

Caracterización de la Inmunohistoquímica en el cáncer de mama

Characterization of Immunohistochemistry in breast cancer

Vivian Pozo Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2139-3133>

Niovis Méndez Silva¹ <https://orcid.org/0009-0002-0887-9999>

Silvia María Pozo Abreu² <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Hospital Miguel Enríquez. La Habana, Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Hospital 10 de octubre. La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia: vivipo67@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es el tumor maligno originado en el tejido de la glándula mamaria; representa la tercera parte de la patología asociada a esta glándula. Se origina por células que se vuelven anormales con un crecimiento y reproducción indiscriminados, que invaden los tejidos.

Objetivo: Caracterizar la inmunohistoquímica en el cáncer de mama.

Método: Estudio descriptivo, transversal en las 112 las pacientes con biopsias y diagnóstico histopatológico de cáncer de mama en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico-Quirúrgico Miguel Enríquez en el período comprendido entre los años 2018 a 2022.

Resultados: El cáncer de mama fue más frecuente después de los 40 años, en tumores ≤ 2 cm (50,0 %), con solo un 34,0 % de infiltración a cadenas linfáticas axilares. El Carcinoma Ductal fue la neoplasia maligna más frecuente, presente en 94 casos. Un 50 % de los tumores correspondieron al Grado Histológico II. La expresión de RH se demostró en el 92,9 % de los tumores con expresión baja de Ki67. La sobreexpresión de la proteína Her2 fue reportada en 12 lesiones tumorales (10,7 %) con expresión baja de Ki67 y en 100 tumores (89,3 %) con

expresión alta de Ki67. El subtipo molecular Luminal A, fue el de mayor prevalencia con el 58,9 % de expresión a los receptores inmunohistoquímicos.

Conclusión: Se notó una gran variabilidad y heterogeneidad en los diferentes tumores lo que les otorga un pronóstico y enfoque terapéutico diferente. Su frecuencia se incluye dentro del rango reportado internacionalmente.

Palabras clave: Cáncer de mama; Inmunohistoquímica; Subtipo molecular.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a malignant tumor originating in the tissue of the mammary gland; it represents the third part of the pathology associated with this gland. It is caused by cells that become abnormal with indiscriminate growth and reproduction, which invade tissues.

Objective: Characterize immunohistochemistry in breast cancer.

Method: Descriptive, cross-sectional study of 112 patients with biopsies and histopathological diagnosis of breast cancer in the Pathological Anatomy service of the Miguel Enríquez Clinical-Surgical Hospital in the period from 2018 to 2022.

Results: Breast cancer was more frequent after the age of 40, in tumors ≤ 2 cm (50,0 %), with only 34,0 % showing infiltration into axillary lymphatic chains. Ductal Carcinoma was the most common malignant neoplasm, present in 94 cases. Fifty percent of the tumors corresponded to Histological Grade II. The expression of RH was demonstrated in 92,9 % of the tumors with low Ki67 expression. Overexpression of the Her2 protein was reported in 12 tumor lesions (10,7 %) with low Ki67 expression and in 100 tumors (89,3 %) with high Ki67 expression. The Luminal A molecular subtype was the most prevalent, with 58,9% expression of immunohistochemical receptors.

Conclusion: Great variability and heterogeneity were noted in the different tumors, which gives them a different prognosis and therapeutic approach. Its frequency is included within the internationally reported range.

Keywords: Breast cancer; Immunohistochemistry; Molecular subtype.

Recibido: 29/11/2024

Aprobado: 25/03/2025

Introducción

El cáncer de mama (CM) se define como un tumor maligno que se origina en las células de la mama, con capacidad de invadir los tejidos y propagarse a las a diferentes áreas del cuerpo.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) enfatiza la importancia global de la prevención y detección del cáncer, crucial en países en desarrollo con diagnósticos tardíos. Se requiere detección oportuna para mejorar la supervivencia, disminuir procedimientos invasivos y reducir costos, ya que el cáncer avanzado empeora estos aspectos.⁽¹⁾

Esta enfermedad, constituye un problema de salud a escala mundial, el cual va en ascenso. Ha repercutido tanto en el bienestar de la población como en el costo del sistema sanitario; pues así lo demuestran sus altas tasas de incidencia y mortalidad.⁽²⁾

Además la OMS que es el más común de los cánceres entre las mujeres en todo el mundo, pues representa el 16 % de todos ellos. En 2020, se diagnosticaron aproximadamente 2,26 millones de casos nuevos, lo que lo convierte en la principal causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres, y ese año se atribuyeron alrededor de 685 000 defunciones a la enfermedad.⁽³⁾

En 2020, en todo el mundo se diagnosticó cáncer de mama a 2,3 millones de mujeres y 685.000 fallecieron. A fines del mismo año 7,8 millones de mujeres a las que en los cinco años anteriores se les había diagnosticado la enfermedad seguían con vida, lo que hace que este cáncer sea el de mayor prevalencia en el mundo.⁽⁴⁾

En Latinoamérica en el año 2018, el cáncer de mama es el más frecuente con un 14.1 % en casos nuevos; la prevalencia en 5 años en mujeres es de 33,4 % (624.902 casos) del resto de todos los tipos de cáncer. La tasa de incidencia estandarizada en el sexo femenino es de 51,9 por 100.000 habitantes y la de mortalidad es de 13 por 100.000 habitantes.⁽⁴⁾

Las tasas de incidencia están subiendo por hasta 5 % anualmente en estos países. En América Latina y el Caribe, es la segunda neoplasia maligna más frecuente en ambos sexos, sin embargo, se ubica en primer lugar en importancia en mortalidad.⁽⁵⁾

En Chile se observa un aumento del número de casos nuevos, de 3.785 en 2007 a 5.435 en 2018, lo que refleja un aumento del 43,6 %. Las tasas de incidencia ajustadas por edad

promedian 44,0 casos por cada 100.000 mujeres; las de mortalidad también aumentaron y el total de muertes pasó de 1.158 a 1.547 durante el mismo período.⁽⁶⁾

