para mejorar la atención, el uso de nuevas tecnologías, el control de calidad en el laboratorio y la necesidad de fomentar la investigación científica.

Palabras clave: cáncer, patología, oncología, Perú, Latinoamérica

INTRODUCCIÓN

Durante el año 2010, en Trujillo-Perú, se estableció la primera JoPaO, adoptando el lema: “Multidisciplina en oncología con corazón de patología”. Posteriormente, con el transcurso de los años, ha llegado a convertirse en un referente latinoamericano de conferencias multidisciplinarias.

El 15, 22 y 23 de julio del 2022, se realizó su séptima edición, esta vez en modalidad virtual debido a las restricciones que acompañaron la pandemia por COVID-19. No obstante, se procuró mantener su esencia, tomando como base la dinámica interacción de la patología con otras especialidades médicas, que buscan el manejo apropiado del paciente oncológico.

La plataforma virtual facilitó la participación de diversos ponentes de reconocida trayectoria nacional e internacional y permitió su interacción con los más de 200 participantes inscritos. En total, participaron 10 profesores internacionales y 07 nacionales, quienes desarrollaron 17 conferencias en las que compartieron su conocimiento y experiencia. Este evento contó con el auspicio de los principales colegios profesionales del país, además de reconocidas sociedades científicas nacionales y latinoamericanas.

El tema central de la jornada fue el rol de la anatomía patológica en el marco de la ley nacional de cáncer en Perú, cuyo alcance legal se establece en la recientemente aprobada Ley N° 31336, la cual busca garantizar la cobertura universal, gratuita y prioritaria de los servicios de salud para todos los pacientes oncológicos, con la finalidad de asegurar la salud como derecho fundamental en igualdad de condiciones y sin discriminación (1).

Además, se desarrolló un debate sobre las similitudes y diferencias existentes en los cuidados oncológicos de los distintos países de la región, concluyendo que se necesita un análisis no solo desde el punto de vista médico, sino también social y económico. Al respecto, los expertos compartieron sus experiencias desde tres perspectivas: el rol del estado, del laboratorio y del equipo multidisciplinario. Finalmente, se comparó el funcionamiento de estas áreas con las de otros países para llegar a consensos que permitan mejorar la atención de los pacientes oncológicos.

CONFERENCIAS CIENTÍFICAS

- **El cáncer en el Perú: una visión actual de cómo estamos**

El Dr. Gustavo Sarria (INEN, Perú) inició las presentaciones magistrales brindando una visión panorámica de la situación del cáncer en el país. Dado que en las últimas cinco décadas, en Perú y Latinoamérica, la esperanza de vida al nacer se ha incrementado en 20 años, esto conlleva a que la longevidad repercuta en los sistemas de salud. En tal sentido, la incidencia del cáncer en Perú pasaría de los 70 000 a 4 351 140 casos nuevos para el año 2060 si es que no se realiza alguna intervención. Este notorio incremento hace que el cáncer sea un grave problema de salud pública no solo por la enorme

cantidad de pacientes afectados, sino también porque desde el 2018 es la principal causa de muerte prematura.

Dos grandes problemas en el sistema de salud peruano son la centralización de los especialistas en oncología en la capital, y la fragmentación del sistema de salud a nivel nacional. Esto limita la capacidad para el diagnóstico temprano, por lo cual es necesario crear un sistema de salud más articulado. Mencionó que, de no implementarse mejoras en la descentralización de la capacidad para el manejo del cáncer, el sistema de salud colapsaría agravando la deuda social ya pendiente. En su opinión, la reciente Ley Nacional del Cáncer tiene novedosos puntos clave que incluyen una mayor organización del sistema de salud, alentar la inversión en infraestructura y la creación de registros epidemiológicos.

Finalmente, explicó que se necesita un esfuerzo económico del sector público y planteó tres formas de avanzar hacia una cobertura universal de salud: ampliar la población asegurada, reducir el copago de costos relacionados con el diagnóstico y/o tratamiento e incluir otros servicios.

- **El laboratorio de patología y la Ley Nacional de Cáncer**

El Dr. Sandro Casavilca (INEN, Perú), presentó una revisión sobre la Ley Nacional del Cáncer destacando la reciente inclusión de servicios de promoción, prevención, control y atención oncológica. También mencionó los beneficios que trae consigo la creación de la Red Oncológica Nacional (RON), que estaría a cargo del INEN en su calidad de organismo público ejecutor e integrada por los institutos regionales y diversos centros oncológicos, para brindar diagnósticos adecuados, atención oportuna y seguimiento de los pacientes con cáncer a nivel nacional (1).

Destacó que el RON tiene los siguientes procesos misionales: a) Gestión de las prestaciones de salud, b) Gestión de la vigilancia epidemiológica en cáncer, c) Gestión de la investigación en materia oncológica, d) Gestión de transferencia tecnológica y normalización, e) Monitoreo y evaluación (1) .

En este contexto, el Dr. Casavilca resaltó el rol que cumple la anatomía patológica en: El diagnóstico, pronóstico y estadiaje; la predicción de la respuesta y evaluación del efecto del tratamiento; el registro epidemiológico e investigación y la creación de centros de recursos biológicos. Por esta razón, considera que el patólogo en cooperación con los oncólogos clínicos, deben buscar opciones terapéuticas más eficaces incorporando los conceptos de medicina de precisión y “*companion tests*” (2-5), métodos moleculares y sistemas digitalizados de imágenes en red, incorporando conceptos como “*big data*”, favoreciendo el desarrollo de la patología computacional (6).

