



Expresión de marcadores inmunohistoquímicos en patología quirúrgica del cáncer de mama en el norte de México

Characterization of immunohistochemical markers in surgical pathology of breast cancer in the north of Mexico.

Adriana Edith Pastén-Zapata,¹ Roberto González-Habib,² Jorge Alberto Hernández-Salazar,³ Perla Cecilia Gómez-Torres¹

Resumen

OBJETIVO: Describir la expresión de marcadores inmunohistoquímicos en las piezas quirúrgicas de cáncer de mama de un grupo de mujeres atendidas en un hospital del norte de México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo y transversal que analiza los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama e intervenidas quirúrgicamente, con estudio inmunohistoquímico en un hospital privado de Monterrey (2013-2018). Criterios de inclusión: mujeres de cualquier edad, con diagnóstico de cáncer de mama, operadas en el hospital donde se practicó la prueba de inmunohistoquímica. Criterios de exclusión: historia clínica y estudio inmunohistoquímico incompletos. Variables de estudio: edad, lateralidad, tipo y grado histológico, subtipo molecular, estadio clínico, embarazos e índice de masa corporal. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó χ^2 , coeficiente de Rho de Spearman para correlacionar variables cuantitativas y para predicción y comportamiento de variables cualitativas politómicas logística multinomial.

RESULTADOS: Se analizaron 136 expedientes; la edad promedio al diagnóstico de cáncer de mama fue 54 años (± 25 y 87); en 12 pacientes el diagnóstico se estableció antes de los 40 años. El tipo histológico más prevalente fue el adenocarcinoma ductal infiltrante (94.9%), el subtipo molecular más frecuente fue el luminal A (66.9%). Los subtipos moleculares se correlacionaron con el estadio IA, excepto HER-2 que lo hizo con el IIA.

CONCLUSIÓN: El tumor luminal tipo A fue el más frecuente y de mejor pronóstico y el luminal B tuvo una supervivencia intermedia. Un alto porcentaje de las pacientes tuvo positividad para receptores de estrógeno y de progesterona y menor para HER2/neu.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama; inhibidores de aromataza; índice de masa corporal; carcinoma, ductal, mama; neoplasias mamarias; estrógenos; hospital, privado.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the expression of immunohistochemical markers in breast cancer surgical pieces in women in a hospital in the north of Mexico.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive and cross-sectional study; we inspect clinical records of women diagnosed with breast cancer who underwent surgery and immunohistochemical study at a private hospital in Monterrey, from 2013 to 2018. Inclusion criteria: Women of any age; with a diagnosis of breast cancer; surgically operated at the private hospital; with complete immunohistochemical markers. Exclusion criteria: men with breast cancer; incomplete immunohistochemical study; incomplete clinical history. The variables studied we included age, laterality, histological type, molecular subtype, histological grade, clinical stage, number of gestations and body mass index. In the statistical analysis, for the qualitative variables the χ^2 test was used, to correlate quantitative variables the Spearman's Rho coefficient test was used and to see prediction and behavior of qualitative polytomous variables, multinomial logistic regression was performed.

¹ Ginecoobstetra.

² Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia, Departamento de Educación e Investigación.

³ Anatomopatólogo. Christus Muguerza-Hospital Conchita, Monterrey, NL.

Recibido: marzo 2019

Aceptado: agosto 2019

Correspondencia

Adriana Edith Pastén Zapata
dra.adrianapasten@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Pastén-Zapata AE, González-Habib R, Hernández-Salazar JA, Gómez-Torres PC. Expresión de marcadores inmunohistoquímicos en patología quirúrgica del cáncer de mama en el norte de México. Ginecol Obstet Mex. 2019 noviembre;87(11):734-739. <https://doi.org/10.24245/gom.v87i11.3013>



RESULTS: 136 files were analyzed; the average age at diagnosis of breast cancer was 54 years (± 25 and 87); In 12 patients the diagnosis was established before the age of 40. The most prevalent histological type was infiltrating ductal adenocarcinoma (94.9%), the most frequent molecular subtype was luminal A (66.9%). The molecular subtypes were correlated with stage IA, except HER-2 which did so with IIA.