En 2020, representó el 15,5 % de la incidencia del cáncer y el 10,5 % de las muertes por cáncer en Venezuela, con una tasa de incidencia estandarizada de 52,6 por cada 100 000 habitantes, lo que lo convierte en la principal causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en las mujeres,⁽⁷⁾ mientras que en Perú fue la tercera causa principal de años vividos con discapacidad entre las mujeres en 2019.⁽⁸⁾

En un estudio de 344 pacientes con CM en El Salvador, 2017-2018, la edad promedio es 54 años y encuentran que existe tumoración inicial en 85,8%, donde el carcinoma ductal invasivo es el más frecuente.⁹

En Cuba las razones para el incremento del riesgo de enfermar por cáncer, no son muy diferentes a las que se plantean en la mayoría de los países. Aunque es un país en vías de desarrollo, desde el punto de vista demográfico presenta indicadores semejantes a los países desarrollados. El CM sigue siendo la segunda causa de mortalidad. La tasa de mortalidad más elevada en mujeres corresponde al tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón, le sigue el de mama, mientras que las tasas más elevadas de incidencia son en piel y mama.⁽¹⁰⁾

En los últimos años se ha mantenido aparentemente estable, una de cada 8 mujeres está afectada por esta enfermedad y se espera de aquí a 20 años esta cifra podría elevarse.⁽¹¹⁾

Según el anuario estadístico¹⁰, durante el 2018, en Cuba, el cáncer de mama representó el segundo con mayor incidencia con 3.748 casos nuevos y un incremento de 215 casos con respecto al año 2017. En cuanto a la mortalidad, se ubicó en el segundo lugar con 1.592 defunciones por esta causa, 73 más que en el año 2017, con tasa ajustada de 28 por cada 100.000 habitantes.⁽¹²⁾

Las consecuencias del CM afectan al individuo y a su familia en calidad de vida, salud mental, así como en los sectores sociales y productivos del país. Igualmente, para enfrentar esta problemática, se requiere de recursos por parte del sistema de salud y acciones en Salud Pública, dentro de las cuales están: la calidad de la atención en términos de accesibilidad, cobertura, intervenciones clínicas, diagnóstico y tratamiento se vuelve imprescindible en el logro de beneficios con menor riesgo para las mujeres con cáncer de mama.⁽⁴⁾

Actualmente se asume que la diversidad clínica y pronóstica de cáncer de mama que son semejantes y homogéneos en cuanto a sus factores pronósticos clásicos, se establece a nivel molecular, al expresar distintos genes que les confieren variabilidad en este sentido.⁽¹³⁾

En la mayoría de los hospitales su uso se encuentra limitado ya que son técnicas caras y difíciles de aplicar en material parafinado. Debido a esto, en la práctica, la mayor parte de los diagnósticos de rutina se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ). La IHQ es una práctica que combina la histología con la inmunología, basada en la determinación de antígenos celulares teniendo en cuenta su presencia y localización microanatómica a través del reconocimiento antígeno anticuerpo.⁽¹⁴⁾

El presente estudio tuvo como finalidad caracterizar el comportamiento de la inmunohistoquímica como factor pronóstico del cáncer de mama en mujeres atendidas en el Hospital Clínico-Quirúrgico Miguel Enríquez, entre los años 2018-2022, de manera que se propicien alternativas o planes de acción dirigidos a impactar en los procesos de atención de las pacientes que presentan este tipo de enfermedad.

Método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal en todas las pacientes con biopsias y diagnóstico histopatológico de cáncer de mama en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico-Quirúrgico Miguel Enríquez, donde se recogieron los datos generados en el periodo comprendido entre los años 2018 a 2022.

La población estuvo formada por las 112 pacientes femeninas, mayores de 18 años, con diagnóstico histológico de cáncer de mama, con historias clínicas que tenían informe completo de biopsia y con estudios inmunohistoquímicos realizados, atendidas en el hospital en el período de estudio señalado, femeninas, mayores de 18 años. Las pacientes fueron confirmadas en su diagnóstico mediante la revisión dirigida de las láminas histológicas.

Se estudiaron variables clínicas (edad), que fueron obtenidas a partir de los registros de las boletas de biopsia de cada sujeto; y morfológicas (tamaño del tumor, localización tumoral, grado nuclear, permeación linfática, metástasis ganglionar, marcadores inmunohistoquímicos y subtipo molecular), que se obtuvieron a partir del estudio de las láminas histológicas.

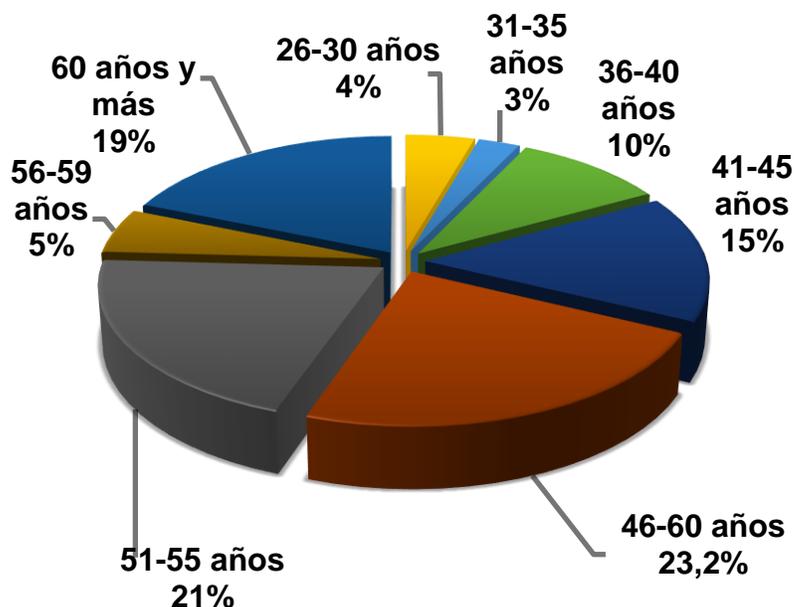
El procesamiento estadístico fue con el programa PSPP y se empleó estadística descriptiva a través de frecuencias y por cientos al tratarse de variables cualitativas.