La constatación de la heterogeneidad del cáncer, la diversidad de los biomarcadores y las diferencias en la respuesta a la terapia, han dado lugar a

amplios esfuerzos para definir mejor las características de cada subtipo de cáncer a nivel histológico y molecular. Por lo tanto, los patólogos en esta era deben identificar las alteraciones moleculares e interpretarlas en el contexto morfológico adecuado, considerar las variables preanalíticas, calcular la proporción de células tumorales en la muestra sometida a análisis, evaluar la presencia de infiltrado inflamatorio y necrosis, seleccionar los métodos más adecuados de estudios adicionales y controlar el tiempo de entrega de los resultados moleculares en el contexto de un diagnóstico integrado (3,7).

Finalizó la sesión hablando del esfuerzo por desarrollar un sistema de apoyo al diagnóstico que nos permita fortalecer los programas de salud en la lucha contra el cáncer. Esto dependerá de una estrategia de armonización y gobernanza liderada por INEN, orientada a la optimización de los recursos según los niveles de complejidad de atención y el sistema de referencias subyacente. Asimismo, destacó la priorización del apoyo técnico y la transferencia de tecnología integradas al desarrollo de los planes regionales en función de las necesidades locales (1,8).

- **Propuestas para un mejor desempeño diagnóstico y terapéutico del cáncer en Latinoamérica**

La Dra. Isabel Alvarado (Hospital Star Médica Centro y Hospital de Oncología, México) expuso acerca de la situación del cáncer en la región, enfatizando que se trata de una enfermedad costosa que tendrá un dramático incremento de su incidencia. Los enormes costos de la inacción son la morbilidad y mortalidad resultantes, que deben ser sopesados frente al costo de implementar programas de control del cáncer de manera proactiva. Destacó que los países de ingresos altos (HIC) realizan mayor cantidad de investigación sobre el cáncer que los países de ingresos medios y bajos (LMIC) (9).

Desde una perspectiva global, existen importantes desafíos por resolver, siendo los más comunes aquellos que están relacionados al diagnóstico del cáncer, las mayores necesidades de acceso de los pacientes, el requerimiento de personal altamente capacitado, la optimización del rendimiento y mantenimiento constantes de los equipos, y la logística estable de suministros y reactivos (10). Además, mencionó la importancia de una detección temprana que mejora los resultados de supervivencia de los pacientes al aumentar las opciones de tratamiento, aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, las restricciones financieras y las decisiones políticas administrativas afectan el control del cáncer, la eficiencia y la inclusión de la atención general del cáncer (11).

Los datos nacionales sobre el cáncer son un requisito obligatorio para evaluar la magnitud de la carga de esta enfermedad y un criterio esencial para evaluar la eficacia o no de cualquier intervención en la atención primaria, secundaria o terciaria. Sin embargo, entre los problemas por resolver en nuestra región

tenemos la pobre caracterización de la incidencia, la mortalidad y el estadio del cáncer que están mal caracterizados o contextualizados en muchos LMIC. Otra tarea pendiente es la demora en la entrega del informe diagnóstico de cáncer, la cual depende de muchos servicios interconectados, por lo que se debe priorizar la entrega de resultados de manera eficaz como parte integral del control global del cáncer

La Dra. Alvarado reiteró la necesidad de fomentar la investigación en cáncer. Citó que el Foro Global para la Investigación en Salud describe la “brecha 10/90” en referencia a que menos del 10% del gasto mundial en investigación en salud se destina a enfermedades o afecciones que representan el 90% de la carga mundial de morbilidad. El impacto de esta brecha es mayor en los LMIC. Destacó que la investigación es esencial no solo para identificar oportunidades de intervenciones efectivas en áreas de necesidad, sino que además permite orientar las políticas de salud, ganar inversión en servicios y brindar una oportunidad para el desarrollo de capacidades, elementos esenciales para el desarrollo de servicios sostenibles (12).

La política pública tiene una gran influencia en la atención de la salud, incluida la forma en que se pueden gerenciar los departamentos de patología. La falta de liderazgo de las sociedades de patología ha caracterizado el debate sobre políticas de salud a nivel nacional y mundial.

Finalizó su presentación indicando las prioridades de investigación para los LMIC durante la próxima década (13):

- Reducir la carga de pacientes que presentan enfermedad en estadio avanzado;
- Mejorar el acceso, la asequibilidad y los resultados en la atención del cáncer a través de la investigación orientada a la solución;
- Hacer hincapié en la evaluación económica de la salud a nivel nacional, con énfasis en las intervenciones y tecnologías relacionadas con el manejo del cáncer, los mecanismos de financiación de la salud y la atención basada en el valor;
- Ampliar la mejora de la calidad y la implementación de la investigación en el control del cáncer;
- Aprovechar la tecnología para mejorar el control del cáncer con el apoyo de sólida evidencia científica.

- **Rol de las sociedades científicas en el marco de la Ley Nacional del Cáncer**

La conferencia estuvo a cargo de la Dra. Vidaurre (INEN, Perú), quien inició recopilando el dato de que en el Perú existen alrededor de 50 sociedades médicas

avaladas por el Colegio Médico del Perú (14), de las cuales el 16% están dedicadas a las enfermedades oncológicas, siendo la más antigua la Sociedad Peruana de Cancerología (15).

Las sociedades académicas oncológicas, agrupan a médicos de las diferentes especialidades oncológicas y especialidades afines a la cancerología, las cuales buscan impulsar el desarrollo profesional, la transferencia del conocimiento, la investigación de valor científico y social, la innovación y desarrollo tecnológico, así como la protección del paciente mediante las buenas prácticas oncológicas.

Destacó además que las principales responsabilidades técnicas de las sociedades son el intercambio científico, la educación médica continua, la asistencia técnica a los organismos sanitarios del país, la formulación, implementación y difusión de las políticas públicas de prevención y control del cáncer. Asimismo, dentro del rol moderno de las sociedades académicas resaltó: La educación y promoción de la salud, la prevención y atención integral del cáncer centrada en el paciente y la salud de la comunidad, la participación social significativa y el desarrollo de herramientas de gestión en salud. Estas responsabilidades buscan mejorar los estándares de calidad y calidez en la prestación de servicios oncológicos y el intercambio científico colaborativo a nivel nacional y global hacia una oncología personalizada y de precisión.

