

Carcinoma mamario RH negativo en el Hospital Clínico Quirúrgico

Docente Celestino Hernández Robau

*Rh negative breast carcinoma at the Teaching Clinic Surgical Hospital
Celestino Hernandez Robau*

Raisel García-Pérez ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8966-5193>

Llanuris Llanes-García ¹ <https://orcid.org/0000-0002-5536-9361>

Carmen Patricia Alfonso-González ² <https://orcid.org/0000-0003-1468-4661>

María del Carmen Agüero-Arboláez ¹ <https://orcid.org/0000-0001-7957-3669>

Jypsys de la Caridad Cabrera-Evin ¹ <https://orcid.org/0000-0003-1647-8554>

Elina Navarro-López ¹ <https://orcid.org/0000-0001-9103-4377>

¹ Universidad de Ciencias Médicas. Departamento de Ciencias Básicas Morfológicas. Villa Clara, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Celestino Hernández Robau. Departamento de Anatomía Patológica. Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): raiselgp@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: El carcinoma mamario negativo a la expresión de receptores hormonales (RH negativo) incluye los subtipos moleculares Her-2/neu y triple negativo, asociados ambos a una mayor actividad biológica del tumor y un pronóstico desfavorable.

Objetivo: Determinar la incidencia de los carcinomas triples negativos y Her-2/neu en carcinomas mamarios y su relación con variables clínico-patológicas de valor pronóstico.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, en el Hospital Celestino Hernández, Villa Clara, entre enero de 2017 a junio de 2019. Se incluyeron 293 mujeres con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante, a cuyas biopsias se les realizó estudio inmunohistoquímico determinando la incidencia de los subtipos moleculares triple negativo y Her2/neu y su relación con otras variables de valor pronóstico.

Resultados: En la serie se determinó la incidencia de los subtipos moleculares triples negativo y Her2/neu. En ambos subtipos moleculares, más de las dos terceras partes de las pacientes fueron mayores de 50 años, presentaron tallas tumorales mayor de 2 cm en el momento del diagnóstico y tuvieron histología ductal. Destaca además la relación de ambos subtipos moleculares con formas histológicas moderada y pobremente diferenciadas del carcinoma mamario. De igual forma, en ambos subtipos, el índice de proliferación determinado por Ki67 fue alto en más de las dos terceras partes de las pacientes estudiadas.

Conclusiones: La edad posmenopáusica, el tipo histológico ductal, el grado histológico alto, el alto índice de Ki67 y la talla tumoral mayor de 2 cm se asocian con frecuencia a subtipos moleculares del carcinoma mamario negativos a receptores hormonales.

DeCS: NEOPLASIAS DE LA MAMA; GENES ERBB-2; NEOPLASIAS DE LA MAMA TRIPLE NEGATIVAS; ANTÍGENO KI-67; POSMENOPAUSIA.

ABSTRACT

Introduction: The breast carcinoma which is negative to the expression of hormonal receptors (negative RH) includes the molecular subtypes Her2/neu and triple negative, that are both associated to higher biological activity and a worse forecast.

Objective: To determine the real incidence of the subtypes triple negative and Her2/neu in breast carcinoma and its correlation with prognostic value clinic-pathological variables.

Methods: A descriptive, cross-sectional study was done in the Hospital Celestino Hernández, Villa Clara, from January 2017 to June 2019. It was included 293 women with diagnosis of infiltrating breast carcinoma, whose biopsies were studied by immunohistochemistry, determining the incidence of the molecular subtypes triple negative and overexpression of Her-2 and its correlation with others prognostic value variables.

Results: In the series it was determined the incidence of the molecular subtypes triple negative and Her2/neu. In both molecular subtypes more two third of patients were older than 50 years old, had tumor size larger than 2 cm at the moment of diagnosis and had ductal histology. The correlation of the both molecular subtypes with moderately and poorly histological types of breast carcinoma stands out. In the same way the proliferation index determined by Ki67 was high in more two third of the studied patients.

Conclusions: The post-menopausal age, the ductal histologic type, high histologic grade, high index of Ki67 and tumor size larger than 2 cm are often associated to molecular subtypes of breast carcinomas which are negative to the expression of hormonal receptors.