Durante la realización de la investigación se observaron y cuidaron rigurosamente los criterios éticos establecidos para este tipo de estudio, se solicitó autorizo al jefe de departamento de Archivos y al de Anatomía patológica para tener acceso a las historias clínicas y las láminas de las pacientes, además se prestó atención, sobre todo a los principios de confidencialidad, veracidad y seguridad en la preservación y manejo de la información obtenida en las investigaciones y su utilización y divulgación con fines exclusivamente científicos.

Resultados y Discusión

En el período analizado se diagnosticaron y evaluaron 112 pacientes con cáncer de mama, corroborados por estudios de Hematoxilina y Eosina (HE) e Inmunohistoquímica (IHQ). La muestra tuvo límites de 18 a 80 años, con una media de 49,10 y una desviación estándar de 16,03. Aproximadamente el 99,3 % de los canceres de mama fueron reportados después de los 40 años (Gráfico 1). El promedio de edad fue de 49 años, lo cual coincide con los estudios epidemiológicos realizados por Orellana y Valladadres,⁽¹⁵⁾ donde a mayor edad existe un mayor riesgo de cáncer de mama hasta los 80 años.

Gráfico 1. Pacientes según grupos etarios



La tabla 1 describe la expresión de marcadores moleculares en tumores de cáncer de mama, dividiéndolos en positivos y negativos.

Los receptores de estrógeno (R Estrógenos) fueron positivos en 86 casos (76,8 %) y negativos en 26 casos (23,2 %). Ramos y Ramos,⁽¹⁶⁾ encuentran en su estudio que los receptores de estrógenos son positivos en 101 casos de los estudiados (64,7 %) mientras que para López y López,⁽¹⁷⁾ lo es en un 80,3 %.

Los receptores de progesterona (R Progesterona) mostraron positividad en 68 casos (41,3 %) y negatividad en 44 casos (25,6 %). López y López,⁽¹⁷⁾ los encuentran positivo en el 71,9 % de los casos que estudiaron,⁽¹⁷⁾

La proteína Her2 fue positiva en 12 casos (10,7 %) y negativa en 100 casos (89,3 %). López y López¹⁷ la estudiaron y haya que es positiva en un 26,3 % de los casos.

En lo referente a la expresión del marcador molecular Ki67 en tumores, utilizando un punto de corte del 20%, 36 casos (32,1%) mostraron un valor de Ki67 inferior a ese punto de corte, mientras que 76 casos (67,9%) lo presentaron superior al 20%.

Tabla 1. Frecuencia de las tinciones inmunohistoquímicas de los marcadores moleculares de significación pronóstica

Marcadores moleculares		Positivo		Negativo	
		No.	%	No.	%
R Estrógenos		86	76,8	26	23,2
R Progesterona		68	41,3	44	25,6
Her2		12	10,7	100	89,3
Marcador molecular	Valor de corte	Inferior		Superior	
		No.	%	No.	%
Ki67	20%	36	32,1	76	67,9

