

Expresión de los receptores de estrógenos, progesterona y Her2/neu en muestras de tejido con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama

Cap. 1/o. C.D. Mariana Ortiz-Vega,*

Tte. Cor. M.C. Javier Dolores Sánchez González,** Mayor M.C. Isabel Mora-Mendoza***

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. El carcinoma de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial. Establecer un pronóstico es fundamental para las decisiones médicas y manejo de la enfermedad.¹ Su diagnóstico se complementa con el estudio de marcadores y factores pronósticos para predecir el riesgo de recurrencia, evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento.²

Objetivo. Determinar el nivel de expresión de los receptores hormonales ER, PR y expresión de la proteína Her-2/neu, en muestras de tejido mamario con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama en el HCM.

Material y métodos. Se estudiaron 170 biopsias de tejido con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama, procedentes del Departamento de Anatomía Patológica y el expediente clínico del Archivo Clínico del HCM, correspondientes de enero del 2005 a diciembre del 2010. Mediante IHQ e inmunomarcación se valoró presencia y expresión de ER, PR y Her-2/neu; ER+ > 5%, PR+ > 10%; sobreexpresión de Her-2/neu, con valor de 2+ y 3+. De los expedientes clínicos correspondientes a las muestras incluidas en el estudio, se registró la ausencia o presencia de actividad tumoral o defunción.

Resultados. De 170 muestras de tejido diagnosticado con carcinoma mamario; 104 (61.1%) presentaron tinción nuclear positiva de ER y 98 (57.6%) de PR; para Her-2/neu la tinción de membrana fue positiva +++, en 22 (13%), positiva ++ en 36 (21%) y negativa en 87 (51%). De acuerdo a la clasificación molecular, el carcinoma triple negativo correspondió a 33 (19.4%); el carcinoma luminal A, a 83 (48.8%); el carcinoma luminal B, a 24 (14.1%); y el carcinoma tipo Her-2/neu +, a 30 (17.6%). En los expedientes de las pacientes no se encontró actividad tumoral en 53%, 23% tuvieron actividad tumoral y 24% fallecieron. La presencia de ER y PR es significativamente mayor que la de Her-2/neu.

Palabras clave: Carcinoma de mama, receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), proteína Her2/neu, inmunohistoquímica (IHQ).

Functional outcomes immediate mobilization under anesthesia for adhesive capsulitis of the shoulder

SUMMARY

Introduction. Breast carcinoma is the most common malignancy in women worldwide. Establish a prognosis is essential for medical decisions and management of the disease. The diagnosis is completed with the study and prognostic markers to predict risk of recurrence, disease progression and response to treatment.

Objective. Determine the level of expression of hormone receptors ER, PR and Her-2/neu protein expression in breast tissue samples with histopathological diagnosis of breast carcinoma in HCM.

Material and methods. We studied 170 tissue biopsies with histopathological diagnosis of breast carcinoma, from the Department of Pathology and the clinical record HCM Clinical File, for January 2005 to December 2010. By immunohistochemistry and immunohistochemistry was assessed presence and expression of ER, PR and Her-2/neu, ER+ > 5%, PR+ > 10% overexpression of Her-2/neu, worth 2+ and 3+. From the clinical records for samples included in the study, there was the absence or presence of tumor activity or death.

Results. Of 170 samples of tissue diagnosed with breast carcinoma, 104 (61.1%) showed positive nuclear staining for ER and 98 (57.6%) PR, for Her-2/neu membrane staining was positive +++ in 22 (13%), positive ++ in 36 (21%) and negative in 87 (51%). According to the molecular classification, triple negative carcinoma accounted for 33 (19.4%), the luminal A carcinoma, 83 (48.8%) luminal B carcinomas, 24 (14.1%) and carcinoma type Her-2 / neu +, 30 (17.6%). in the records of patients tumor activity was found in 53%, 23% had tumor activity and 24% died. The presence of ER and PR is significantly greater than that of Her-2/neu.

Key words: Breast carcinoma, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), Her2/neu protein, immunohistochemistry (IHC).

*C.D.M. y Discente de la Maestría en Ciencias Biomédicas en el Área de Morfología de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Maestro en Ciencias Biomédicas en el Área de Morfología de la Escuela Médico Militar. *** Especialista en Anatomopatología del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Cap. 1/o. C.D. Mariana Ortiz-Vega.

Escuela Militar de Graduados de Sanidad Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Cerrada de Palomas s/n Esq. Periférico, Col. Lomas de San Isidro, C.P. 11200, México, D.F. Correo electrónico: maferci2201@hotmail.com

Recibido: Mayo 4, 2012.

Aceptado: Julio 16, 2012.