La Dra. Vidaurre concluyó que, dentro de la Ley Nacional del Cáncer, las sociedades académicas tendrían un rol clave en actividades como las acciones de prevención y detección temprana del cáncer a nivel nacional, aportando, incentivando y promoviendo la salud con base en la evidencia científica. Por otra parte, resaltó la importancia de la capacitación permanente y continua de los médicos especialistas en oncología, por lo que se debe promover la participación de congresos, seminarios científicos o actividades educativas.

- **Banco de tumores pediátricos: la experiencia argentina**

La Dra. María Teresa García de Dávila (Hospital de Pediatría Garrahan y Británico de Buenos Aires, Argentina) compartió su experiencia en la creación del banco de tumores pediátricos en su país, recalcando la importancia científica y social de los biobancos, los cuales han crecido exponencialmente debido a los avances en biotecnología y la medicina traslacional (16,17).

El carácter interdisciplinario de los biobancos allana el camino para que los investigadores biomédicos, los médicos y la industria estudien o descubran nuevos factores pronósticos en enfermedades, como las mutaciones genéticas en el cáncer, el grupo de patologías que más se ha beneficiado de las innovaciones de la medicina personalizada. (18,19).

La Dra. García de Dávila comentó que banco de tumores en su país se inició el 14 de febrero de 2005 en el departamento de patología del Hospital Nacional de

Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. La inauguración oficial vendría posteriormente, el 11 de abril de 2007. (20, 21).

En 2009, el grupo liderado por Garrahan fue invitado a participar en las reuniones de la comisión de células madre y, a partir del 2011, en la Comisión *ad-hoc* de Biobancos del Ministerio de Ciencia, Investigación e Innovación Tecnológica (MINCYT) han trabajado en la elaboración de recomendaciones para biobancos/centros de recursos biológicos. En ese mismo año, como miembros de la Comisión del MINCYT participaron en diferentes reuniones a lo largo de Argentina y Latinoamérica presentando los resultados de la comisión en áreas como: Consentimiento informado, uso de muestras, infraestructura, requisitos mínimos, derechos de los pacientes, legislación y ética en biobancos, entre otros (22-25).

En 2018, se constituyó una comisión interministerial con participación tanto del MINCYT como del Ministerio de Salud. Esta comisión revisó y amplió diferentes aspectos y áreas críticas de las recomendaciones para biobancos en investigación a nivel nacional sirviendo de guía ante la ausencia de normatividad de alcance nacional. El 29 de diciembre de 2020, la guía de biobancos de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación fue aprobada por el Ministerio de Salud mediante la resolución 2020-2940-APN-MS. (20-24, 26-29)

El principal éxito de este banco de tumores fue la calidad de las muestras que se utilizaron en investigación con resultados publicados en revistas internacionales sobre retinoblastoma y tumores neuroblásticos, con un fuerte impacto científico y académico. Como modelo de calidad, la Dra. de Dávila comentó que este biobanco podría asociarse con redes nacionales o internacionales de biobancos para intercambiar experiencias y beneficiar a los niños con cáncer mejorando el conocimiento y las estrategias terapéuticas en oncología pediátrica.

- **Entendiendo la calidad en el laboratorio de Patología Oncológica**

El Dr. Carlos Barrionuevo Cornejo (INEN, Perú) inició su conferencia definiendo la calidad como el grado en el que un conjunto de características que cumplen con requisitos preestablecidos. En patología oncológica, esta se mide en función del informe de patología, el cual debería ser puntual, preciso y completo, por lo que es importante que el equipo clínico-quirúrgico esté familiarizado con la información escrita, decisiva para la toma de decisiones terapéuticas.

Señaló también que la adopción institucional de un sistema de gestión de calidad permite establecer la política y los objetivos de esta, siendo un factor determinante para mejorar la competencia y el desarrollo.

Además, mencionó que la certificación es el procedimiento mediante el cual un organismo da garantía de que un producto, proceso, sistema de gestión o servicio

está conforme a los requisitos especificados. Comentó que los principales beneficios de certificarse son: Incremento de la competitividad, mejora de procesos, acceso a concursos públicos y cumplimiento de requisitos legales.

Añadió que la acreditación es el proceso por el cual una autoridad técnica reconoce que una organización es competente para efectuar actividades específicas, como: ensayos, calibraciones y análisis médicos. El Perú tiene al Instituto Nacional para la Calidad (INACAL) como entidad acreditadora, que promueve y asegura el cumplimiento de la Política Nacional de la Calidad (30).

La calidad en patología monitorea 5 etapas: preanalítica, analítica, postanalítica, tiempo de espera y la satisfacción clínica, siendo particularmente relevantes las tres primeras. Recalcó que en la fase preanalítica los errores ocurren principalmente en la fijación, la identificación del espécimen y la historia clínica incompleta, debiendo adoptarse algunas estrategias para minimizarlos como la identificación y etiquetado de la muestra. Asimismo, en la fase analítica deberían utilizarse métodos de control para mejorar la efectividad diagnóstica como la revisión por pares, correlación entre congelación y estudio de parafina, correlación entre citología y patología quirúrgica, revisión de diagnósticos previos y revisión de casos en otros hospitales. Finalmente, en la fase postanalítica pueden existir errores en la transcripción, corrección, verificación o validación de informe, por lo que se recomienda obtener sistemas informáticos con plataformas para la elaboración del mismo.

- **Mejores prácticas de patología para el análisis de perfilamiento genómico**

El Dr. Felipe D'Almeida (Hospital A. C. Camargo, Brasil) señaló que en la era de la oncología de precisión, el testeo molecular es clave para el acceso a terapias innovadoras, por lo que el rol del patólogo en un laboratorio de patología molecular radica en calificar muestras para el testeo, confirmar que el tejido recibido corresponda con el escenario clínico, verificar que el test solicitado sea el apropiado para cada situación, asegurar el control de calidad y aprobar el reporte final.