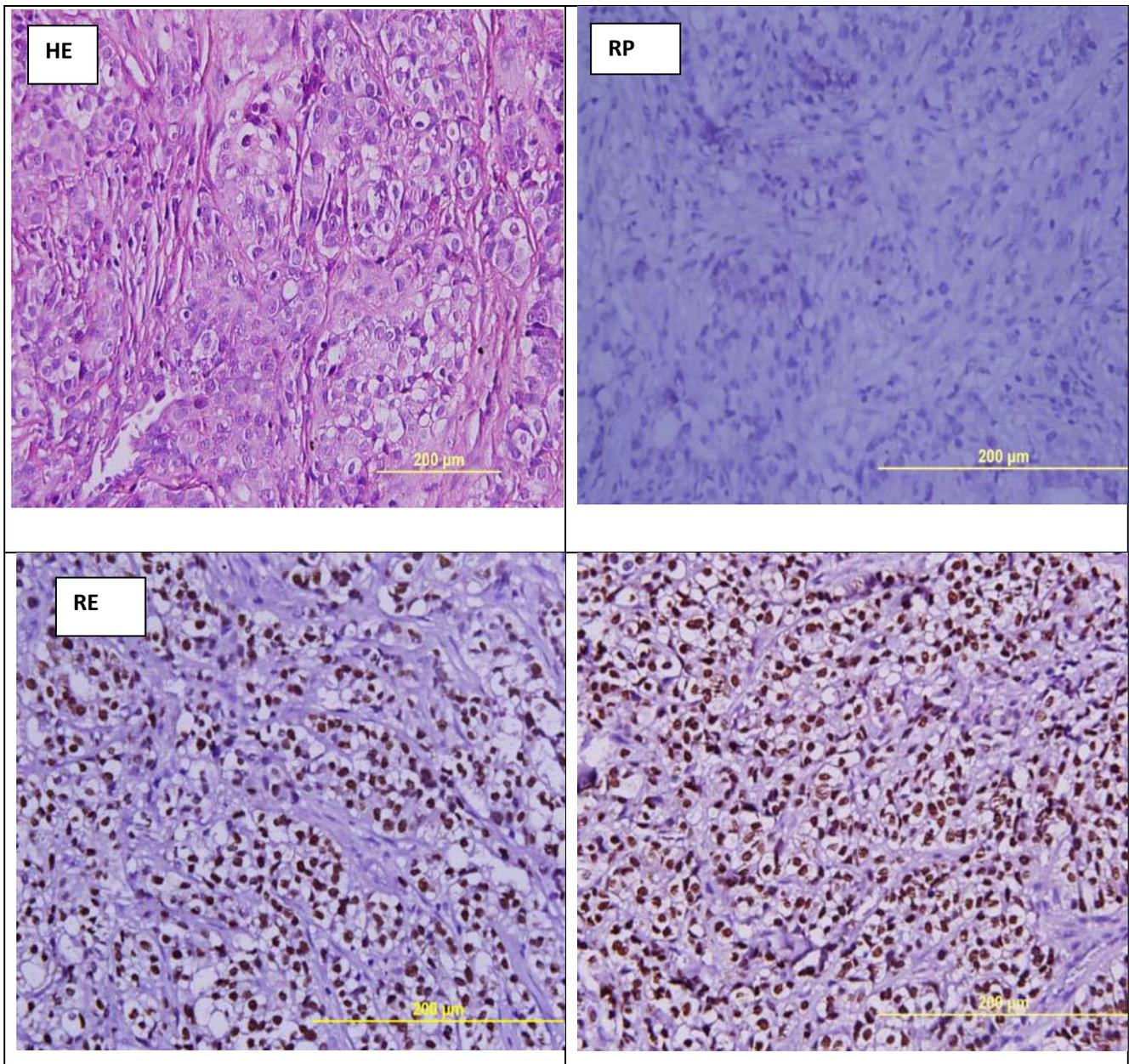


Fig. 1 Note la inmunolocalización nuclear e intensa de RE y RP

La expresión de RH se demostró en el 92,9 % de los tumores con expresión baja de Ki67, mientras que en las lesiones tumorales con expresión alta de Ki67, se observó un por ciento muy inferior (41,9 %). Es necesario destacar que la gran mayoría de los tumores negativos a la expresión de receptores hormonales tuvieron un índice de proliferación alto ($Ki67 \geq 20\%$). La sobreexpresión de la proteína Her2 en las membranas de las células neoplásicas fue reportada en sólo 12 lesiones tumorales (7,1 %) con expresión baja de Ki67 y en 100 tumores

(58,1 %) con expresión alta de Ki67, por lo que se observó una relación estadísticamente significativa entre la sobreexpresión de Her2 y la expresión alta de Ki67.

Se constató que el grado histológico predominante fue el Grado II (moderadamente diferenciado) con 56 pacientes para un 50,0 %, como se aprecia en la tabla 2. En cuanto a los subtipos moleculares de forma individual, se observa que el Triple negativo fue el que presentó tumores de mayor grado histológico (Grado III) con 8.9%. Esto coincide con autores como Maffuz, et al,⁽¹⁸⁾ en México, 2016, quien obtuvo un 54,1 % Grado II. En cuanto a los subtipos moleculares, de forma individual se observa que difiere con Arrechea con Her2 para un 66,6 % con Grado III.⁽¹⁹⁾

En cuanto al subtipo molecular Triple Negativo se encontró una afectación por igual de los Grado II (moderadamente diferenciados) y III (poco diferenciados). Otros autores encuentran un mayor predominio de este subtipo en los poco diferenciados (Grado III), como Arrechea¹⁴ con un Grado III en el 70 %, lo cual coincide con lo que encuentra Medina Bueno,⁽¹⁹⁾ en Perú, 2017.

Tabla 2. Grado de diferenciación histológico del tumor en pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico según escala en grados

Tipo de IHQ	Grado I		Grado II		Grado III		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Luminal A	26	23,2	34	30,4	6	5,4	66	58,9
Luminal B	6	5,4	10	8,9	4	3,6	20	17,9
Her2	0	0,0	2	1,8	4	3,6	6	5,4
Triple negativo	0	0,0	10	8,9	10	8,9	20	17,9
Total	32	28,6	56	50,0	24	21,4	112	100,0

En el grupo de más de 50 años y con receptores de estrógeno positivos (RE+), hubo 66 pacientes (58,9 % del total) y se observaron 22 pacientes de ese grupo de edad (19,6 % del total) y negativos para el receptor de estrógeno (RE-).

No se encontró evidencia estadística suficiente de asociación entre la edad y la expresión tisular del RE ($\chi^2 = 0,730$, un grado de libertad y $p = 0,390$).

En cuanto al tamaño tumoral se observó que, del total de casos del estudio el mayor porcentaje correspondió a los de ≤ 2 cm; un 41,1 % (46) fueron ≤ 2 cm y positivos para RE, mientras que el

25,0 % de los tumores fueron entre 2,1 y 5cm y RE positivo y los más de 5 cm y positivos al RE correspondieron a 10 pacientes.

Se observó una tendencia donde los tumores más pequeños tienden a ser más propensos a ser positivos para RE y hubo evidencia de una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño del tumor y la expresión del receptor de estrógeno ($T= 14,231$, $p= 0,000$), lo cual señala que el tamaño tumoral puede ser un marcador pronósticos como el receptor de estrógeno. Esto coincide con lo encontrado por Hermida, et al.^{(20),(21)}

Se estudió la presencia de metástasis a ganglio. Hubo presencia de metástasis en el 30,4 % (34) del total de pacientes del estudio; un 16,1 % tuvo metástasis y fue RE positivo.

Se encontró suficiente evidencia de asociación significativa entre la metástasis a ganglios linfáticos y la expresión del RE ($\chi^2 = 12,671$, un grado de libertad y $p= 0,000$). Los tumores sin metástasis ganglionar mostraron una mayor probabilidad de ser RE positivos.⁽²²⁾

Según la clasificación del grado nuclear el 50,0 % (56) de los tumores exhibía grado II, donde el 39,3 % (44) de ese grupo era RE positivo, seguido de un 28,6 % (32) de los de grado I, con el 100% de estos tumores mostrando positividad para RE (32); el 21,4 % (24) presentaban grado nuclear III, con un 7,1 % RE positivos.

Hubo evidencia estadística suficiente ($T= 33,273$ y $p = ,000$) una tendencia descendente en la expresión del RE a medida que aumenta el grado nuclear, es decir, los tumores de grado nuclear I mostraron una mayor tendencia a ser RE positivos, mientras que los tumores de grado nuclear III presentaron una mayor proporción de casos RE negativos.

Estos hallazgos son consistentes con la literatura que indica que los tumores bien diferenciados (grado nuclear I) tienden a ser más propensos a expresar receptores hormonales, lo que implica un mejor pronóstico y una mayor probabilidad de respuesta a terapias endocrinas.⁽²¹⁾ Por el contrario, los tumores pobremente diferenciados (grado nuclear III) suelen ser RE negativos y más agresivos.⁽²²⁾

Debe considerarse que el grado nuclear es solo uno de los múltiples factores histopatológicos que influyen en el cáncer de mama,⁽²³⁾ entre los que están el índice mitótico, la formación de túbulos y el estado de Her2; esos factores deben tenerse en cuenta también en la evaluación integral del pronóstico y la planificación del tratamiento. Otro aspecto a tener en cuenta es la reproducibilidad del grado nuclear, que puede variar entre patólogos, aunque se ha demostrado que la diferenciación entre tumores de alto grado (III) y el resto tiene buena reproducibilidad.²⁴

El Ca. Ductal fue el tipo histológico que exhibió un mayor porcentaje, con un 83,9 % (94); el 64,3 % (72) fue Ca. Ductal y RE positivo.