Recibido: 09/07/2021

Aprobado: 04/03/2022

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes en mujeres, es considerado un gran problema de salud pública por la elevada prevalencia tanto en países desarrollados como en desarrollo.⁽¹⁾ La incidencia de cáncer de mama se ha incrementado en un 50 % en las dos últimas décadas.⁽²⁾

En el año 2017, como resultado de la transición demográfica y epidemiológica, esta afección pasó a ser una de las principales causas de muerte en el mundo, con 8,8 millones de defunciones, lo que supone que casi una de cada seis defunciones se debe a esta enfermedad.^(3,4)

En la actualidad, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en el mundo (excluyendo el cáncer de piel no melanocítico), es a la vez el más frecuente en las mujeres, con un estimado de 2 261 419 casos de cáncer diagnosticados en el 2020 (24,5 % del total de cánceres en mujeres), dando cuenta del 6,9 % de las muertes por cáncer en el sexo femenino, por lo que es el cuarto cáncer en mujeres que más fallecimientos provoca a nivel mundial solo precedido de los cánceres de pulmón, hígado y estómago. La incidencia mundial del cáncer de mama es de 47,8 % casos por cada 100 000 mujeres.⁽⁵⁾

En Cuba, las tasas de incidencia y mortalidad se han incrementado, pese a contar desde hace más de veinte años con un Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama.

En el país, según el Anuario Estadístico del año 2020,⁽⁶⁾ en las féminas existió una incidencia de cáncer localizada en primer lugar en la piel y como segunda localización la mama con 3 875 casos nuevos. En cuanto a la mortalidad, el cáncer de mama se ubicó en el segundo lugar en el sexo femenino con una tasa de 30,5 por cada 100 000 mujeres, es desplazado solo por los tumores de tráquea, bronquios y pulmón (tasa de 39,5 por cada 100 000 habitantes del sexo femenino). En el diagnóstico anatomopatológico del cáncer de mama, se ha utilizado por tradición la clasificación histológica basada en la morfología, es el carcinoma ductal la variante más común.^(7,8) Aunque esta clasificación no ha dejado de tener su utilidad, se ha observado con frecuencia que tumores con un perfil clínico, histopatológico y estadio semejantes, pueden tener marcadas diferencias en el comportamiento clínico y en el pronóstico debidas básicamente a factores moleculares.⁽⁸⁾

El carcinoma mamario es una enfermedad heterogénea y el diagnóstico histológico que se obtiene del tejido tumoral extraído por biopsia, requiere del apoyo adicional de estudios moleculares.

En los últimos años, el conocimiento de la biología de los tumores malignos de la mama ha sufrido

un dramático cambio, pues se ha mostrado que la biología de la enfermedad está explicada por los genes que expresa, se puede clasificar esta neoplasia desde el punto de vista inmunohistoquímico.

Los avances en las técnicas biológicas moleculares han permitido la clasificación molecular simplificada del cáncer de mama con un panel de biomarcadores inmunohistoquímicos. En la actualidad, en el estudio de las neoplasias de mama se emplean decenas de marcadores, sin embargo, los más conocidos son los receptores de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP), el HER2 y el Ki-67 que definen el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. ⁽⁸⁾

Los receptores hormonales (RH) de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) son miembros de la familia de los receptores nucleares que pertenecen al grupo de receptores acoplados a proteínas G. La principal función de los receptores hormonales es la de actuar como factor de transcripción que se une al ácido desoxirribonucleico (ADN) con el fin de regular la expresión génica. La determinación de estos receptores en el carcinoma de mama tiene valor predictivo y pronóstico, fundamentalmente los receptores de estrógeno como valor predictivo a la terapia antiestrogénica y los de progesterona como valor pronóstico. ⁽⁹⁾ Cerca del 80 % de los cánceres invasores son positivos para receptores de estrógeno y entre un 65 % a 70 % son positivos para receptores de progesterona. ⁽⁹⁾

Sin embargo, desde el punto de vista inmunohistoquímico existen dos subtipos moleculares del carcinoma de la mama, que no expresan receptores hormonales en los núcleos de las células tumorales (factor Rhesus (Rh) negativos), lo cual se asocia a un comportamiento más agresivo biológicamente y a un pronóstico más desfavorable. Estos subtipos moleculares RH negativos del carcinoma mamario son: Her2/neu y triple negativo. ^(10,11)

El subtipo Her2/neu del carcinoma de la mama se asocia a una incrementada actividad biológica del tumor, es decir, una tasa de división acelerada por mayor respuesta de la célula a los niveles normales de factores de crecimiento. ⁽¹²⁾ Por lo general, es indicativo de una evolución desfavorable del cáncer de mama. Las pacientes con carcinomas de la mama que presentan amplificación del oncogén Her2/neu, tienen una sobreexpresión de un receptor para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano en las membranas de las células tumorales (receptor Her2), lo cual se asocia a una forma más agresiva de cáncer, además de una mayor resistencia a los tratamientos convencionales. ^(13,14)

