Rev Guatem Cir Vol. 23 · 2017

# Aplicación Actual de la Clasificación Inmunohistoquímica de Cáncer de Mama

Marco-Alberto Salazar-Cifuentes, MD; Marcos-Estrada Maldonado, MD

Residente Cirugía General (MASC), ), Cirujano Oncólogo (MEM). Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Todos en Guatemala, CA. Autor corresponsal: Marco Alberto Salazar Cifuentes. 29 Av. 18-00 zona 18 Apto. F 34. scirsalazar87@yahoo.com

## Resumen

**Introducción:** El cáncer de mama es la primera causa de mortalidad en el mundo y en Guatemala ocupa el segundo lugar en frecuencia. Desde 1991 su clasificación ha evolucionado a fin de mejorar el pronóstico y su tratamiento basado en la descripción del tipo y grado histológico. El objetivo de este estudio es conocer la aplicación actual de la inmunohistoquímica en cancer de mama.

**Metodología:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo, sobre cáncer de mama clasificado por inmunohistoquímica en 281 pacientes en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) de enero 2012 a enero del 2017.

**Resultados:** El subtipo Luminal A se presentó en el 31% de los pacientes y su tratamiento fue principalmente hormonal; seguido por el Triple Negativo en el 26% tratado mayoritariamente con quimioterapia. El HER2 Positivo en el 21%, el subtipo B-like 13% y en menor frecuencia el Luminal B en el 9% de los casos. El subtipo triple negativo presento mayor recurrencia y mortalidad con mayor elevación del P53 (40%, OR 2.4) y Ki67 (37%, OR 1.4). La edad en la mayoría de pacientes incluidas fueron superiores a los 40 años y los estadios II y III se presentaron con mayor frecuencia.

**Conclusiones:** El estudio de la inmunohistoquímica realizado en los tejidos obtenidos permitió mostrar que el subtipo luminal A fue el más frecuente, recibiendo en la mayoría de los casos tratamiento hormonal. El más agresivo en recurrencia, metástasis, mortalidad y con valor elevado del Gen p53 y Ki67, fue el Triple Negativo, tratado con quimioterapia.

**Palabras Clave:** Cáncer. Mama. Inmunohistoquímica. Subtipos.

## Abstract

## Current Application of Immunohistochemistry in Breast Cancer

**Background:** Breast cancer is the leading cause of death in the world, and in Guatemala it is the second most common cause of death. Since 1991, its classification has evolved in order to improve prognosis and treatment based on the description of type and histological grade. The purpose of this study is to learn the current application of immunohistochemistry of breast cancer.

**Methods**: This retrospective descriptive observational study of breast cancer classified by immunohistochemistry was performed on 281 patients at the Guatemalan Social Security Institute (IGSS) between January 2012 and January 2017.

**Results:** The subtype Luminal A was present in 31% of the patients and treatment was mainly hormonal; followed by Triple Negative in 26% of patients treated mainly with chemotherapy. HER2 positive in 21% of patients, subtype B-like in 13% and lower frequency Luminal B in 9% of the patients. The triple negative subtype presented higher recurrence and mortality with P53 elevation (40%, OR 2.4) and Ki67 (37%, OR 1.4). Average age in the study was 40 years old and stages II and III were more frequent.

**Conclusions:** The study of immunohistochemistry performed on tissue obtained, demonstrated that Luminal A subtype is the most frequent, in which the majority of patients received hormonal treatment. The most aggressive in recurrence, metastasis, mortality and with high values of gene p53 and Ki67, was the Triple Negative, which were treated with chemotherapy.

**Keywords:** Cancer, Breast. Immunohistochemistry. Subtypes

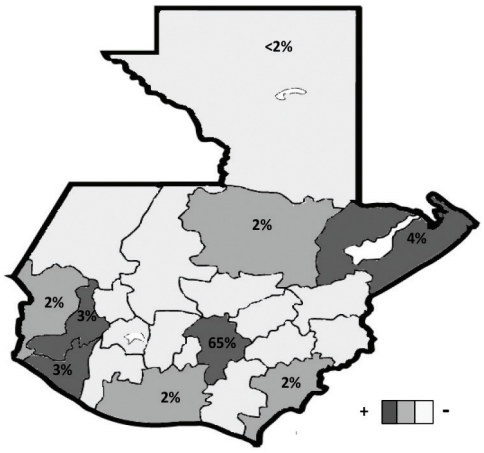
**Metodología**

Estudio observacional descriptivo retrospectivo, sobre cáncer de mama clasificado por inmunohistoquímica en 281 pacientes en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) de enero 2012 a enero del 2017, para ello se realizó revisión de los informes de patología y su descripción por inmunohistoquímica. Los datos se tabularon en hojas de Excel y Epi Info. En base a la siguiente clasificación[3]:

- Luminal A: con receptores estrógenos y progesterona positivos, Ki67 <14%.
- Luminal B: con recetores estrógenos y progesterona positivos, HER2 +, Ki67 >14%.
- B Like: con receptores estrógenos y progesterona positivos, Ki67 >14%.
- HER2 neu+: receptores estrógenos y progesterona negativos, HER 2 positivo (+++), intermedio (++), negativo (+), confirmado por prueba de FISH.
- Triple negativo: Estrógenos, progesterona, y HER negativos, citoquinas 5 y 6 positivo y recetor de factor de crecimiento epidérmico positivo.

**Resultados**

Del total del universo estudiado, 280 pertenecen al sexo femenino y 1 al sexo masculino, de los cuales 49 pacientes presentaron metástasis, con mayor frecuencia a pulmón y ósea. La glándula mamaria




afectada con cáncer fue la mama izquierda en 140 casos, la mama derecha en 127 y en 14 pacientes la patología fue bilateral. De acuerdo a la clasificación por subtipos el más frecuente fue Luminal A en 80 pacientes (31%), triple negativo 73 (26%) HER 2 neu. 60 (21%), B-like 42 (13%), Luminal B 26 (9%).

La positividad del marcador de inmunohistoquímica Ki 67 fue nulo en luminal A y de igual proporción en el B-like y Triple Negativo, donde además en este último, la mutación p53 se observó francamente positivo en un 40%, presentó mayor positividad en disección axilar, formación de metástasis y antecedente familiar similar a los otros subtipos. (Ver Tabla 1)

Independientemente del subtipo identificado, la cirugía fue la constante en todos los casos; no así, la quimioterapia que se indicó menos en el luminal A y mayormente administrada en el Triple negativo. La administración de anticuerpos monoclona-

| | Frecuencia | | Ki67 positivo | | p53 positivo | | Disección Ganglionar (+) | | Metástasis | | Anteceden. Familiar (17%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *# Ptes* | *%* | *# Ptes* | *%* | *# Ptes* | *%* | *# Ptes* | *%* | *# Ptes* | *%* | *# Ptes* | *%* |
| **Luminal A** | 80 | 31% | 0 | 0% | 14 | 26% | 23 | 25% | 7 | 14% | 14 | 28% |
| **Triple -** | 73 | 26% | 42 | 37% | 20 | 40% | 27 | 31% | 21 | 44% | 13 | 26% |
| **HER +** | 60 | 21% | 23 | 20% | 13 | 25% | 11 | 13% | 7 | 14% | 15 | 30% |
| **B like** | 42 | 13% | 42 | 37% | 3 | 5% | *19 | 21% | 5 | 10% | 5 | 10% |
| **Luminal B** | 26 | 9% | 7 | 6% | 2 | 4% | 9 | 10% | 9 | 18% | 3 | 6% |

**Tabla 1.** Clasificación por inmunohistoquímica de cáncer de mama, en relación a su frecuencia, disección ganglionar axilar positiva, metástasis, y antecédete familiar. (*) 19 pacientes representa el 45% perteneciente al subgrupo B-like.

| SUB-TIPO | QT | Cirugía | *AcMs | Hormon. | RT | Recurren. | Mortalid. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Luminal A** | 51% | 97% | 0% | 87% | 51% | 15% | 10% |
| **Luminal B** | 78% | 100% | 0% | 27% | 65% | 16% | 14% |
| **HER2 Neu** | 65% | 96% | 93% | 3% | 47% | 23% | 21% |
| **Triple -** | 87% | 94% | 0% | 3% | 54% | 33% | 45% |
| **B Like** | sd | sd | sd | Sd | Sd | 13% | 10% |

**Tabla 2.** Subtipo de cáncer de mama relacionado con tratamiento, recurrencia y moralidad. QT: Quimioterapia, AcMs: Anticuerpos monoclonales, Hormon.: Hormonal, RT: Radioterapia, Recurren.: Recurrencia, Mortalid: Mortalidad, Sd: sin datos.*el 95% de los pacientes tratados con AcMs son tratados con trastuzumab.

les (Trastuzumab) fue exclusivo en el HER2neu y el tratamiento hormonal francamente mayoritario en luminal A. La recurrencia de la patología y la mortalidad fue más alta en el caso de Triple negativo. (Ver Tabla 2)