De tipo Ca. Ducto-Lobulillar fueron en total diez casos; de este tipo y positivos fueron seis. De tipo Ca. Lobulillar fueron cuatro casos en total y todos ellos fueron RE positivo; igualmente hubo 4 casos de otro tipo histológico.

Tabla 3. Pacientes según factores pronósticos y expresión tisular del RE

Factores pronósticos		RE				Total	
		Positivo		Negativo			
		No.	%	No.	%	No.	%
Edad	≤ 50	20	17,9	4	3,6	24	21,4
	> 50	66	58,9	22	19,6	88	78,6
Tamaño tumoral	≤ 2cm	46	41,1	12	10,7	56	50,0
	2,1 - 5cm	28	25,0	14	12,5	42	37,5
	Más de 5cm	10	8,9	4	3,6	14	12,5
Metástasis a ganglio	Sí	18	16,1	16	14,3	34	30,4
	No	66	58,9	12	10,7	78	69,6
Grado nuclear	I	32	28,6	0	0,0	32	28,6
	II	44	39,3	12	10,7	56	50,0
	III	8	7,1	16	14,3	24	21,4
Tipo histológico	Ca. Ductal	72	64,3	22	19,6	94	83,9
	Ca. Lobulillar	4	3,6	0	0,0	4	3,6
	Ca. Ducto-Lobulillar	6	5,4	4	3,6	10	8,9
	Otros	2	1,8	2	1,8	4	3,6

Se observa en la tabla 4 que la expresión tisular RP fue positiva en el 60,7 % (68) del total de pacientes del estudio. La mayoría de los pacientes tuvieron un resultado positivo en el RP y eran mayores de 50 años (58; 51.8 %), mientras que solo 10 pacientes (8,9 %) eran menores o iguales a 50 años y tenían un resultado positivo.

Se obtuvo suficiente evidencia, desde el punto de vista estadístico ($\chi^2 = 14,321$, un grado de libertad y $p = 0.000$), para afirmar que existe asociación significativa entre la edad y el resultado del RP. Esto subraya la importancia de considerar la edad como un factor relevante en la interpretación de los resultados del marcador patológico; los pacientes mayores de 50 años tienen una mayor probabilidad de tener un resultado positivo en el RE, lo que podría indicar una mayor prevalencia de enfermedad en esta población.⁽²⁵⁾

Además, se evaluó el tamaño tumoral (≤ 2 cm, 2,1-5cm, más de 5cm) y la expresión tisular del RP. Se obtuvo un 30,4 % (34) que eran tumores menores o iguales a 2 cm y con resultado positivo para RP, en comparación con solo un 7,1 % (8) de los tumores mayores de 5 cm; esto sugiere una tendencia decreciente en la probabilidad de obtener un resultado positivo para RP a medida que aumenta el tamaño tumoral.

Se evidenció una asociación altamente significativa entre el tamaño tumoral y la expresión tisular de RP ($T= 12,345$, $p = 0,002$). Un estudio encontró que la expresión de la proteína FEAT es significativamente mayor en los tejidos del cáncer de mama con tumores de mayor tamaño (>2 cm) en comparación con aquellos con tamaños más pequeños (≤ 2 cm), lo que indica una posible relación entre el tamaño del tumor y el estado de la RP.⁽²⁶⁾

Al analizar la presencia de metástasis a ganglio con la expresión tisular de RP se obtuvo que un 43,8% de los pacientes sin metástasis a ganglio (43) presentaron un resultado positivo para RP, en comparación con solo un 17,0 % de los pacientes (19) con metástasis a ganglio.

Se obtuvo evidencia suficiente de asociación significativa entre la presencia de metástasis a ganglio y la expresión tisular de RP ($\chi^2= 6,234$, $p= 0,013$); los pacientes sin metástasis a ganglio tienen una probabilidad considerablemente mayor de presentar un resultado positivo para RP en comparación con aquellos con metástasis a ganglio. Este resultado fue similar a lo que encuentran Zaborowski, et al y Min, et al,^{(27),(28)} que destacan la relación entre el estado ganglionar y la probabilidad de que el estado receptor sea positivo, especialmente en el contexto de las respuestas al tratamiento y los factores pronósticos

Se investigó entre el grado nuclear y la expresión tisular de RP en los pacientes. Hubo un 22,3 % (25) de los pacientes con grado nuclear I y positivo a la RP, en comparación con solo un 3,6 % de los pacientes con grado nuclear III (4) y positivo a la RP, lo cual sugiere la existencia de una tendencia decreciente en la probabilidad de obtener un resultado positivo para RP a medida que aumenta el grado nuclear.

Existió evidencia suficiente de asociación altamente significativa entre el grado nuclear y la expresión tisular de RP ($T= 10,234$, $p = 0,006$). Un estudio en el que participaron 146 muestras de mama encuentra una relación significativa entre el grado nuclear y la expresión de la RP ($p<0,0001$), lo que sugiere que el grado nuclear puede predecir el estado de la RP en el carcinoma de mama. Un estudio en el que participaron 146 muestras de mama encuentra una

relación significativa entre el grado nuclear y la expresión de la RP ($p < 0,0001$), lo que sugiere que el grado nuclear puede predecir el estado de la RP en el carcinoma de mama.⁽²⁹⁾

En lo que se refiere al tipo histológico del cáncer (Ca. Ductal, Ca. Lobulillar, Ca. Ducto-Lobulillar, Otros) y la expresión tisular de RP se aprecia que hubo 51,8 % de los pacientes con Ca. Ductal y que eran positivo para RP (58), en comparación con solo un 3,6 % de los pacientes con Ca. Lobulillar y Ca. Ducto-Lobulillar (4), respectivamente. Finalmente, un 1,8 % (2) presentó otro tipo histológico y era positivo para RP.