Indicó que las muestras apropiadas se pueden obtener a través de resección, biopsias pequeñas, aspirados por aguja fina (*FFPE cellblock*), líquidos y efusiones orgánicas (31). Sugirió que cuando sea posible, para el testeo molecular se debe enviar el bloque de parafina y una lámina teñida con hematoxilina y eosina (H&E). Si se envían láminas, se deben remitir 10 láminas sin teñirse, cortadas a 4-5 micras de grosor para conseguir un volumen de tejido de 1 mm³. Se recomienda que la celularidad mínima de la muestra requerida sea del 20% de células tumorales. Los bloques de parafina son preferidos en comparación con las láminas no teñidas (31).

Recomendó además que el tejido debe ser fijado con formalina e incluido en parafina, debiendo emplearse métodos de fijación estándar para preservar la integridad de los ácidos nucleicos (fijación con formalina neutra al 10% por 6 a 72 horas) y no descalcificar la muestra (32, 33).

Los problemas más comunes de la biopsia *core* en la cantidad y calidad de tejido se dan por la presencia de coágulos, abundante tejido inflamatorio con escaso tumor, necrosis significativa y especímenes pequeños (34).

Cuando se realicen biopsias *core* por radiointervencionismo, recomendó realizar 3 o más biopsias utilizando agujas de 18G a 20G (35). Además, resaltó que es importante limitar el uso de la IHC y preservar más muestra para los test moleculares para el diagnóstico (TTF-1 y p40, en pulmón por ejemplo), por lo que recomendó cortar 15 láminas: 1 para hematoxilina-eosina (H&E), 1 para PD-L1, 4 para IHC y 10 para testeo molecular (36).

Finalmente, en cuanto al procesamiento del tejido, sugirió evitar el desgaste del tejido FFPE en el primer seccionamiento, así como evitar la contaminación, pues los *floaters*, por ejemplo, son una fuente potencial de error diagnóstico.

- **Cáncer de cuello uterino y la calidad del laboratorio de citología**

La Dra. Carla Molina (Universidad de Chile, Chile) hizo una presentación acerca del Programa de Cáncer de cuello uterino en Chile y el control de calidad instaurado en él. Mencionó que a partir de 1987 se dieron directrices gubernamentales para la realización de citología cervicouterina a mujeres entre 25-64 años, alcanzando el 80% de la población objetivo. Posteriormente, en 1993 iniciaron el control de Calidad Externo a los laboratorios de citología, lo que permitió reducir la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino (CaCU), aunque en los últimos años, la cobertura ha descendido al 40%.

Señaló que en su país se han dado algunos hitos importantes, por ejemplo, en el 2014 se incorporó la vacuna para el papilomavirus humano (VPH) al Programa Nacional de Inmunizaciones a las niñas entre 9 y 10 años, y cinco años después (2019) se incluyeron a los niños del mismo grupo etario y además iniciaron la detección molecular de VPH como método de *screening* en el Programa de Detección de CaCU. Anualmente, en el sector público de Chile se evalúan alrededor de un millón de citologías anuales en 22 laboratorios públicos, sin embargo, en los últimos años ha habido una disminución del 45.4% en relación con el año 2019, probablemente por la pandemia por COVID-19. Así mismo, la expositora comentó el cambio del tamizaje primario en Chile, donde se han empezado a utilizar técnicas moleculares de detección de VPH, lo cual permitirá detectar 10 a 15% adicional de casos positivos.

Para el control de calidad del Programa, realizan una evaluación anual interna y externa. La mejora continua del Programa incluye: control de calidad interno (*re-screening*, *screening* jerarquizado, monitoreo de diagnósticos citológicos, correlación cito-histológica, revisión de falsos negativos), control de procesos (toma de muestra y tinción) y educación continua acerca del control de calidad externo.

Finalmente, señaló que los objetivos del Programa de Detección de CaCU buscan evaluar las habilidades diagnósticas individuales de los profesionales que participan en la citología ginecológica y promover la educación continua. Este programa tiene fortalezas como que el personal se encuentra familiarizado con el programa, la terminología emplea códigos ministeriales unificados homologables al Sistema Bethesda y emplea un sistema informático denominado CITOWeb.

- **Biología Molecular en el contexto del cáncer de cuello uterino:**

El Dr. Emmanuel Gonzales (Hospital HEBB. CCSS. Liberia, Costa Rica), mencionó que de cada 10 mujeres que mueren en el mundo por CaCU, 9 son de LMIC, lo cual refleja la evidente desigualdad en los sistemas de salud (37).

Fisiopatológicamente, el VPH genera inicialmente una enfermedad proliferativa, infecciosa, autolimitada, que condiciona cambios morfológicos de lesión de bajo grado. Posteriormente, se puede desarrollar una enfermedad transformante, provocada por una ruptura del control entre la expresión genómica viral y la diferenciación epitelial, lo cual favorece una sobre expresión de oncogenes virales y consecuentemente una proliferación clonal de células indiferenciadas. Además, los VPH de alto riesgo (VPH-AR) pueden provocar variaciones en las oncoproteínas E6 y E7, que generan estrés oxidativo y favorecen la integración del ADN viral en el ADN de la célula hospedera, ocasionando la transformación del ADN y lesiones precancerosas.

Señaló también que la citología cervicovaginal tiene algunas limitaciones como la poca sensibilidad para lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LIEAG), resultados variables entre distintos laboratorios y detección deficiente del adenocarcinoma (38,39). Asimismo, según datos del estudio ESTAMPA (40), un estudio observacional que incluyó alrededor de 50.000 mujeres en 11 centros de Latinoamérica, la sensibilidad del PAP se sitúa entre el 48,51 y el 56,27%, sin embargo, la especificidad gira alrededor del 96%, por lo que el Dr. Gonzales considera que el PAP debería considerarse como una prueba de triaje secundario de pacientes positivas al VPH.