El subtipo molecular triple negativo, carece de receptores para estrógeno, progesterona y factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (Her2). ⁽¹⁵⁾ Este subtipo molecular también suele ser más agresivo biológicamente. ^(16,17) Además, se ha demostrado una tasa importante de prevalencia en aquellas mujeres con mutación del gen *breast cancer* (BRCA) 1 lo que lleva a desarrollar cáncer de mama una edad menor. ⁽¹⁸⁾

En el Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Celestino Hernández Robau de Villa Clara se diagnostican cada año nuevos casos de carcinoma mamario, los cuales son sometidos a estudio inmunohistoquími-

co que se realiza basado en los cuatro marcadores básicos: receptores hormonales (estrógeno y progesterona), Her2 y Ki67 para determinar índice de proliferación.

Desde hace varios años todas las biopsias positivas a carcinomas mamarios diagnosticadas en el centro son sometidas a estudio inmunohistoquímico, diagnosticándose varios casos de carcinomas mamarios triples negativos y Her2/neu, sin embargo, las investigaciones que se han realizado en la provincia en relación a estos subtipos moleculares RH negativos del carcinoma mamario han sido escasos y limitados.

El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de los subtipos moleculares RH negativos, en pacientes diagnosticadas con carcinoma de mama y la relación de estos subtipos moleculares, con otras variables clínico-patológicas de valor pronóstico.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en la provincia Villa Clara, en el período comprendido de enero de 2017 a junio de 2019. La población de estudio estuvo conformada por las pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama infiltrante y atendidas en el hospital en ese período, cuyas biopsias fueron sometidas a estudio inmunohistoquímico para determinar el estado de los receptores estrogénicos, de progesterona, Her2 y el porcentaje de proliferación de células malignas determinado por el marcador Ki67.

Se incluyeron en la investigación las pacientes con carcinomas mamarios que fueron negativos a receptores hormonales (RH negativos) en el estudio inmunohistoquímico.

No se incluyeron en el estudio las pacientes con:

- Diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario *in situ* (no invasivo).
- Estudio inmunohistoquímico incompleto por encontrarse en falta de algún marcador en el momento del procesamiento o presentar la muestra de tejido algún artefacto que imposibilitara su adecuado estudio.

Se identificaron los tumores que no expresaron receptores hormonales para determinar su incidencia dentro de todos los carcinomas mamarios diagnosticados en el hospital durante ese período y se determinó la relación existente de ambos subtipos moleculares RH negativos con otras variables clínico-patológicas de valor pronóstico.

Variables del estudio:

1. Subtipo molecular (inmunofenotipo): se refiere al perfil inmunohistoquímico de cada lesión tumoral determinado a través del estudio de los receptores hormonales (RE y RP), Her2 y Ki67. El estudio fue enfocado hacia los subtipos moleculares negativos a la expresión de receptores hormonales (RH negativos):

- Her2/neu: RE y RP negativos, Her2 positivo. ⁽¹²⁾

- Triples negativos: RE, RP y Her2 negativos. ⁽¹⁵⁾

2. Edad: variable cuantitativa discreta. Se define como la edad en años que presentaba cada paciente en el momento del diagnóstico.

3. Talla de la lesión tumoral: variable cuantitativa continua. Se refiere al tamaño de la lesión tumoral. Fue dada en centímetros (cm). Aunque cada lesión fue medida en las tres dimensiones en el momento de estudio anatomopatológico, el diámetro mayor en cada lesión diagnosticada fue el que se tomó como referencia en el estudio. En el análisis de la talla tumoral se utilizaron los rangos siguientes: menor o igual a 2 cm (≤ 2 cm), de 2 y 5 cm (2-5 cm) y más de 5 cm (mayor a 5 cm), los cuales fueron tomados de la clasificación TNM de los carcinomas mamarios. ⁽⁹⁾

4. Tipo histológico: variable cualitativa nominal. Se refiere tipo morfológico del tumor diagnosticado por microscopía óptica convencional. La histología de cada lesión tumoral diagnosticada se determinó de acuerdo a su morfología evaluada con técnica de rutina (hematoxilina -eosina). Se utilizó la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) vigente de 2012. ⁽⁹⁾