Existió evidencia suficiente de asociación altamente significativa entre el tipo histológico del cáncer y el resultado del examen patológico ($\chi^2 = 17,345$, $p = 0,001$). Un estudio poblacional indicó que el subtipo histológico influye en las decisiones de tratamiento quirúrgico, y que los pacientes con carcinoma lobular reciben un tratamiento menos agresivo en comparación con los pacientes con carcinoma ductal.⁽³⁰⁾

Lo obtenido anteriormente reafirma la importancia de considerar la edad, el tamaño tumoral, la metástasis a ganglios, el grado nuclear y el tipo histológico como un factor relevante en la interpretación de los resultados de expresión tisular del RP y sugieren la necesidad de investigaciones adicionales para elucidar los mecanismos subyacentes de esta asociación.

Tabla 4. Pacientes según factores pronósticos y expresión tisular del RP

Factores pronósticos		RP				Total	
		Positivo (n= 68; 60,7%)		Negativo (n= 44; 39,3%)			
		No.	%	No.	%	No.	%
Edad	≤ 50	10	8,9	14	12,5	24	21,4
	> 50	58	51,8	30	26,8	88	78,6
Tamaño tumoral	≤ 2cm	34	30,4	22	19,6	56	50,0
	2,1- 5cm	26	23,2	16	14,3	42	37,5
	Más de 5cm	8	7,1	6	5,4	14	12,5
Metástasis a ganglio	Sí	19	17,0	15	13,4	34	30,4
	No	49	43,8	29	25,9	78	69,6
Grado nuclear	I	25	22,3	7	6,3	32	28,6
	II	39	34,8	17	15,2	56	50,0
	III	4	3,6	20	17,9	24	21,4
Tipo histológico	Ca. Ductal	58	51,8	36	32,1	94	83,9
	Ca. Lobulillar	4	3,6	0	0,0	4	3,6
	Ca. Ducto-Lobulillar	4	3,6	6	5,4	10	8,9
	Otros	2	1,8	2	1,8	4	3,6

Se presentan, en la tabla 5, los pacientes según factores pronósticos y la expresión del Ki67. Se aprecia que, de total de pacientes, con Ki67 $\geq 20\%$ estuvo casi el 70,0 % (76).

Comprendieron el 53,6 % los pacientes mayores de 50 años y con un índice Ki67 $\geq 20\%$, en tanto el 25,0 % fue el porcentaje de pacientes mayores de 50 años y con un índice Ki67 $< 20\%$. Existió evidencia estadística suficiente de asociación altamente significativa entre la edad y el índice Ki67 ($\chi^2= 18,234$, $p= 0,000$), donde los pacientes mayores de 50 años tienen una probabilidad considerablemente mayor de presentar un índice Ki67 $\geq 20\%$ en comparación con aquellos menores o iguales a 50 años; sin embargo estos resultados no coinciden con otros estudios, como los de Sriwidyanin et al,⁽³¹⁾ y Trifanescu et al.⁽³⁰⁾

Estos últimos autores refieren que si bien el Ki67 es un factor pronóstico fuerte, la relación con la edad no es estadísticamente significativa.⁽³²⁾

En relación al tipo histológico, con Ca.Ductal y expresión baja de Ki67 hubo un 25,9 % de pacientes (29); le siguió el Ca.Ducto-Lobulillar y expresión baja de Ki67, con cinco casos. En tumores con expresión alta de Ki67 y Ca.Ductal se observó un 58,0 % (65), sin embargo el tipo ducto-lobulillar, aunque también se observó en segundo lugar con orden de frecuencia, solo hubo cinco casos.

Tabla 5. Pacientes según factores pronósticos y expresión tisular del Ki67

Factores pronósticos		Ki67				Total	
		<20% (n= 36; 30,4%)		$\geq 20\%$ (n= 76; 69,6%)			
		No.	%	No.	%	No.	%
Edad	≤ 50	8	7,1	16	14,3	24	21,4
	> 50	28	25,0	60	53,6	88	78,6
Tamaño tumoral	$\leq 2\text{cm}$	13	11,6	43	38,4	56	50,0
	2,1- 5cm	18	16,1	24	21,4	42	37,5
	Más de 5cm	5	4,5	9	8,0	14	12,5
Tipo histológico	Ca. Ductal	29	25,9	65	58,0	94	83,9
	Ca. Lobulillar	1	0,9	3	2,7	4	3,6
	Ca. Ducto-Lobulillar	5	4,5	5	4,5	10	8,9
	Otros	1	0,9	3	2,7	4	3,6

Estos resultados coinciden con lo obtenido por Curigliano et al,⁽³³⁾ quienes obtienen que el carcinoma ductal es el tipo histológico que se reporta con mayor frecuencia, lo cual se puede explicar por la elevada incidencia de este tipo histológico (aproximadamente el 80,0 %) dentro

del total de carcinomas mamarios diagnosticados cada año, sin embargo, debe destacarse que este predominio fue aún mayor en las lesiones con expresión elevada de Ki67.

Por otra parte, se ha postulado que existe una relación directamente proporcional entre la expresión de Ki67 y el tamaño tumoral con presencia de valores más altos del índice de proliferación en los tumores de mayor tamaño.⁽³³⁾