Actualmente, las opciones para tamizaje primario son la prueba de VPH (genotipificación parcial), la prueba de VPH con citología (*cotesting*) y la PAP. Sin embargo, según la *College of American Pathologists* y *American Society of*

Colposcopy and Cervical Pathology (CAP-ASCCP) para el tamizaje primario del CaCU se deben usar métodos moleculares para la detección de la infección por VPH(41).

Dentro de las pruebas de VPH disponibles, existen algunos métodos como la captura de híbridos, una prueba antigua para diagnóstico de persistencia viral, que no reconoce los tipos de VPH-AR, se utiliza como reflejo para atipias en células escamosas de significado indeterminado (ASC-US) o tamizaje junto a citología y cuyo resultado positivo requiere continuar estudios con colposcopia. Además, existen dos plataformas de PCR aprobadas por *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Finalizó comentando que el biomarcador de VPH más resaltante es el p16, cuyo uso se recomienda cuando por H&E hay incertidumbre entre LIEAG versus simulador y en caso de desacuerdo entre patólogos (42). Otros biomarcadores en citología son la citología dual (detección de p16 y Ki-67 en la misma célula) (43) y el ensayo de ARNm E6, E7.

- **Hablemos de calidad, hablemos de inmunohistoquímica**

La Dra. Lazcano (MD Anderson Cancer Center, USA) subrayó que la IHC además de identificar el linaje de la neoplasia, nos facilita la cuantificación de los niveles de expresión de marcadores pronósticos y predictivos, pieza clave en el manejo en pacientes oncológicos en esta era de la medicina personalizada.

El control de calidad es un conjunto de técnicas usadas para detectar, reducir y corregir deficiencias en un proceso analítico, optimizando cada aspecto de la IHC, desde la llegada del espécimen hasta la emisión del reporte patológico(44,45).

Los factores que influyen en la calidad de la IHC comprenden factores preanalíticos, analíticos y postanalíticos. Dentro de los preanalíticos tenemos a la fijación del tejido, el tiempo de isquemia fría, el tipo de fijador utilizado, el tipo de tejido y el tipo de procesamiento, el uso de otras sustancias como descalcificadores. Los factores analíticos comprenden el tipo de anticuerpo primario, el tipo de recuperación antigénica, la dilución del anticuerpo, el sistema de detección, el uso de sistema automatizado o manual, el tipo de controles positivos y negativos, y el entrenamiento del personal de tecnología médica. Mientras los factores postanalíticos consisten en el entrenamiento del anatomopatólogo para evaluar y reportar la presencia o ausencia del antígeno (46).

Al elegir entre un anticuerpo monoclonal, policlonal y los anticuerpos “*ready to use*”, se deben evaluar sus ventajas y desventajas. Se puede empezar por elegir el tipo de recuperación antigénica, posteriormente se deben evaluar varias diluciones del anticuerpo primario, para ver cuál es la que genera el mejor “*signal*”

to noise ratio". Otro punto importante es elegir el control positivo y negativo(47,48) y documentar las conclusiones en un protocolo del laboratorio.

Finalmente, la validación clínica, asegura que el ensayo funcione como es esperado para el uso clínico. Para esto es recomendable utilizar por lo menos 20 muestras, 10 muestras positivas y 10 negativas, para luego evaluar la concordancia entre el resultado obtenido con el resultado esperado. El control de calidad de IHC se debe realizar frecuentemente y se debe contar con un protocolo a seguir cuando se presenten fallas en el proceso y un plan de acción(49).

- **La citología intervencionista como estrategia en Salud Pública**

El Dr. Ricardo H. Bardales (Outpatient Pathology Associates / Precision Pathology, USA) señaló que la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es un arma eficaz en el diagnóstico de lesiones palpables, incluyendo el cáncer y enfatizó que lo ideal es que el médico (de preferencia patólogo) que entrevista y examina al paciente, haga la BAAF e interprete la muestra para correlacionar los hallazgos citológicos con la impresión clínica. Para ello, se debe utilizar una aguja calibre 25, sin uso de succión (por capilaridad). Así, las muestras insatisfactorias se reducen mediante un buen examen clínico, técnica adecuada, extendidos y tinción de calidad (50).

El Dr. Bardales refrenda lo anterior con los resultados alcanzados en el programa de despistaje de cáncer de mama con el uso de BAAF. Dicho programa fue dirigido por la Sociedad Noruega de Cáncer y se desarrolló precisamente en Trujillo-Perú entre el 2012 y 2016. Encontraron 347 anormalidades mamarias en el examen físico, por ello se realizaron 159 BAAF donde 11 casos dieron diagnóstico positivo para carcinoma o atipia, siendo además la lesión benigna más frecuente la mastitis (51). Comentó que más recientemente está utilizando BAAF sin aspiración, en un estudio retrospectivo de 332 pacientes, en otro estudio prospectivo durante la pandemia COVID-19 y en un tercero como evaluación intraoperatoria reemplazando la biopsia por congelación de 1712 pacientes han obtenido sensibilidad, especificidad, y exactitud diagnóstica >90% (52). En el aspecto económico, el Dr. Bardales comentó que la BAAF en los EEUU tiene un costo menor de \$1000 en contraste con la biopsia excisional o la biopsia core que varían entre \$2000 y \$8000 además de los gastos hospitalarios.