5. Grado histológico: variable cualitativa ordinal. Se refiere al grado de diferenciación del tumor. Las lesiones diagnosticadas fueron graduados histológicamente a través del Score Histológico de Nottingham, que corresponde al sistema de graduación de *Scarff - Bloom - Richardson*, modificado por Elston y Ellis. De acuerdo a este score, se evaluó la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el conteo mitótico del tumor. A cada variable le dio el score 1, 2 ó 3 y con la suma de los mismos, se obtuvo el grado histológico total, según el cual el grado 1, se corresponde con tumores con tumores bien diferenciados con un pronóstico favorable, el grado 2 con tumores moderadamente diferenciados con pronóstico intermedio y el grado 3 se corresponden con lesiones tumorales poco diferenciadas, con un comportamiento biológico más agresivo y un pronóstico desfavorable. ⁽⁹⁾

6. Proliferación celular: variable cuantitativa discreta. Es una manera de medir qué tan rápido crecen y se dividen las células cancerosas. Fue estudiada a través de técnicas de inmunohistoquímica mediante la determinación de Ki67 (proteína reguladora del ciclo celular), la cual ha tenido un papel importante en la clasificación tumoral y por lo tanto es parte de los factores pronósticos y predictivos de los carcinomas mamarios. Valores altos para Ki-67 significan que muchas células se están dividiendo, por lo que el cáncer probablemente crezca y se propague más rápido. ^(9,19)

Debido a la falta de consenso que aún existe sobre los puntos de corte para la evaluación del Ki67 y a la variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores, ⁽⁹⁾ se tomó en el estudio el punto de corte del 30 % por debajo del cual se consideró índice de proliferación bajo y por encima índice de proliferación alto.

La investigación fue organizada en cuatro etapas:

Etapa 1:

Se realizó una revisión bibliográfica minuciosa para obtener materiales actualizados acerca del tema de investigación.

Etapa 2:

- Se realizó una revisión documental de boletas de solicitud de biopsias archivadas en el departamento de Anatomía Patológica.
- Se revisaron las historias clínicas archivadas en el departamento de Estadística y Archivos en los casos que la información sobre una paciente determinada obtenida en las boletas de solicitud de biopsia fue insuficiente.
- Se realizó una revisión exhaustiva de los resultados de los estudios inmunohistoquímicos realizados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) que se recibieron en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Celestino Hernández por vía de correo electrónico.

Etapa 3:

Las variables de interés fueron recopiladas en una base de datos por métodos computarizados, mediante la aplicación *Microsoft Office Excel para Windows* y se procesó con el programa estadístico SPSS versión 20. Se realizó un análisis descriptivo y se utilizó la frecuencia absoluta y los porcentajes como medidas de resumen.

Etapa 4: Elaboración del informe final.

El análisis fue documental por lo que no se violó ninguno de los principios de la ética en la investigación. Se tuvo en cuenta además el consentimiento del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Celestino Hernández Robau y la debida autorización de los directivos y del Jefe de Departamento de Anatomía Patológica de la institución para llevar a cabo la investigación.

RESULTADOS

En la investigación fueron incluidas 293 pacientes diagnosticadas con carcinomas mamarios negativos a la expresión de receptores hormonales (RH negativos), de las cuales 22 sobre expresaron el oncogén Her-2 (subtipo Her2/neu), lo cual representó el 7,5 % del total de pacientes estudiadas y 48 fueron diagnosticadas con carcinomas con subtipo molecular triple negativo para un 16,38 %.

En la tabla 1 se observa que los subtipos moleculares Her2/neu y triple negativo en carcinomas mamarios se diagnosticaron con mayor frecuencia en pacientes mayores de 50 años. El grupo etario de 51 a 60 fue el que presentó la mayor incidencia en ambos subtipos RH negativos (Tabla 1).

Tabla 1 Distribución de los subtipos moleculares Her2/neu y triple negativo en carcinomas mamarios según grupo de edades

Grupos de edades	Her2/neu	%	Triple negativo	%
31-40	0	0	2	4,16
41-50	5	22,7	7	14,58
51-60	8	36,4	26	54,17
61-70	4	18,2	9	18,75
71-80	3	13,6	3	6,25
Mayor de 80	2	9,1	1	2,08

Fuente: Historias clínicas y boletas de biopsias.

En relación a la talla tumoral 20 pacientes (90,9 %) con subtipo molecular Her2/neu y 37 (77,09 %) con lesiones triples negativas presentaron lesiones tumorales mayores de 2 cm en el momento del diagnóstico. En ambos subtipos RH negativo, las lesiones con talla tumoral entre 2 y 5 cm se reportaron con mayor frecuencia (Tabla 2).