CONCLUSION: The luminal tumor type A was the most frequent and with the best prognosis and luminal B had an intermediate survival. A high percentage of patients were positive for estrogen and progesterone receptors and lower for HER2/neu.

KEYWORDS: Breast cancer; Aromatase inhibitors; Body Mass Index; Carcinoma, Ductal, Breast; Breast neoplasms; Estrogens; Hospital, Private.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública prácticamente en todos los países. Ocupa el quinto lugar en mortalidad por cáncer en general, y es la neoplasia más frecuente en mujeres: 1 de cada 8 recibirá el diagnóstico en algún momento de su vida.¹ Cada año se registran en el mundo 522,000 muertes asociadas.² Si bien la mayor parte de los colegios recomienda iniciar el tamizaje a los 40 años,³ las causas del diagnóstico tardío son: falta de información, difícil acceso a los servicios de salud, el estigma y la discriminación.⁴

El tratamiento definitivo depende de la estadificación previa al procedimiento quirúrgico (TNM clínico) y del reporte histopatológico (TNM patológico). La estadificación se fundamenta en el tamaño de la lesión (T), afectación a los ganglios (N) y metástasis (M). Con base en la clasificación clínica se determina la etapa clínica en que debe valorarse el tratamiento.⁵

El tipo histológico se determina conforme a la clasificación de la OMS, basada en las características citológicas. El tipo histológico más frecuente, descrito en el cáncer de mama invasor, es el adenocarcinoma ductal infiltrante, que representa 60-75% de los casos; el segundo

es el carcinoma lobulillar infiltrante (6-47%). El carcinoma medular representa 2-5% de los casos; el mucinoso menos de 5% y los tipos papilar y tubular constituyen 1% cada uno. Los 3 últimos se consideran de buen pronóstico. El grado histológico se asigna de acuerdo con la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson, que es una estimación pronóstica que valora la formación de túbulos (I), el grado nuclear (II) y la cantidad de mitosis (III), este último es el de peor pronóstico.⁶

La inmunohistoquímica permite identificar cuatro subtipos moleculares, dependiendo de la existencia, o no, de receptores de estrógeno, progesterona y expresión de HER2/neu. Los receptores de estrógeno se consideran positivos (RE+) cuando existe más de 1% de expresión nuclear; al encontrarse positivo significa que el tipo de cáncer reaccionará adecuadamente al tratamiento hormonal con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa. Este tipo de tumores tiene buen pronóstico cuando se asocia con tumores de grado nuclear bajo. Encontrar receptores de progesterona positivos (RP+) significa que el crecimiento tumoral depende de la progesterona. Por último, el HER2/neu es una proteína transmembrana de la familia de receptores de crecimiento epitelial que favorece el desarrollo celular. Desde el punto de vista histológico este

suele encontrarse en tumoraciones de alto grado nuclear poco diferenciadas, con reacción al trastuzumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor HER2.⁷ Dependiendo del resultado, el tipo de cáncer puede dividirse en subtipos moleculares, con repercusión en el pronóstico y respuesta al tratamiento.⁸

Por lo que se refiere al pronóstico, se ha observado que el tumor luminal tipo A es el de mejor pronóstico (se encontró en 42.4% de los casos). El luminal B tiene una supervivencia intermedia (se registra en 20.3% de los casos), y los subtipos HER2 y basal son los de peor pronóstico (se encuentran en 9 y 28.2% de todos los casos de cáncer de mama, respectivamente).⁹

Está descrito que para el cáncer con receptores de estrógeno positivos el tamoxifeno, en pacientes premenopáusicas, administrado durante cinco años, disminuye 40% el riesgo de recurrencia y 34% la mortalidad. El tamoxifeno se asocia con efectos tromboembólicos, hiperplasia y carcinoma de endometrio, además de síntomas vasomotores. Por eso está la opción del raloxifeno, que cuenta con menor índice de efectos secundarios y reducción del riesgo de cáncer de mama invasor de 38 vs 49% con tamoxifeno. En pacientes posmenopáusicas el tratamiento hormonal es con inhibidores de la aromatasa.¹⁰