Relacionando los receptores hormonales (RH), con la edad y la menopausia, encontramos que en el caso de RH (+), se presenta con mayor frecuencia en la, cuarta, quinta y sexta décadas de la vida y en mujeres menopaúsicas mayores de 50 años. Para los RH (-) la edad en más temprana, en la tercera, cuarta y quinta década y el estado de menopausia no influye si esta se presenta antes o después de los 50 años. (Ver Tabla 3)

Por otro lado, la menopausia presentada a partir de los 50 años, relacionada con receptores hormonales positivos, presento Odds ratio (OR) estimado de 2.25 y un valor p de 0.015. Los pacientes con disección axilar positiva y la presencia de Ki67% con OR estimado de 2.13, con un valor p de 0.0026. Los pacientes con metástasis relacionados con receptores hormonales negativos presenta un OR estima-

| | EDAD | | | | | | MENOPAUSIA | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *≤29* | *30-39* | *40-49* | *50-59* | *60-69* | *≥70* | *<50* | *≥50* |
| **RH+** | 1% | 8% | 13% | 14% | 10% | 7% | 15% | 42% |
| **RH -** | 0 | 12% | 15% | 10% | 5% | 5% | 20% | 23% |

**Tabla 3.** Receptores hormonales relacionados con rango de edad, y la menopausia, RH+: Receptores hormonales positivos, RH-: Receptores hormonales negativos.

do 2.25, valor p0.005. Su relación con la recurrencia y receptores hormonales negativos presenta un OR estimado de 1.4 y un valor p 0.15, y la mortalidad de cáncer de mama y receptores hormonales negativos un OR estimado de 2.4 y un valor p de 0.07. (Ver Tabla 4)

Según el estadio clínico de los pacientes, observamos que el diagnóstico se realiza principalmente en los estadios II y III; siendo para el estadio II, RH+ el 24% y 19% RH-, y para el estadio III, 22% RH+ y 20% RH-, (Ver Gráfica 1).

**Discusión**

Actualmente la clasificación del cáncer de mama se basa en el estadio clínico, morfología celular, y molecular. En nuestro medio los subtipos estudiados en base a inmunohistoquímica, son cinco subgrupos que tienen comportamiento distinto y responden

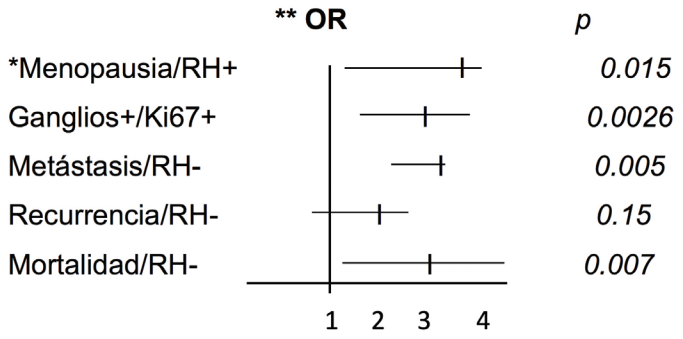
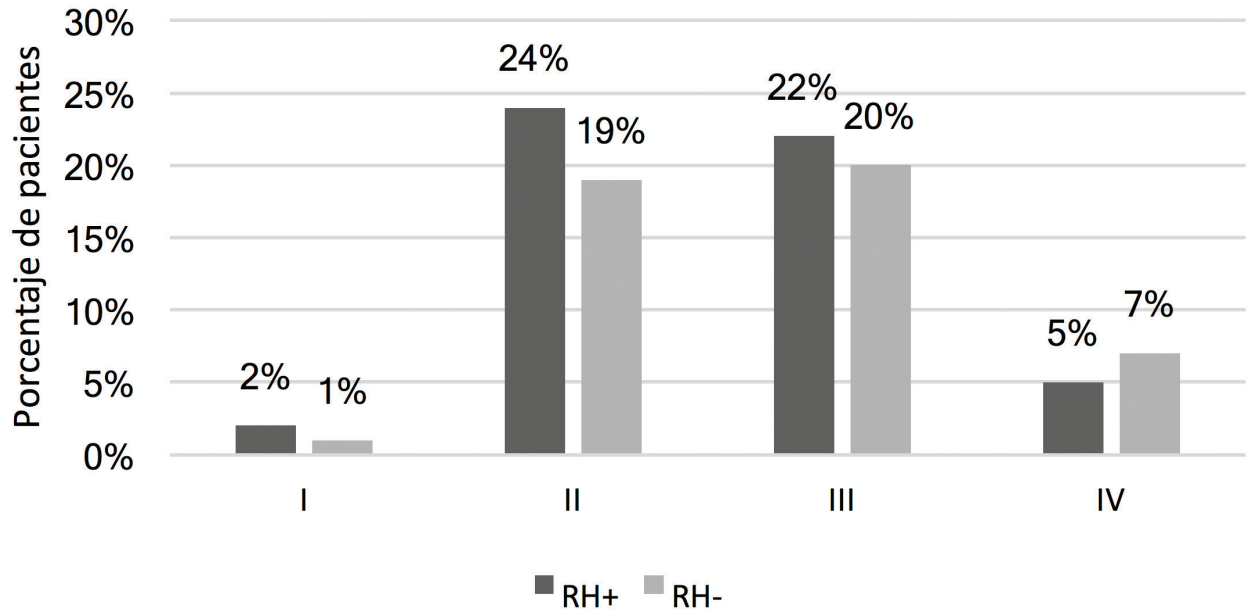