Tabla 2 Distribución de los subtipos moleculares RH negativos en carcinomas mamarios según talla tumoral (cm)

Talla tumoral cm	Her2/neu	%	Triple negativo	%
≤ 2	2	9,1	11	22,91
2-5	18	81,8	32	66,67
> 5	2	9,1	5	10,42

Fuente: Historias clínicas y boletas de biopsias.

Con respecto al tipo histológico se observó el reporte de histología ductal en 21 pacientes (95,45 %) con subtipo Her2/neu y en 38 pacientes (79,17 %) con fenotipo triple negativo, por lo que se apreció un importante predominio de este tipo histológico en ambos subtipos moleculares. El tipo histológico lobulillar se reportó en segundo lugar por orden de frecuencia (Tabla 3).

Tabla 3 Distribución de los subtipos moleculares RH negativos en carcinomas mamarios según tipo histológico

Tipo histológico	Her2/neu	%	Triple negativo	%
Carcinoma ductal	21	95,45	38	79,17
Carcinoma lobulillar	1	4,54	5	10,42
Carcinoma papilar	0	0	4	8,33
Carcinoma medular	0	0	1	2,08

Fuente: Historias clínicas y boletas de biopsias.

Con relación al grado histológico 14 pacientes (63,64 %) con subtipo Her2/neu presentaron variantes histológicas poco diferenciadas y en 7 (31,8 %) se reportaron grados histológicos moderadamente diferenciados. Por su parte, en las lesiones triples negativas, 30 pacientes (62,5 %) reportaron lesiones poco diferenciadas y en 17 (35,42 %) se observaron lesiones moderadamente diferenciadas (Tabla 4).

Tabla 4 Distribución de los subtipos moleculares RH negativos en carcinomas mamarios según el grado histológico

Grado histológico	Her2/neu	%	Triple negativo	%
Carcinoma bien diferenciado (grado 1)	1	4,54	1	2,08
Carcinoma moderadamente diferenciado (grado 2)	7	31,8	17	35,42
Carcinoma poco diferenciado (grado 3)	14	63,64	30	62,5

Fuente: Historias clínicas y boletas de biopsias.

En cuanto al índice de proliferación tumoral 17 pacientes (77,3 %) con carcinomas subtipo Her2/neu y 37 pacientes (77,08%) con lesiones triples negativas presentaron índices elevados (Ki67 \geq 30 %) (Tabla 5).

Tabla 5 Distribución de los subtipos moleculares RH negativos en carcinomas mamarios según el índice de proliferación

Índice de proliferación	Her2/neu	%	Triple negativo	%
< 30 %	5	22,7	11	22,92
\geq 30 %	17	77,3	37	77,08

Fuente: Historias clínicas y boletas de biopsias.

DISCUSIÓN

En el estudio se determinó la incidencia de los subtipos moleculares RH negativos en los carcinomas mamarios diagnosticados.

La incidencia del subtipo molecular Her2/neu fue de 7,5 %, cifra inferior a otros estudios realizados por Mendoza et al.,⁽²⁰⁾ en Perú, donde 23,1 % de las pacientes estudiadas sobreexpresaron el oncogén y por Quevedo et al.,⁽²¹⁾ en México donde hallaron un 19,7 % de casos Her-2 positivos. Sin embargo, en un estudio realizado por Sánchez et al.,⁽²²⁾ en Colombia encontraron una frecuencia de 7,2 % similar a la que se encontró en la investigación.

Por su parte el subtipo molecular triple negativo tuvo en el estudio una incidencia del 16,38 %, datos similares se encontraron en una investigación realizada por Quirós et al.,⁽¹⁹⁾ en el Hospital San Juan

de Dios en Costa Rica, publicado en el año 2017, en el cual se evaluaron 221 pacientes y se encontraron 40 mujeres con carcinomas triples negativos, correspondiendo al 18 % de las pacientes estudiadas. Sin embargo, una frecuencia inferior se encontró en México en el estudio retrospectivo de Hernández et al.,⁽²³⁾ publicado en el 2017, en el que tras estudiar a 600 mujeres con diagnóstico histológico de cáncer de mama se encontraron 58 mujeres con carcinomas mamarios triples negativos lo que correspondió al 9,6 % de las pacientes. Los resultados obtenidos en estos estudios sugieren que la incidencia de los subtipos moleculares triple negativo y Her2/neu es variable en las diferentes regiones geográficas del planeta.