Introducción

El carcinoma de mama es una de las causas más importantes de mortalidad en la mujer a nivel mundial. En México la incidencia y mortalidad por esta patología se ha incrementado, ocupando la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer, con una tasa de 13 por cada 100 mil mujeres por año.¹ En el HCM durante el último quinquenio, se presentaron de 19 a 36 casos anuales.²

La determinación de la relación entre el carcinoma mamario y la influencia hormonal data de 1896, cuando Sir George Beatson, de Escocia, publicó en la revista *Lancet* un caso de disminución del tamaño del carcinoma de mama después de realizar ooforectomía bilateral.^{3,4} El carcinoma mamario es hormono dependiente, por lo que su comportamiento está influido por las hormonas ováricas: estrógeno y progesterona. Los estrógenos son responsables de la elongación y ramificación de los ductos mamarios y la progesterona del desarrollo y diferenciación de los lobulillos. Ambas hormonas actúan en los tejidos blanco a través de receptores específicos, mismos que en el carcinoma tienen expresión alterada.⁵

Los receptores hormonales se introdujeron en los años setenta, en busca de un factor predictivo para distinguir la subpoblación de carcinomas mamario que se beneficiarían con el tratamiento endocrino.⁶

Con la introducción de sustancias anti-estrógenos como el TAM, que actúan en los receptores hormonales, el estudio de estos receptores ocupó un papel relevante como factor predictivo de respuesta al tratamiento.^{7,8}

Los ER y PR se relacionan con la respuesta del tumor a la terapia hormonal, ya que su expresión positiva confiere mejor pronóstico que la ausencia de expresión. La expresión de la proteína Her-2/neu desempeña un papel clave en la regulación del crecimiento de las células en los oncogenes, su positividad indica mal pronóstico.⁹

La presencia de ER en el tumor es un predictor de la respuesta a la terapia endocrina al igual que el PR, ya que la síntesis de PR es estrógeno dependiente, su presencia indica la capacidad de sintetizar productos bajo la acción reguladora estrogénica y seguir teniendo respuesta endocrina.¹⁰

Allred D.C. y cols. valoraron la expresión de ER y PR por medio de IHQ, y asociaron la positividad de ambos receptores a la reducción del riesgo de recurrencia de CDIS, en pacientes tratadas con radiación y terapia hormonal.¹¹

Bardou V. y cols. compararon la respuesta al tratamiento con TAM en pacientes con carcinoma de mama con expresión de ER positivos/PR negativos, con riesgo de recurrencia de la enfermedad 28% mayor, comparada con los pacientes con expresión de ER positivos/PR positivos.¹²

Los carcinomas de mama que expresan estos receptores se denominan ER + y PR +, tienen mejor pronóstico que los negativos, así como mayores probabilidades de responder a terapia hormonal.¹³

La inmunomarcación por IHQ de la expresión de ER y PR confiere resultados de positividad al presentar immuno-

tinción nuclear en un porcentaje mayor o igual al 1% de las células tumorales y hasta 100% de inmunotinción.¹⁴

Her-2 es una proteína conocida como Her-2/neu o cerbB2, que se expresa en la membrana celular de la glándula mamaria y salival, células epiteliales del intestino y células tubulares del riñón de humanos adultos.¹⁵

HER-2/neu pertenece a la familia de receptores celulares de la membrana citoplásmica con actividad intrínseca de la tirosincinasa; localizado en el brazo largo del cromosoma 17 q12-212.¹⁶ Esta proteína se expresaba hasta hace 25 años, en 20-25% de todos los CDI de mama. En un estudio realizado en el año 2010 por Allred y cols., en el Departamento de Patología e inmunología de la Escuela de Medicina de Washington, se encontró que 70% de los cánceres de mama muestran poca o nula expresión de proteína Her-2/neu y no responden al tratamiento con trastuzumab; 15% manifestaron expresión de la proteína de baja a intermedia y 15% restante tuvieron niveles altos de expresión de la proteína y presentaron buena respuesta a trastuzumab.¹⁷

La sobreexpresión de esta proteína se asocia a la progresión y evolución desfavorable del cáncer de mama, indicando el peor pronóstico, ya que las células cancerosas tienden a crecer y propagarse más rápidamente.¹⁸

En el HCM no existen estudios que relacionen ER, PR y Her-2/neu en carcinoma de mama con el pronóstico. El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de los receptores hormonales estrógeno, progesterona y Her-2/neu y la correlación entre éstos, en muestras de tejido con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama en el HCM.

Se hace una revisión de la etiopatogenia, características morfológicas, factores pronósticos y predictivos del carcinoma de mama como sustento de la investigación y de la importancia de la determinación por IHQ e inmunomarcación de ER, PR y Her-2/neu en el diagnóstico clínico y decisión terapéutica.