En un estudio llevado a cabo en la Ciudad de México se estudiaron 324 piezas quirúrgicas en las que se encontraron receptores de estrógeno positivos en 64.98%; RP+ en 59.95% y HER2/neu positivo en 1.22%; esto representaría un tipo de cáncer de mama, en nuestro país, de "buen pronóstico".¹¹ Puesto que se carece de un estudio en la población del norte de México, el objetivo de este estudio fue: describir la expresión de marcadores inmunohistoquímicos en las piezas quirúrgicas de cáncer de mama de un grupo de mujeres atendidas en un hospital de esa región del país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal que analiza los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama e intervenidas quirúrgicamente, con estudio inmunohistoquímico en un hospital privado de Monterrey (2013-2018). Criterios de inclusión: mujeres de cualquier edad, con diagnóstico de cáncer de mama, operadas en un hospital privado del norte del país donde se efectuó el estudio de inmunohistoquímica. Criterios de exclusión: estudio inmunohistoquímico o historia clínica incompletos. Variables de estudio: edad, lateralidad, tipo histológico, subtipo molecular, grado histológico, estadio clínico, embarazos e índice de masa corporal.

El tamaño de muestra se calculó en una población infinita; la prevalencia esperada fue de 42.4% del subtipo molecular luminal A en los últimos 4 años, e intervalo de confianza de 95%, significación bilateral de 0.02, potencia de 99% y valor Z de 2.33, con requerimiento mínimo de 133 sujetos de estudio. Se efectuó un muestreo probabilístico aleatorio simple. Para determinar el estado inmunohistoquímico (receptores de estrógeno, receptores de progesterona y HER2/neu) y el grado de proliferación celular, etapa clínica, lateralidad y características demográficas de la población muestra, con la que se conformó una base de datos en Excel 2015. Los datos obtenidos se ingresaron al programa SPSS, versión 24 (SPSS, Inc. Armon, NY, USA) en donde se llevó a cabo el análisis estadístico correspondiente. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 . Para correlacionar las variables cuantitativas se utilizó la prueba de coeficiente de correlación de Spearman, con regresión logística multinominal para la predicción y comportamiento de las variables cualitativas politómicas comparadas con otras.



RESULTADOS

Se analizaron 136 expedientes; la edad promedio al diagnóstico de cáncer de mama fue 54 años (límites de 25 y 87); en 12 pacientes el diagnóstico se estableció antes de los 40 años. El IMC promedio fue de 27.4 (sobrepeso). El 33% de las pacientes tenía IMC entre 18 y 25 (peso normal), 26.6% IMC de 30 o más (obesidad) y 40.4% se encontró con IMC entre 25 y 30 (sobrepeso).

En cuanto a la lateralidad, 50% (n = 68) de los casos de cáncer de mama se detectó en la mama derecha y 50% (n = 68) en la mama izquierda. El promedio del tamaño de la tumoración al momento de la cirugía fue de 1.8 cm.

El 94.9% (n = 129) correspondió a adenocarcinoma ductal infiltrante, 2.9% (n = 4) a carcinoma mucinoso infiltrante y 2.2% (n = 3) a carcinoma lobulillar infiltrante.

Para determinar la positividad a los receptores de estrógeno, progesterona y HER2/neu se practicaron pruebas de inmunohistoquímica a las piezas patológicas. Se encontró que 79.4% (n = 108) tenía positividad para receptores de estrógeno, 77.2% (n = 105) para receptores de progesterona y 22.1% (n = 30) para HER2/neu.

Los casos de cáncer de mama se clasificaron en subtipos moleculares, dependiendo del perfil inmunohistoquímico. El luminal A fue el más frecuente (66.9%; n = 91) de los casos de cáncer de mama. El luminal B se encontró en 14.7% (n = 20), el basal en 12.5% (n = 17) y el HER-2 en 5.9% (n = 8).

Del total de pacientes tratadas con mastectomía radical modificada y estudio de ganglios axilares, 23.5% tenía al menos, un ganglio afectado.

La estadificación se determinó con base en el estudio histopatológico tomando en cuenta: ta-

maño tumoral, afectación ganglionar y sitios de metástasis a distancia. Se encontró que 59.6% (n = 81) correspondió a una etapa clínica IA, 21.3% (n = 29) a IIA, 7.4% (n = 10) a IIIA, 6.6% (n = 9) a IIB, 3.7% (n = 5) a estadio IV y 1.4% (n = 2) al IIIC; es decir, 87.5% correspondieron a etapas clínicas tempranas. De estos, 3.7% (n = 5) de los casos tuvo metástasis a distancia con afectación principalmente al hueso, hígado, pulmón y cerebro.