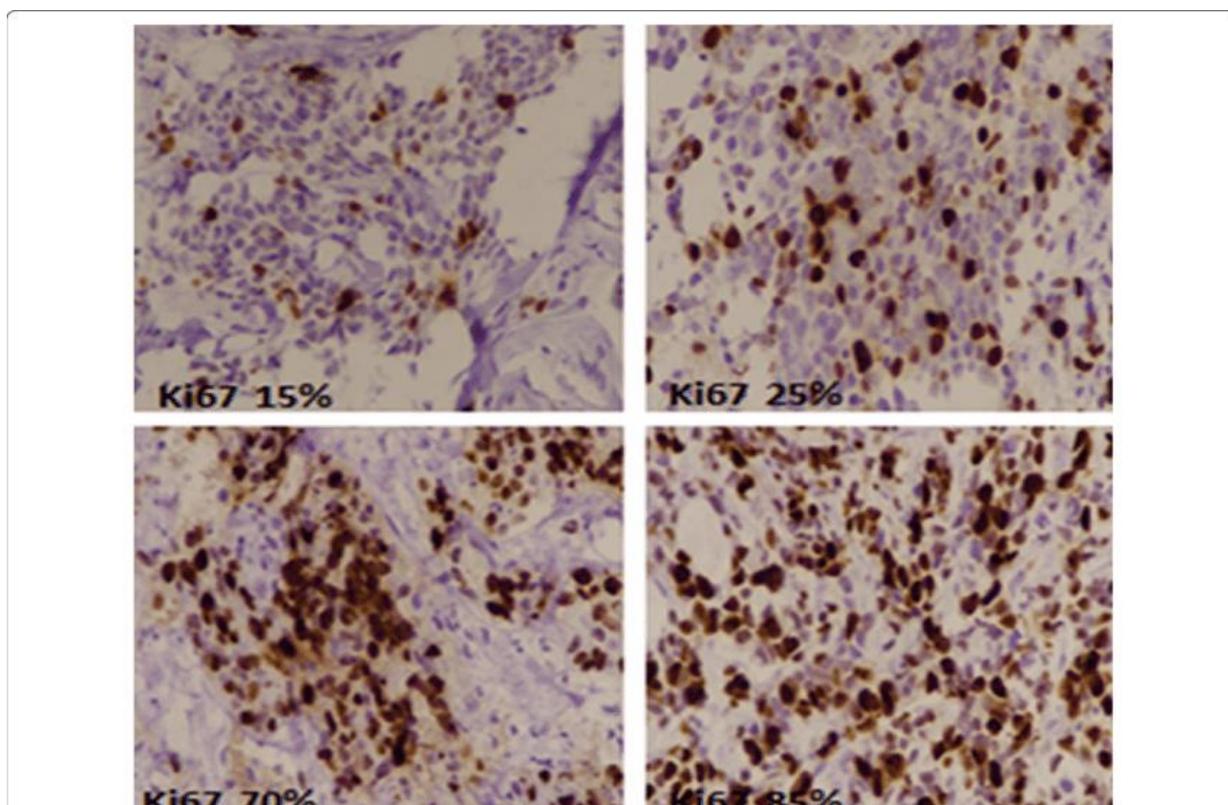


Fig. 2 Se puede observar los diferentes tipos de inmunotinción para Ki67 teniendo en cuenta la expresión nuclear y porcentaje de apreciación

Conclusiones

La inmunohistoquímica es un método necesario para el diagnóstico y categorización de los diferentes subtipos histopatológicos en el cáncer de mama. En este estudio se evidenció una gran variabilidad y heterogeneidad en los diferentes tumores lo que les otorga un pronóstico y enfoque terapéutico diferente. Su frecuencia se incluye dentro del rango reportado internacionalmente. El cáncer de mama se presentó con mayor frecuencia después de los 40 años, donde la mama derecha fue la más afectada y una mayor proporción en los tumores ≤ 2 cm. El Carcinoma Ductal fue el más frecuente según la histopatología, seguido del Ducto-

Lobulillar y en menor frecuencia el Lobulillar. La mitad de los tumores fueron Grado Histológico II. La expresión de RH se demostró en la mayoría de los tumores con expresión baja de Ki67, mientras que los tumores negativos a estos receptores tuvieron un índice de proliferación alto ($Ki67 \geq 20\%$). La sobreexpresión de la proteína Her2 fue reportada en pocas lesiones tumorales.

Referencias bibliográficas

- 1-OMS. Cáncer [Internet]. Suiza; 2018. [Internet] [citado 12Ago 2024]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 2-Friebel-Klingner T, Guevara Alvarez G, Lappen H, Pace LE, Huang KY, Fernández ME, et al. State of the Science of Scale-Up of Cancer Prevention and Early Detection Interventions in Low- and Middle-Income Countries: A Scoping Review. JCO Global Oncology. 2024 [citado 12 Ago 2024];10:e2300238. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/go.23.00238>
3. Regitasari ES, Oktiuningrum M, Vallen N. Pengaruh Pendidikan Kesehatan Terhadap Tingkat Pengetahuan Remaja Tentang Sadari Sebagai Deteksi Dini Kanker Payudara Pada Remaja. 2023 [citado 12 Ago 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.57213/jrikuf.v2i1.89>
- 4-WHO. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory - GLOBOCAN France; 2019. [Internet] [citado 12 Ago 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
- 5-Organización Panamericana de la Salud (OPS). Perfil del cáncer en América Latina y el Caribe. Washington D.C.: OPS; 2019. [Internet] [citado 12 Ago 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52044>
- 6-Madariaga B, Mondschein S, Torres S. Breast Cancer Trends in Chile: Incidence and Mortality Rates (2007-2018). medRxiv. 2022 [citado 12 Ago 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2022.11.04.22281953>
- 7-Colmenares JV, García CC, Velásquez A, Villarroel del Pino LA, Rodríguez AG, Rodríguez W, Vargas DT, Angulo Herrera DJ. Is using the Gail model to calculate the risk of breast cancer in the Venezuelan population justified? Ecancermedicalscience. 2023;17. Disponible en: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2023.1590>
- 8-Lizárraga Pareja MF, Lizárraga Aguirre CM. Carga de enfermedad por cáncer en mujeres en el Perú, en el período de 1990 al 2019: análisis de los datos del Global Burden of Disease Study

[tesis]. Lima: Universidad científica; 2023. [Internet] [citado 12 Ago 2024] Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12805/2909>

9-Orellana Beltrán JA, Valladares Martínez OM. Caracterización clínica epidemiológica del cáncer de mama en mujeres mayores de 20 años en El Salvador. Alerta. 2021;4(3). Disponible en: <https://doi.org/10.5377/alerta.v4i3.10952>

10-Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario estadístico [Internet]. La Habana: MINSAP; 2017. [Internet] [citado 12 Ago 2023]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>

11-de la Cruz Castillo Natalia Altagracia, Lambert Hernán Oliu, Ramírez José Manuel Ricardo, Romero García Lázaro Ibrahim, Nazario Dolz Ana María. Análisis de la mortalidad por cáncer de mama, tendencias y pronóstico en Santiago de Cuba. Rev Cubana Cir [Internet]. 2019 Dic [citado 12 Ago 2024];58(4):e828. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932019000400004&lng=es

12-Estadísticas. Anuario estadístico [Internet]. La Habana: MINSAP; 2018. [Internet] [citado 12 Ago 2023]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018ed-2019-compressed.pdf>