En cuanto a la edad la literatura plantea que los carcinomas con subtipo Her2/neu, tienen mayor incidencia en las mujeres posmenopáusicas (77-86,6 %),^(24,25) en cambio los carcinomas triples negativos son comunes en mujeres jóvenes premenopáusicas (26-39 %),^(24,25) con respecto al subtipo molecular Her2/neu, estas estadísticas coinciden con las obtenidas en este estudio, pues el 77,2 % de las pacientes con este subtipo molecular eran mayores de 50 años. Resultados similares también fueron obtenidos en el estudio realizado por Quirós et al.,⁽¹⁹⁾ mostraron una edad promedio de 58,1 años en pacientes con subtipo Her2/neu.

Sin embargo, el 81,25 % las pacientes con carcinomas triple negativo en la investigación, presentaron edades superiores a 50 años, con predominio las edades comprendidas entre 51 a 60 años y una media de 57,56 años. Estas estadísticas permiten apreciar en el estudio un marcado predominio del subtipo molecular triple negativo en mujeres postmenopáusicas, lo cual además de diferir con la literatura consultada,^(24,25,29) tampoco concuerda con los resultados de un estudio realizado por Bae et al.,⁽²⁶⁾ publicado en el 2016 y realizado en Seúl, donde se estudió un total 398 pacientes con carcinomas triples negativos y se encontró que la mayor parte de las pacientes (232) fueron menores a 50 años. No obstante, se debe considerar que esta diferencia de resultados, podría ser aparente debido a que el número de pacientes diagnosticadas con carcinomas triples negativos en la investigación es inferior al número de casos que fueron analizados en otras investigaciones previas, por lo que los autores consideran que esto constituye una de las limitaciones del estudio.

Con respecto a la talla tumoral en el estudio más del 75 % de las pacientes con subtipos moleculares triple negativo y Her2/neu, tuvieron en el momento del diagnóstico lesiones grandes (mayor a 2 cm). Estas estadísticas son superiores a las reportadas por Spitale et al.,⁽²⁴⁾ donde plantearon que entre un 53 y un 58 % de las pacientes con carcinomas Her-2/neu positivos y del 42 al 62 % de las pacientes con diagnóstico de carcinomas triples negativos, tienen lesiones grandes en el momento del diagnóstico.^(24,25,27) Esta diferencia con los estudios antes mencionados también se debió al número limitado de casos estudiados en la investigación, aunque traduce la mayor tasa de crecimiento de estas lesiones neoplásicas con subtipos triple negativo y Her2/neu y su comportamiento biológico más agresivo, con respecto a los otros subtipos moleculares del carcinoma mamario.

En relación al tipo histológico, Quevedo et al.,⁽²¹⁾ refieren la asociación de los subtipos moleculares triple negativo y Her2/neu con el tipo histológico ductal del carcinoma mamario.^(24,25,27) Esta asociación se corroboró en la investigación, en la cual, más del 75 % de las pacientes en ambos subtipos moleculares tuvieron diagnóstico de carcinoma ductal.

De igual forma, en la investigación realizada por Hernández et al.,⁽²³⁾ demostraron una asociación importante entre el subtipo triple negativo y la histología ductal, donde este tipo histológico fue el que se asoció con mayor frecuencia al fenotipo triple negativo con un 80,13 % de los casos. Esta asociación de los subtipos moleculares Her2/neu y triple negativo del carcinoma mamario con la histología ductal puede explicarse por la elevada incidencia de este tipo histológico (cerca del 80 %) dentro del total de carcinomas mamarios diagnosticados cada año.^(7,8)

En cuanto al grado histológico el estudio, mostró que el 63,64 % de las pacientes que sobreexpresaron Her2 y el 62,5 % de las pacientes con carcinomas triples negativos tuvieron diagnóstico de carcinomas mamarios poco diferenciados, lo cual concuerda con la literatura.^(24,25) En otras investigaciones realizadas a nivel mundial, se han obtenido estadísticas similares como en el estudio realizado por Molina y Landaverde,⁽²⁸⁾ en San José, Costa Rica, en el cual fueron estudiadas las pacientes con carcinomas mamarios con subtipo Her2/neu, el 54 % de los casos tuvo una histología ductal de alto grado (poco diferenciado). De igual manera en el estudio realizado por Quirós et al.,⁽¹⁹⁾ en Costa Rica, el 58 % de las pacientes con carcinomas triples negativos tuvieron un grado histológico alto (grado 3) en el momento del diagnóstico.