En el análisis de asociación mediante χ^2 entre el tipo histológico y la etapa clínica el primero no tuvo correlación estadísticamente significativa con el estadio clínico. **Cuadro 1**

En el análisis de asociación mediante χ^2 entre el subtipo molecular y el tipo histológico este último no tuvo correlación estadísticamente significativa con el subtipo molecular. **Cuadro 2**

En el análisis de asociación con χ^2 entre el subtipo molecular y el estadio clínico se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el subtipo molecular luminal A con estadios IA, el luminal B con estadios IA, el HER-2 con el estadio IIA y el basal con estadios IA (p = 0.027). **Cuadro 3**

En el análisis de regresión logística multimodal para el subtipo molecular y grado histológico se encontró que el subtipo molecular luminal A se relacionó con el grado histológico 2 (OR= 4.98; IC95%: 1.68-14.78; p < 0.01); mientras que para los demás subtipos moleculares no se obtuvieron resultados significativamente estadísticos suficientes para inferir el grado histológico, según su subtipo molecular.

DISCUSIÓN

La edad media a la que se estableció el diagnóstico de cáncer de mama en este estudio fue de 54 años, que corresponde con la descrita por

Cuadro 1. Correlación entre el tipo histológico y el estadio clínico

Tipo histológico	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIC	IV	p
Adenocarcinoma ductal infiltrante	77 (59.7%)	26 (20.2%)	9 (7%)	10 (7.8%)	2 (1.6%)	5 (3.9%)	0.897
Carcinoma lobulillar infiltrante	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.897
Carcinoma mucinoso infiltrante	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.897

Cuadro 2. Correlación entre el subtipo molecular y el tipo histológico

Subtipo molecular	Adenocarcinoma ductal infiltrante	Carcinoma lobulillar infiltrante	Carcinoma mucinoso infiltrante	p
Luminal A	85 (93.4%)	2 (2.2%)	4 (4.4%)	0.76
Luminal B	19 (79.17%)	1 (4.16%)	4 (16.67%)	0.76
Basal	17 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0.76
HER-2	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0.76

Cuadro 3. Correlación entre el subtipo molecular y el estadio clínico

Subtipo molecular	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIC	IV	p
Luminal A	59 (64.8%)	18 (19.8%)	7 (7.7%)	5 (5.5%)	0 (0%)	2 (2.2%)	0.027
Luminal B	10 (50%)	3 (15%)	1 (5%)	3 (15%)	2 (10%)	1 (5%)	0.027
Basal	10 (58.8%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0.027
HER-2	2 (25%)	5 (62.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)	0.027

Salinas y su grupo para población mexicana, de 55.7 años.¹² Valga insistir que de éstos, 8.8% fueron diagnósticos previos a los 40 años; es decir, a una edad en la que aún no está indicado el inicio del tamizaje.³

El principal tipo histológico de cáncer de mama encontrado fue el adenocarcinoma ductal infiltrante (94.9%) que es mucho mayor al descrito en la bibliografía estadounidense, como lo reportan Berek y colaboradores de 60-75%. En segundo lugar, con 2.9% el carcinoma mucinoso infiltrante con un porcentaje parecido, descrito en la bibliografía y, por último, el carcinoma lobulillar infiltrante con 2.2%, que representa un porcentaje menor al esperado.⁶

Al momento de la intervención quirúrgica la mayoría de las mujeres (80.8%) se encontraba en estadios clínicos tempranos, al igual que en los estudios efectuados en población sudamericana por Malvasio y sus coautores, aunque en menor cantidad (65.5%).¹³ El 59.6% estaba en una etapa clínica IA, pretratamiento, con una tumoración promedio de 1.8 cm. Sólo 23.5% tuvo afectación ganglionar.

Si bien era de esperarse que los subtipos moleculares más agresivos fueran diagnósticos en un estadio más avanzado, como sucedió en este estudio, se encontró que todos los subtipos moleculares se correlacionaban con el estadio IA con una p estadísticamente significativa, excepto



HER-2, que lo hacía con el estadio IIA. Esto reafirma la necesaria conveniencia de establecer el diagnóstico en estadios tempranos.