Finalmente, mencionó que las ventajas de la BAAF incluyen: Ser un procedimiento ambulatorio, bien tolerado, sin complicaciones significativas, de bajo costo y alta exactitud diagnóstica, que permite reducir la realización innecesaria de cirugías. La BAAF es también un arma de triaje para obtener muestras para cultivos, citometría de flujo, dosajes hormonales (paratohormona, tiroglobulina, calcitonina) y estudios moleculares. Para el conferencista, la BAAF en manos entrenadas provee diagnóstico rápido de muy alta exactitud, útil para proseguir con un

tratamiento adecuado sea clínico o quirúrgico y que podría reemplazar un gran número de biopsias quirúrgicas.

- **Citología y Pequeñas Biopsias en el Diagnóstico de Carcinoma de Pulmón**

El Dr. Ricardo Lastra (The University of Chicago Medical Center, USA) contextualizó el carcinoma de pulmón como una de las malignidades más comunes en el mundo, cuyas opciones terapéuticas tradicionales no han logrado prolongar la supervivencia general. Señaló que afortunadamente, los avances en la terapia dirigida y la inmunoterapia han mejorado los resultados de los carcinomas metastásicos de células no pequeñas y ahora se consideran el tratamiento estándar cuando se identifican mutaciones susceptibles.

El diagnóstico y la estadificación del carcinoma pulmonar dependen de muestras citológicas o pequeñas biopsias transbronquiales. Por lo tanto, para el Dr. Lastra, el patólogo está a cargo de maximizar la utilización de las muestras, para diagnosticar y realizar los estudios moleculares y las tinciones de biomarcadores predictivos para el manejo del paciente.

Se han emitido recomendaciones de cómo utilizar eficientemente las pequeñas muestras de pulmón (53-56). Si las características cito-histológicas del tumor son diagnósticas del histotipo, no se requieren tinciones inmunohistoquímicas. Sin embargo, a menudo se necesita un panel de IHC limitado, que incluye TTF-1 y p40, para diferenciar adenocarcinomas de carcinomas de células escamosas. Los marcadores neuroendocrinos deben utilizarse si existe evidencia de diferenciación neuroendocrina. En este momento, se solicitan cortes reserva para IHC de PD-L1 y/o EML4-ALK FISH. Se puede maximizar la utilización de la muestra al dividir el tejido recibido para la macroscopía en más de un bloque.

Muestras FFPE así como frotis de citología secados al aire son fuentes confiables de ADN. La evaluación citológica rápida en el sitio (ROSE) permite informar de forma inmediata si el material es o no adecuado para estudios moleculares. Deben elegirse fijador y medios de montaje que no influyan negativamente en la calidad del ADN recuperado.(57)

En resumen, el Dr. Lastra mencionó que corresponde al departamento de patología establecer la metodología y flujo de trabajo para maximizar la utilización de estas pequeñas muestras. De esta forma, se puede proporcionar al paciente y al equipo clínico la información relevante, evitándose biopsias adicionales por muestras insuficientes.

- **La preanalítica en cáncer de mama**

En su exposición, el Dr. Henry Guerra (Perú) destacó la importancia de la fase preanalítica en los procesos de patología, especialmente en el cáncer de mama.

Señaló que hay un enfoque en la actualización e innovación de los métodos propios que corresponden al proceso analítico histológico en sí, o a pruebas complementarias, tales como la IHC o pruebas moleculares, entre otros. Sin embargo la fase preanalítica es subestimada porque se considera la fase más simple del proceso histológico. Por lo que se debe seguir los protocolos y recomendaciones correspondientes, como el tiempo de isquemia, una adecuada y oportuna fijación de las muestras a evaluar, entre otros, sin los cuales no obtendremos resultados confiables. Esto cobra importancia ya que por más que se dispongan de métodos analíticos modernos, actualizados y sofisticados, solo obtendremos resultados de dudosa credibilidad y calidad si la fase preanalítica no es correctamente ejecutada.

CONCLUSIONES:

JoPaO en su séptima edición, impartida en modo virtual, nos ayudó a acercarnos a los profesionales de la salud que debido a la pandemia no podrían haber asistido de forma presencial. Asimismo, el uso de una plataforma virtual facilitó el diálogo con expositores de primer nivel de diversas partes del mundo, quienes proveyeron excelentes presentaciones y compartieron su experiencia y perspectiva enfocada a latinoamérica.

Según lo señalado por los expositores, la reciente aprobación de la ley peruana de cáncer genera nuevas oportunidades para transformar los servicios oncológicos del país. Particular relevancia adquiere el impulso de la Red Oncológica Nacional que busca articular y ordenar los esfuerzos por agilizar la ruta del paciente y descentralizar los servicios de salud. Asimismo, otro de los aspectos clave de esta legislación radica en generar evaluación de tecnologías sanitarias que permitan el acceso a terapias innovadoras bajo mecanismos ágiles de contratación. Se pone especial énfasis en la vigilancia epidemiológica del cáncer y la creación del banco de tumores que buscan poner al Perú a la vanguardia en la lucha contra el cáncer.

El cáncer es un problema social, económico y no solo un tema médico. En Perú, pese a la creación de un nuevo marco normativo, nuestro sistema de salud es aun frágil, pues se encuentra fragmentado y centralizado, siendo imperativo el desarrollo de planes estratégicos cuyos pilares sean la investigación y la mejora continua, considerando las diferencias sociales, culturales, económicas y geográficas de nuestro país.

La búsqueda de la calidad en patología oncológica permite reducir errores que potencialmente podrían ocurrir en cualquiera de las fases, siendo especialmente

relevantes aquellos que ocurren en la fase preanalítica. El control de calidad adecuado ha mostrado su impacto y beneficio en el Programa de Control de CaCU de Chile, el cual se ha traducido finalmente en mejoras de sobrevida de pacientes oncológicos.

El médico patólogo ocupa un lugar central en los planes de cuidado a los pacientes con cáncer. Su papel es clave en el manejo responsable de las muestras frecuentemente más exiguas, como los aspirados por aguja fina o pequeños fragmentos tisulares, que no solo pueden reducir tiempos, sino también costos, por lo que su participación activa en los equipos multidisciplinarios y en políticas de salud pública en oncología es incuestionable.