El índice de proliferación tumoral en las pacientes con carcinomas mamarios con subtipos Her2/neu y triples negativos, fue elevado en más del 77 % de los casos en ambos subtipos moleculares. Ramírez et al.,⁽⁸⁾ refieren que los carcinomas mamarios con subtipo Her2/neu muestran valores altos de Ki67, entre un 50 y 63,2 % y las lesiones triples negativas entre un 68 a 75,3 % de los casos diagnosticados.^(8,27) Estas estadísticas fueron corroboradas en el estudio.

En una investigación realizada por Soares et al.,⁽²⁹⁾ en Brasil, realizaron un estudio comparativo de la expresión del Ki67 entre 2 subtipos moleculares del carcinoma mamario. El subgrupo de las pacientes que fueron diagnosticadas con carcinomas triples negativos tuvieron un valor promedio de Ki67 de 77,22 %, resultados muy similares a los obtenidos en el estudio.

Este índice de proliferación elevado en un porcentaje tan alto en las pacientes con carcinomas RH negativos, es también un indicador importante de la tasa de crecimiento acelerada en estos subtipos moleculares del carcinoma mamario, lo cual traduce un comportamiento biológico más agresivo de las lesiones diagnosticada y pronóstico más desfavorable.

CONCLUSIONES

Los subtipos moleculares RH negativo en el carcinoma mamario tiene una asociación importante con la edad mayor de 50 años, el tipo histológico ductal, el grado histológico alto, elevados índices de Ki67 y talla tumoral mayor de 2 cm en el momento del diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goncalves López de Castro Filha J, Pires Miranda AK, Farías Martins Junior F, Araujo Costa H, Ferreira Viana Figueiredo KR, Sevilio de Oliveira Junior MN, et al. Influências do exercício físico na qualidade de vida em dois grupos de pacientes com câncer de mama. Rev Bras Cienc Esporte [Internet]. 2016 Abr-Jun [citado 03 Jul 2021]; 38(2): 107-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0101328915001262>
2. Bray F, Piñeros M. Patrones, tendencias y proyecciones del cáncer en América Latina y el Caribe: un contexto global. Salud pública Mex [Internet]. 2016 Mar-Abr [citado 18 Abr 2021];58(2). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342016000200104
3. Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. An Fa Med [Internet]. 2017 [citado 13 Ago 2020];4(1):9-46. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/afm/v4n1/2301-1254-afm-4-01-00007.pdf>
4. Ministerio de Sanidad. Plan integral contra el cáncer en Extremadura 2017-2021. Extremadura, España: Servicio de salud de Extremadura; 2017.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Globocan Cancer Statistics 2020: Globocan Estimated of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancer in 185 Countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021 May [citado 02 Abr 2021];71(3):209-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>.
6. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2020 [citado 10 Mar 2021]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%c3%b3nico-Espa%c3%b1ol-2019-ed-2020.pdf>
7. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
8. Ramírez-Torres N, Maycotte-González P, Rivas-Ruiz R. Evaluación de la clasificación molecular por inmunohistoquímica en cáncer de mama avanzado tratado con epirubicina y docetaxel: diferencias clínicas, patológicas, terapéuticas y pronósticas. Gac Mex Oncol [Internet]. 2018 [citado 18 Abr 2021];17:15-27. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2018/vol17/no1/2.pdf>

9. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa argentino de Consensos de enfermedades oncológicas. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. Consenso Nacional Inter-Sociedades. Revista Argentina de Mastología [Internet]. 2016 [citado 02 Jul 2021];36 (128):12-33. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2016_v36_n128/4.pdf
10. Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. Eur J Cancer. 2004 Dic;40(18):2667-75. DOI: doi.org/10.1016/j.ejca.2004.08.021.
11. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2006 Dic [citado 02 Jul 2021];24(36):5652-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116942/>.
12. Vázquez-Briones R, Ramírez-Cabrera MA, Balderas-Rentería I, Arredondo-Espinoza EU. Efecto anticancerígeno in vitro de los siRNA ErbB2, IGF-1R y ITGB1 en células de cáncer de mama HER-2 positivo. RCFB [Internet]. 2019 [citado 03 Jul 2021];1. Disponible en: <https://rcfb.uanl.mx/index.php/rcfb/article/view/233>
13. Larios León JE. El estado de los receptores hormonales como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama HER2 positivos metastásicos recientemente diagnosticados en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo durante el periodo 2016-2017 [tesis]. Layambeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2019. Disponible en: <https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/4926/BC-3734%20LARIOS%20LEON.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
14. Aparicio Cerna Y. Perfil Epidemiológico de cáncer de mama HER-2 positivo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015 [tesis]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2016. Disponible en: http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/492/Aparacio_y.pdf?sequence=1&isAllowed=y
15. Porcayo-Hernández T, Ríos Rodríguez N, Tenorio-Flores E. Hallazgos, mediante ultrasonido y mastografía, en cáncer de mama triple negativo. Anales de Radiología México [Internet]. 2017 Oct [citado 03 Jul 2021];16(4):286-96. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2017/arm174d.pdf>
16. Malvasio S, Schiavone A, Camejo N, Castillo C, Artagaveytia N, Di Matteo C, et. al. Características clínico-patológicas y evolución del cáncer de mama en mujeres uruguayas jóvenes. Rev méd Urug [Internet]. 2017 [citado 03 Jul 2021];33(2):94-101. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bcc-5276>
17. Sebastián Sebastián C, García Mur C, Gros Bañeres B, Cruz Ciria S, Rosero Cuesta DS, Inés Suñén Amador I. Análisis de los factores radiopatológicos del cáncer de mama triple negativo. Radiología [Internet]. 2020 Sep-Oct [citado 03 Jul 2021];62(5):365-75. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-199815>
<http://revistaamc.sld.cu/>