El 79.4% de las pacientes con cáncer de mama tenía receptores positivos de estrógeno, 77.2% positividad para receptores de progesterona y 22.1% para HER2/neu, resultados que se correlacionan con el estudio efectuado por Hernández y su grupo, pero con mayor porcentaje de positividad para Her2/neu;¹¹ por lo tanto, más de dos tercios de las pacientes requerirán tratamiento coadyuvante con moduladores de receptores de estrógeno o inhibidores de la aromatasa, porque disminuyen, incluso, 40% la recurrencia del cáncer si se administran durante cinco años. Solo un bajo porcentaje requerirá trastuzumab como tratamiento coadyuvante.

El subtipo molecular más frecuente en el cáncer de mama fue el luminal A, con un porcentaje aún más alto que el esperado de 66.9%. También se encontró el luminal B con 14.7%, el basal con 12.5% y, por último, HER con 5.9% con la misma frecuencia que el descrito por Reigosa y colaboradores.⁹ Esto supone que 66.9% de las pacientes tuvo un subtipo molecular considerado de buen pronóstico, mientras que 18.4% un subtipo molecular de mal pronóstico.

A pesar de que el subtipo molecular HER y el basal son de mal pronóstico y se asocian con grados histológicos altos, en este estudio la p no fue estadísticamente significativa entre estos y los grados histológicos altos, solo fue entre los grados luminal A e histológico 2.

CONCLUSIONES

El grado luminal A fue el subtipo molecular más frecuente en el cáncer de mama en 66% de los casos. La mayoría de las pacientes con diagnóstico requirió tratamiento coadyuvante con moduladores estrogénicos o inhibidores de

la aromatasa. Si bien la mayoría de los casos se diagnosticó en etapas clínicas tempranas una limitante fue que la población estudiada eran mujeres de nivel socioeconómico medio o alto, por lo que resultará interesante realizar el estudio en un hospital público para comparar resultados.

REFERENCIAS

1. Lobo R, et al. *Comprehensive gynecology*. 7th ed. New York: Elsevier, 2017; 294-328.
2. Cárdenas J, et al. *Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama*. 7th ed. New York: Elsevier, 2017; 44-93.
3. Griffin J, Gemignani M, Pearlman M. ACOG practice bulletin 122 Breast Cancer Screening. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118 (2 Pt 1): 372-82. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822c98e5.
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadística a propósito del día mundial contra el cáncer de mama. (2018) México: INEGI. <https://www.ues.mx/Docs/aviso/diamundialcancerdemama.pdf>
5. Gradishar W, Salerno KE. NCCN Guidelines Update: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc New* 2016 May (5 Suppl): 641-4. 10.6004/jnccn.2016.0181
6. Berek J, Hacker N. *Gynecologic oncology*. 6th ed. Madrid: Wolters Kluwer, 2015; 649-667.
7. Martínez-Navarro J, Socorro C. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. *Herramienta necesaria en la actualidad. Medisur.* 2018; 16 (1): 209-13.
8. Hoffman B, et al. *William's Gynecology*. 3th ed. Texas: Mc Graw-Hill; 2009; 284-96.
9. Reigosa A, et al. Subclasificación de los tipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo con la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y evolución. (2016). Venezuela: Investigación Clínica. <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3729/372945989007/html/index.html>.
10. Goldman M. Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet. Gynecol.* 2016; 119 (3): 666-82. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824e12ce
11. Hernandez C, et al. Hallazgos inmunohistoquímicos en una muestra de pacientes con cáncer de mama atendidos de 2009 a 2013 en el Hospital Ángeles Pedregal. *Act Med Grupo Ángeles*. <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2017/am173d.pdf> >
12. Salinas A, et al. Cáncer de mama en México: tendencia en los últimos 10 años de la incidencia y edad al diagnóstico. (2014). México: *Rev Invest Clin*. <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2014/nn143b.pdf> >
13. Malvasio S, et al. Características clínico-patológicas y evolución del cáncer de mama en mujeres uruguayas jóvenes. *Uruguay: Rev Med Urug* 2017; 33 (2): 94-101. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v33n2/1688-0390-rmu-33-02-00017.pdf> >