**Tabla 4.** OR; Odds Ratio, (I) OR estimado, Barra que indica: margen izquierdo límite inferior, margen derecho límite superior, (la distancia entre estos indica intervalo de confianza), valor p: resultado de la prueba exacta de Fisher, (*) menopausia presentada en edad mayor e igual a 50 años, (**) OR punto de inicio estimándose cuando es mayor de 1 significativo.




**Gráfica 1.** Estadio clínico de cáncer de mama y su relactión con receptores hormonales.

de diferente manera a varios tratamientos. Entre los receptores hormonales positivos, localizados en su mayoría en las células epiteliales luminales de la glándula mamaria, se encuentran: Luminal A, Luminal B, y B-like. Los receptores hormonales negativos comúnmente localizados en las células mioepiteliales, son: HER2 neu, y Triple negativo. Al igual que en otros países, en estudios similares de Europa, China y México, hay predominio del subtipo Luminal A. Con respecto al subtipo B-like o también llamado luminal B-HER2neu negativo, se caracterizó por presentar sobreexpresión del Ki67, y un 45% de este grupo tenía disección axilar positiva, coincide con los resultados de los estudios de Zorka Inic, Ruvalcaba, y E. Zepeda. El luminal B fue el menos frecuente, el HER2 neu, se presentó 2 veces más frecuente, y el triple negativo el porcentaje fue similar.[3,6,7,8]

El estadio más frecuente al momento del diagnóstico es II y III, con predominio de receptores hormonales en la mayoría de estadios. A pesar de que hay mayor accesibilidad a los métodos de detección, los pacientes consultan tardíamente, generalmente cuando se encuentra en un estadio IIb, el cáncer se

encuentra avanzado, siendo de peor pronóstico y la de respuesta a tratamiento menor.[8,9]

Como esta ha establecido el cáncer de mama es más frecuente en pacientes mayores de 40 años de allí que los métodos de detección en salud publica inician a esta edad, sin embargo lo que llama la atención es que la incidencia de cáncer de mama de la población del seguro social en paciente de menores de 39 años es del 21 % mientras en otros países su incidencia en este rango de edad es menor al 13 %. La menopausia si fue relacionada con receptores hormonales con un valor p significativo, y con riesgo estimado de 2.31, según la literatura después de los 50 años, cada año que se atrasa la aparición de la menopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 6%.[9]

Según la asociación americana de oncología los casos de cáncer de mama hereditario son menos frecuentes, y representan entre el 5 % y el 10 %, sin embargo hay estudios que reportan hasta un 15 %; El antecedente familiar de neoplasia, estuvo presentes tanto en Luminal A, Her2 neu+ y triple negativo, sin haber diferencia significativa entre estos subtipos.[9,10]

La mutación del p53, que es una proteína oncosupresora estuvo presente en 52/281 pacientes (18 %) del cual el 20 (40%) fue del predominio de triple negativo, caracterizado por mayor agresividad, recurrencia y mortalidad. Puede tener un componente hereditario, que da como resultado alteración genética y de la apoptosis y la expresión de p53 con inmunofenotipos de alto riesgo podría definir subgrupos que se beneficiarían con quimioterapias de altas dosis.[10,11]

Si se propaga el cáncer de mama, generalmente alcanza primero los ganglios linfáticos adyacentes. La disección axilar positiva en 89/281 (31,7%) fue más frecuente entre los subtipos triple negativo en un 31 %; y en este grupo fue mayor la presencia de metástasis, representando el 44% de las metástasis. Del subtipo B-like el 45% presento ganglios positivos, concuerda con estudios en otros países que se encuentra entre 45 al 50%.[3,6,7]