13-Urbina C, Isaías M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de cáncer de mama en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo [tesis]. Bogotá: Pontificia Universidad Católica de Ecuador. Unidad de Mastología; 2015. [Internet] [citado 8 Ago 2024]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/xmlui/handle/22000/8577>

14-Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, et al. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. Anales Sist San Navarra [revista en Internet]. 2011 [citado 8 Ago 2024];34(2):[aprox. 15 p]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000200008

15-Orellana Beltrán JA, Valladares Martínez OM. Perfil clínico epidemiológico de las pacientes con cáncer de mama del Instituto del Cáncer de El Salvador, de agosto a diciembre 2019 [tesis] El Salvador: Universidad de El Salvador; 2019. [Internet] [citado 8 Ago 2024]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14492/20509>

- 16-Ramos Gvette PL, Ramos Escalante MA. Resultados de manejo adyuvante en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo. Rev Colombiana Hematol Oncol [Internet]. 2022 [citado 12 Ago 2024];8(3):Supl Resúmenes de Congreso/Oncología. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/455>
- 17-López-Loyo ES, López-Jelenkovic D. Subtipos moleculares de cáncer de mama basados en estudios de inmunofenotipo. Gaceta Médica de Caracas [Internet]. 2023 [citado 10 Ago 2024];131(1). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gmc/article/view/25808/144814491809
- 18-Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, Ruvalcaba-Limón E, Domínguez-Reyes CA, Tenorio-Torres JA, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2016 agosto [citado 5 Jul 2024];84(8):498-506. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2016/gom168e.pdf>
- 19-Medina Bueno GA. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Rev. Perú Med Exp Salud Pública [Internet]. 2017 Jul-Set [citado 5 Jul 2024];34(3):472-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000300014
- 20-Hermida Lazcano I, Sánchez Tejero E, Nerín Sánchez C, Cordero Bernabé R, Mora Escudero I, Pinar Sánchez J. Marcadores Tumorales. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2016 Feb [citado 5 Jul 2024];9(1):31-42. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100006&lng=es
- 21-PDQ sobre el tratamiento para adultos. PDQ Tratamiento del cáncer de seno (mama). Bethesda, MD: National Cancer Institute. [Internet] [actualizado 13 Dic 2024; acceso: 7 Ene 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq>
- 22-Healy M. Cómo comprender su informe de patología: Cáncer de seno. Oncolink. [Internet] [actualizado 23 May 2024; acceso: 12 Ago 2024]. Disponible en: <https://es.oncolink.org/tipos-de-cancer/cancer-del-seno/investigacion-y-diagnosis/como-comprender-su-informe-de-patologia-cancer-de-seno>
- 23-Cómo entender su informe de patología: cáncer de seno. American Cancer Society [Internet] [actualizado 13 Ago 2020; acceso: 12 Ago 2024]. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/diagnostico-y-etapa-del-cancer/pruebas/como-comprender-su-informe-de-patologia/patologia-del-seno/patologia-del-seno.html>

24-Sundblad A, Alonso E, Casas J, Diaz L, Diaz MC, de Elizalde S. Reproducibilidad del grado nuclear en el cáncer de mama: una experiencia multicéntrica. Medicina (B. Aires) [Internet]. 1996 [citado 12 Ago 2024];56(1):35-40. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-163381>

25-Woo JH, Ham A, Lee S, Lee DW, Hong S, Lee H, et al. The prognostic impact of age at diagnosis of metastatic breast cancer according to estrogen receptor status: a single-center, retrospective study. Cancer Research [Internet]. 2024 [citado 12 Oct 2024];84(Supp9):4-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs23-po4-06-05>

26-Wang S, Ye M, Jin Z, Ni S, Wei Q. FEAT expression correlates with tumor size, PR status, HER2 expression, Ki67 index, and molecular subtype and predicts recurrence in breast cancer. Neoplasia. 2017;64(1):123-130. Disponible en: https://doi.org/10.4149/NEO_2017_11

27-Zaborowski A, Doogan K, Clifford S, Dowling G, Kazi F, Delaney K, et al. Nodal positivity in patients with clinically and radiologically node-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: multicentre collaborative study. British Journal of Surgery. 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bjs/znad401>

28-Min Y, Liu X, Hu D, Chen H, Chen J, Xiang K, et al. Risk Factors, Prognostic Factors, and Nomogram for Distant Metastasis in Breast Cancer Patients Without Lymph Node Metastasis. Frontiers in Endocrinology. 2021;12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.771226>

29-Aguiar FN, Mendes H, Bacchi CE, Carvalho FM. Comparison of nuclear grade and immunohistochemical features in situ and invasive components of ductal carcinoma of breast. Rev Brasileira Ginecol Obstetr. 2013;35(3):97-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032013000300002>

30-Rothschild H, Clelland E, Abel MK, Chien AJ, Shui AM, Esserman LJ, et al. The impact of histologic subtype on primary site surgery in the management of metastatic lobular versus ductal breast cancer: a population based study from the National Cancer Database (NCDB). Breast Cancer Research and Treatment. 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07125-5>

31-Sriwidayani NP, Sri GA, Dewi M. Association between Ki67 Index and Clinicopathological Parameters in Breast Cancer Patients in Bali. JBN. 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.24843/jbn.2024.v08.i01.p03>

32-Trifanescu O, Bilteanu L, Ilie SM, Bran DM, Safta I, Gales L, Anghel R. Are we using the right cut-offs to obtain maximum information from Ki-67 in patients with early breast cancer? Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):e12567. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e12567

33-Curigliano C, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Annals Oncol [Internet]. 2017 [citado 12 Ago 2024];28(8):1700-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419321817>

Conflicto de interés

Los autores refieren no tener conflicto de interés

Contribución de los autores

Vivian Pozo Rodríguez: participó en la concepción de la investigación, búsqueda, revisión y análisis de la información, redacción del borrador del manuscrito y revisión final del manuscrito.

Niovis Méndez Silva: participó en la búsqueda, y revisión de la información, redacción del borrador del manuscrito.

Silvia María Pozo Abreu: participó en la concepción de la investigación, búsqueda y revisión final del manuscrito.