18. Miguel Soca PE, Argüelles González I, Peña González M. Factores genéticos en la carcinogénesis mamaria. Rev Finlay [Internet]. 2016 Oct-Dic [citado 06 May 2021];6(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000400007
19. Quirós Alpízar JL, Espinoza Morales K. Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama triple negativo. Med leg Costa Rica [Internet]. 2017 Ene-Mar [citado 02 Jul 2021];34(1). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100059
20. Mendoza del Solar G, Echegaray A, Caso C. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. Rev Med Hered [Internet]. 2015 Ene [citado 02 Jul 2021];26(1). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2015000100006
21. Quevedo Gutiérrez KM, Landa Fernández AM, García Barrera V. HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado. Gac Mex Oncol [Internet]. 2016 Jun [citado 02 Jul 2021];15(3). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/303946569_HER-2neu_en_cancer_de_mama_localmente_avanzado
22. Sánchez J, Díaz S, Guzmán L, González D, Quiroga Echeverri A, López D. Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, basada en el esquema ciclofosfamida, doxorubicina, taxanos con y sin trastuzumab, de acuerdo con la sobreexpresión de HER2. Rev Col Hematol Oncol [Internet]. 2020 Ene-Jun [citado 02 Jul 2021];7(1):34-42. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/18>
23. Hernández-Álvarez C, Romo-Aguirre C, Ortiz-de Iturbide C. Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal. Acta med [Internet]. 2017 Oct-Dic [citado 01 Jul 2021];15(4). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032017000400269
24. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. Ann Oncol. 2009 Abr;20(4):628-35. DOI: doi.org/10.1093/annonc/mdn675.
25. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-base study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Mar;16(3):439-43. DOI: doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0806.
26. Bae MS, Moon HG, Han W, Noh DY, Ryu HS, Park IA, et al. Early Stage Triple-Negative Breast Cancer: Imaging and Clinical-Pathologic Factors Associated with Recurrence. Radiology [Internet]. 2016 Feb [citado 03 Jul 2021];278(2):356-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26230976/>.
27. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría <http://revistaamc.sld.cu/>

Martínez M, Guillen Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. An Sis San Navarra [Internet]. 2011 Ago [citado 03 Jul 2021];34(2). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000200008

28. Molina JP, Landaverde DU. Efectividad de Trastuzumab en combinación con terapia sistémica en pacientes con cáncer de mama avanzados o metastásico HER2 positivos. Experiencia del Hospital México, Costa Rica. Rev CI EMed UCR [Internet]. 2017 Ago [citado 03 Jul 2021];7(4). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2017/ucr174c.pdf>

29. Soares Borges U, Costa-Silva DR, da Silva-Sampaio JP, Escorcio Dourado CS, Mendes Conde A, Campelo V, et al. A comparative study of Ki-67 antigen expression between luminal A and triple-negative subtypes of breast cancer. Med Oncol. 2017 Sep;34(9):156. DOI: doi.org.10.1007/s12032-017-1019-x

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Raisel García-Pérez (Conceptualización. Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Metodología. Administración del proyecto. *Software*. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).

Llanuris Llanes-García (Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Metodología. *Software*. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).

Carmen Patricia Alfonso-González (Curación de datos. Análisis formal. Metodología. Recursos).

María del Carmen Agüero-Arboláez (Curación de datos. Adquisición de fondos. Recursos).

Jypsys de la Caridad Cabrera-Evin (Metodología. Redacción–borrador original).

Elina Navarro-López (Redacción–borrador original).