El Ki67 es un marcador de inmunohistoquímica, su elevación indica un alto índice de proliferación nuclear. Es una manera de medir qué tan rápido crecen y se dividen las células cancerosas. Valores altos (más del 30%) para Ki-67 significan que muchas células se están dividiendo, por lo que el cáncer es probable que crezca y se propague más rápidamente a ganglios axilares. El riesgo de disección axilar positiva se presentó 2.13 veces, con un valor p significativo de 0.0026, el cual es significativo.[12]

Los pacientes que presentaron receptores hormonales negativos, presentaron más riesgo de metástasis de 2.25 con valor p de 0.005, y con intervalos de confianza cortos. La recurrencia de la enfermedad tuvo un riesgo de 1.4, sin embargo el valor p no fue significativo y su límite inferior se encontraba por debajo de 1. La mortalidad presento un riesgo de 2.4 y un valor p de 0.007.[12,13]

El análisis para la detección de receptores de hormonas es importante ya que los resultados permiten determinar la probabilidad que el cáncer responda a la hormonoterapia u otros tratamientos. La hormonoterapia utiliza medicamentos que reducen los estrógenos, como los inhibidores de la aromatasa, (ej. Exemestano); o bloquean la cantidad de estrógeno circulante en el cuerpo impidiendo su crecimiento y funcionamiento en las células mamarias, como el Tamoxifeno. Si las células del cáncer de mama poseen receptores hormonales, estos medicamentos sirven para reducir e incluso detener su crecimiento y su comportamiento.[14]

**Conclusión**

El subtipo más frecuente fue Luminal A y la mayoría recibió tratamiento hormonal. El más agresivo en recurrencia, con valor elevado del Gen p53 y Ki67, mayor presencia de metástasis y mortalidad, fue el Triple negativo, tratado con quimioterapia. El Her2 presento mayor respuesta a trastuzumab. La edad de presentación fue en mayores de 40 años. Las pacientes consultaron con mayor frecuencia en estadio II y II y la menopausia tardía se relaciones con receptores hormonales positivos.

**Referencias**


1. JM, Capitan, historia de la evolución de tratamiento quirúrgico en cáncer de mama, https://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer_de_mama

2. OPS, Anderson BO, et al. Cáncer de mama: prevención y control. 2017. http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html

3. Zorka Inic, Milan Zegarac, Momcilo Inic, et al. Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. Clinical Medicine Insights: Oncology.2014:8.

4. S.Ralon, Prevencion de cáncer de mama, 2008. Guatemala. https://es.slideshare.net/benralom/cancer-de-mama-guatemala

5. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Subgerencia de Planificacion y Desarrollo, Sistema Integral de Información SII-IGSS, Sistema digital 2012-2017. Guatemala.

6. Ruvalcaba, et al. Quimioterapia en cáncer de mama, Gaceta Médica de México. 2014;150 Suppl 2 :161-70. http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2014/gms142e.pdf

7. Chengshuai, et al. Association between molecular subtypes and lymph node status in invasive breast cancer, Int J Clin Exp Pathol 2014;7(10):6800-6806 www.ijcep.com / ISSN:1936-2625/IJCEP0002140

8. E. Zepeda, Clasificación molecular del cáncer de mama, 2008, MEXICO, EPIGRAFIC Cir Ciruj 2008;76:87-93

9. Pérez, G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cirugía y Cirujanos. 2015;83(3):193---198. http://dx.doi.org /10.1016/j.circir.2015.05.0030.

10. Schapira, et al. Cáncer de mama: Factores de riesgo, Cancer net, 2017, Asociación Americana de oncología (ASCO): https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/factores-de-riesgo

11. Piñero, A, et al. Características inmunohistoquímicas del cáncer de mama: ¿hacia una nueva clasificación?, Cir Esp. 2008;84(3):138-45.

12. Asociación americana de cáncer, Cáncer de mama. The American Cancer Society is a qualified 501(c), 2017 (3)https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/pruebas/como-comprender-su-informe-de-patologia/patologia-del-seno/patologia-del-seno.html

13. Ornelas, J. Clasificación molecular del cáncer de mama: relación con las características clínico-patológicas y el grado histológico en mujeres del noroeste de México, Cir 2013;81:496-507.

14. Weiss M, et al. Estado de los receptores, breast cancer, España, 2013 hormonales, http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/estado_hormonal