CONFLICTOS DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber sido financiados por ninguna entidad pública o privada.

AGRADECIMIENTOS :

A los Dres. Fabiana Lubeniecki, Andrea Bosaleh, HT Norma Pozzo, Fundación Garrahan y Janneke Deurloo por su asistencia en la edición sobre el tema “Banco de tumores pediátricos: Una experiencia Argentina”.

A las Dras. Katherine Gómez Razuri y María Isabel Giles Hernández del equipo de apoyo JoPAO

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. El Peruano [Internet]. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <http://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-nacional-del-cancer-ley-n-31336-1980284-2/>
2. Masood S. The changing role of pathologists from morphologists to molecular pathologists in the era of precision medicine. *Breast J.* 2020 Jan;26(1):27–34.
3. Vranic S, Gatalica Z. The Role of Pathology in the Era of Personalized (Precision) Medicine: A Brief Review. *Acta Med Acad.* 2021 Apr;50(1):47–57.

4. Moch H, Blank PR, Dietel M, Elmberger G, Kerr KM, Palacios J, et al. Personalized cancer medicine and the future of pathology. *Virchows Arch*. 2012 Jan;460(1):3–8.
5. Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol*. 2019 Feb;54(2):407–19.
6. Retamero JA, Aneiros-Fernandez J, del Moral RG. Complete Digital Pathology for Routine Histopathology Diagnosis in a Multicenter Hospital Network [Internet]. Vol. 144, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020. p. 221–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2018-0541-0a>
7. Matias-Guiu X, Stanta G, Carneiro F, Ryska A, Hoefler G, Moch H, et al. The leading role of pathology in assessing the somatic molecular alterations of cancer: Position Paper of the European Society of Pathology. *Virchows Arch*. 2020 Apr;476(4):491–7.
8. Decreto Supremo que aprueba el Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer-DECRETO SUPREMO-N° 004-2022-SA [Internet]. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <http://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-aprueba-el-reglamento-de-la-ley-n-31336-decreto-supremo-n-004-2022-sa-2053393-3/>
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
10. Cancer control, access and inequality in Latin America [Internet]. The Economist Intelligence Unit Limited 2017. 2017 [cited 2022 Jul 31]. Available from: https://eiuperspectives.economist.com/sites/default/files/Cancercontrol%2Cacc essandinequalityinLatinAmerica_0.pdf
11. Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Bychkovsky BL, Debiassi M, Liedke PER, et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(14):1405–38.
12. Kashiwagi DT, Varkey P, Cook DA. Mentoring programs for physicians in academic medicine: a systematic review. *Acad Med*. 2013 Jul;88(7):1029–37.
13. Pramesh CS, Badwe RA, Bhoo-Pathy N, Booth CM, Chinnaswamy G, Dare AJ, et al. Priorities for cancer research in low- and middle-income countries: a global perspective. *Nat Med*. 2022 Apr 19;28(4):649–57.
14. Inicio - Colegio Médico del Perú - Consejo Nacional [Internet]. Colegio Médico del Perú - Consejo Nacional. 2014 [cited 2022 Jul 27]. Available from:

- <https://www.cmp.org.pe/>
15. Sociedad Peruana de Cancerología [Internet]. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <http://cancerologiaperu.org/>
 16. Fernández LP, Pedro Fernández L, Ferrer B, Campo E. Bancos de tumores: papel en la investigación biomédica del presente y el futuro [Internet]. Vol. 76, Cirugía Española. 2004. p. 4–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-739x\(04\)72346-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-739x(04)72346-5)
 17. Teodorovic I, Therasse P, Spatz A, Isabelle M, Oosterhuis W. Human tissue research: EORTC recommendations on its practical consequences. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(16):2256–63.
 18. Morente MM. Tumour banks and oncological research [Internet]. Vol. 5, Revista de Oncología. 2003. p. 63–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02728197>
 19. Morente MM, Alonso S. Current challenges of human tumour banking. *Hematol Oncol*. 2005 Jun;23(2):54–6.
 20. Morente MM, de Alava E, Fernández PL. Tumour Banking: The Spanish Design [Internet]. Vol. 74, Pathobiology. 2007. p. 245–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000104452>
 21. Recomendaciones para la organización y funcionamiento de biobancos/centros de recursos biológicos [Internet]. Sociedad Argentina de Patología. [cited 2022 Jul 27]. Available from: https://www.sap.org.ar/docs/archivos/2008/arch08_4/v106n4a12.pdf
 22. Recomendaciones para la organización y funcionamiento de biobancos/centros de recursos biológicos [Internet]. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/recomend-biobancos.pdf>
 23. Guidelines for Human Biobanks and Genetic Research Databases (HBGRDs) - OECD [Internet]. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://www.oecd.org/sti/emerging-tech/guidelines-for-human-biobanks-and-genetic-research-databases.htm>
 24. BBRB [Internet]. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://biospecimens.cancer.gov/bestpractices/>
 25. Website [Internet]. Available from: <https://isber.org>
 26. Argentina.gob.ar [Internet]. Argentina.gob.ar. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/>
 27. Von Versen R, Mönig HJ, Salai M, Bettin D. Quality issues in tissue banking:

- quality management systems - a review. *Cell Tissue Bank*. 2000;1(3):181–92.
28. Qualman SJ, France M, Grizzle WE, LiVolsi VA, Moskaluk CA, Ramirez NC, et al. Establishing a tumour bank: banking, informatics and ethics. *Br J Cancer*. 2004 Mar 22;90(6):1115–9.
 29. Garza-Rodríguez ML, Pérez-Maya AA, Monsivais-Ovalle DE, Velázquez-Vadillo JF, Barrera-Saldaña HA. El Biobanco Institucional como pilar de las ciencias médicas [Internet]. *SALUD PÚBLICA DE MÉXICO*. 2016. p. 483–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i4.8032>
 30. Instituto Nacional de Calidad del Perú [Internet]. *gob.pe*. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/inacal/institucional>
 31. FoundationOne® Specimen Guidelines [Internet]. Foundation One. 2017 [cited 2022 Jul 27]. Available from: https://www.foundationmedicineasia.com/content/dam/rfm/apac_v2-en/FOne_Specimen_Guidelines.pdf
 32. Robert Lott, Janet Tunnicliffe, Elizabeth Sheppard, Jerry Santiago, Christa Hladik, Mansoor Nasim, Konnie Zeitner, Thomas Haas, Shane Kohl, Saeid Movahedi-Lankarani. Practical Guide to Specimen Handling in Surgical Pathology [Internet]. College of American Pathologist. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://cap.objects.frb.io/documents/practical-guide-specimen-handling.pdf>
 33. Hammond MEH, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer [Internet]. Vol. 6, *Journal of Oncology Practice*. 2010. p. 195–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jop.777003>
 34. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017 May;19(3):341–65.
 35. Lim C, Sekhon HS, Cutz JC, Hwang DM, Kamel-Reid S, Carter RF, et al. Improving molecular testing and personalized medicine in non-small-cell lung cancer in Ontario. *Curr Oncol*. 2017 Apr;24(2):103–10.
 36. Mukhopadhyay S, Katzenstein ALA. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jan;35(1):15–25.
 37. Gradissimo A, Burk RD. Molecular tests potentially improving HPV screening

- and genotyping for cervical cancer prevention. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017 Apr;17(4):379–91.
38. Herzog TJ, Monk BJ. Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Dec;197(6):566–71.
 39. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;114(6):1409–20.
 40. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, González P, Ferrera A, Picconi MA, et al. Multicentric study of cervical cancer screening with human papillomavirus testing and assessment of triage methods in Latin America: the ESTAMPA screening study protocol. *BMJ Open.* 2020 May 24;10(5):e035796.
 41. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Apr;24(2):102–31.
 42. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med [Internet].* 2012 Oct [cited 2022 Jul 27];136(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22742517/>
 43. Allia E, Ronco G, Coccia A, Luparia P, Macrì L, Fiorito C, et al. Interpretation of p16(INK4a) /Ki-67 dual immunostaining for the triage of human papillomavirus-positive women by experts and nonexperts in cervical cytology. *Cancer Cytopathol [Internet].* 2015 Apr [cited 2022 Jul 27];123(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534957/>
 44. Cates JMM, Troutman KA Jr. Quality Management of the Immunohistochemistry Laboratory: A Practical Guide. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2015 Aug;23(7):471.
 45. Fitzgibbons PL, Bradley LA, Fatheree LA, Alsabeh R, Fulton RS, Goldsmith JD, et al. Principles of Analytic Validation of Immunohistochemical Assays: Guideline From the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Mar 19;138(11):1432–43.
 46. Cheung CC, D'Arrigo C, Dietel M, Francis GD, Gilks CB, Hall JA, et al. Evolution of Quality Assurance for Clinical Immunohistochemistry in the Era of Precision Medicine: Part 1: Fit-for-Purpose Approach to Classification of Clinical Immunohistochemistry Biomarkers. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017 Jan;25(1):4.
 47. Torlakovic EE, Cheung CC, D'Arrigo C, Dietel M, Francis GD, Gilks CB, et al.

- Evolution of Quality Assurance for Clinical Immunohistochemistry in the Era of Precision Medicine – Part 2: Immunohistochemistry Test Performance Characteristics. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017 Feb;25(2):79.
48. Torlakovic EE, Cheung CC, D'Arrigo C, Dietel M, Francis GD, Gilks CB, et al. Evolution of Quality Assurance for Clinical Immunohistochemistry in the Era of Precision Medicine. Part 3: Technical Validation of Immunohistochemistry (IHC) Assays in Clinical IHC Laboratories. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017 Mar;25(3):151.
 49. Cheung CC, D'Arrigo C, Dietel M, Francis GD, Fulton R, Gilks CB, et al. Evolution of Quality Assurance for Clinical Immunohistochemistry in the Era of Precision Medicine: Part 4: Tissue Tools for Quality Assurance in Immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017 Apr;25(4):227.
 50. Ljung BM, Drejet A, Chiampi N, Jeffrey J, Goodson WH, Chew K, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy is determined by physician training in sampling technique [Internet]. Vol. 93, *Cancer*. 2001. p. 263–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.9040>
 51. Ng D, Ljung BM, Bardales R, Abad M, Cedano M, Constant TH, et al. Developing a Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Service in Peru [Internet]. Vol. 2, *Journal of Global Oncology*. 2016. p. 16s – 16s. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jgo.2016.003897>
 52. Abad-Licham M, Galvez-Olortegui J, Astigueta J, Díaz-Plasencia J. Diagnostic validity of fine-needle capillary cytology in palpable tumours at the Oncology Institute of Peru. *Ecancermedicalscience*. 2018 Feb 1;12:805.
 53. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 May;137(5):668–84.
 54. Aisner DL, Rumery MD, Merrick DT, Kondo KL, Nijmeh H, Linderman DJ, et al. Do More With Less: Tips and Techniques for Maximizing Small Biopsy and Cytology Specimens for Molecular and Ancillary Testing: The University of Colorado Experience. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Nov;140(11):1206–20.
 55. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 2018 Mar;20(2):129–59.

56. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2013 Jul;15(4):415–53.
57. Dejmek A, Zendehtrokh N, Tomaszewska M, Edsjö A. Preparation of DNA from cytological material: effects of fixation, staining, and mounting medium on DNA yield and quality. *Cancer Cytopathol.* 2013 Jul;121(7):344–53.