Métodos

En el periodo comprendido del 1/o. de mayo al 31 de septiembre del 2011, se seleccionaron muestras de tejido mamario, incluido en parafina, con diagnóstico de carcinoma mamario, con base en los registros existentes en el Archivo de Anatomía Patológica y Archivo Clínico del HCM. Se realizó un estudio clínico en muestras histológicas provenientes de personas enfermas, de tipo transversal, descriptivo, retrospectivo, observacional y de causa a efecto; con alcance descriptivo y diseño con pos prueba únicamente y sin grupo control.

Se obtuvo una muestra dirigida por teoría o por criterio de biopsias de tejidos provenientes de mujeres diagnosticadas con carcinoma de mama del 1/o. de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2010, que reunieran los criterios de inclusión y exclusión.

Las muestras de tejido obtenidas se sometieron a técnica de IHQ de Estreptavidina-Biotina. La cual consiste en la

obtención de cortes histológicos seriados de 3 μ m desparafinados para recuperación del antígeno, lavado en solución de recuperación del antígeno a 95 °C, en olla de presión durante 10 min. Lavado de laminillas con PBS durante 10 seg, bloqueo de la actividad endógena de la peroxidasa con 10 μ L de solución de hidrógeno al 5% durante 5 min, lavado con PBS durante 10 seg, decantación de la solución de lavado y adición del anticuerpo primario diluido en solución *Immunodetector protein blocker/antibody diluent* de acuerdo al siguiente esquema:

- Receptores de estrógenos 1:30.
- Receptores de progesterona 1:50.
- Her-2/neu 1:100.

Posteriormente se lavaron las laminillas con PBS durante 10 min, se agregaron 100 μ L *Botín Link* por cada preparación y se incubó durante 10 min, lavado de laminillas con PBS durante 10 seg, aplicación de 100 μ L de peroxidasa de rábano picante (HRP), incubación durante 10 min para determinación de anticuerpo terciario.

Lavado de las laminillas con PBS durante 10 seg, aplicación de 100 μ L del cromógeno Diaminobencidina por cada preparación e incubación durante 5 min. Lavado de las preparaciones con agua destilada durante 1 min, tinción con hematoxilina de Harris durante 1 min, lavado con agua corriente durante 1 min, contraste con solución acuosa saturada de carbonato de litio durante 15 seg; lavado con agua corriente durante 1 min.

Las muestras así obtenidas se deshidrataron en soluciones de alcohol etílico de 70, 80, 96 y 100% durante 5 min, aclaramiento en xilol y montaje en resina sintética.

Como control positivo de la tinción se utilizó un bloque de tejido embebido en parafina correspondiente a carcinoma de mama proveniente del Laboratorio de Inmunohistoquímica del Departamento de Patología del HCM.

Las laminillas así obtenidas se observaron en el microscopio biológico de investigación para cinco observadores modelo B-X50 *Olympus optical*, por dos Médicos Cirujanos Militares, con especialidad en Patología, con más de cinco años de ejercer la profesión, quienes realizan periódicamente pruebas inter e intrasujeto para disminuir sesgos de interpretación, además del investigador. Se tomaron microfotografías representativas.

Las variables correspondientes a ER, PR y Her-2/neu se registraron de forma dicotómica como presencia (positiva)-ausencia (negativa), porcentaje de superficie de inmunotinción. Se estableció la relación triple negativo y Her-2/neu con el grado histológico y diagnóstico molecular. Como complemento y con el objeto de definir el constructo de la investigación, se consideraron la edad, clasificación histológica, grado histológico y actividad tumoral.

Los valores así obtenidos se capturaron conforme a una matriz de datos en un sistema informático para su análisis; se presentaron en tablas de frecuencias, gráficas de barras separadas y diagramas de caja. Para el análisis estadístico

se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión. Prueba de Kruskal Wallis, Test Comparativo de Dunns, tomando como significativos valores de $p < 0.05$ para demostrar la relación existente entre los receptores hormonales ER, PR y Her-2/neu.

Resultados

Estadística descriptiva

Se identificaron 170 muestras de tejido con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama correspondientes al periodo comprendido entre el 1/o. de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2010, provenientes del Archivo de Anatomía Patológica del HCM.

Edad

Se presentó un promedio de edad de 53.64 ± 14.32 ; los grupos de edad con mayor frecuencia fueron entre 40 y 69 años (*Figura 1*).

Clasificación histológica

El tipo de neoplasia encontrado con mayor frecuencia fue el CDI, 110 (65%) de los casos; seguido por CDIS, 21(12%) de los casos; carcinoma lobulillar infiltrante, 15(9%); CLIS, seis(10. 6%), entre otros (*Figura 2*).

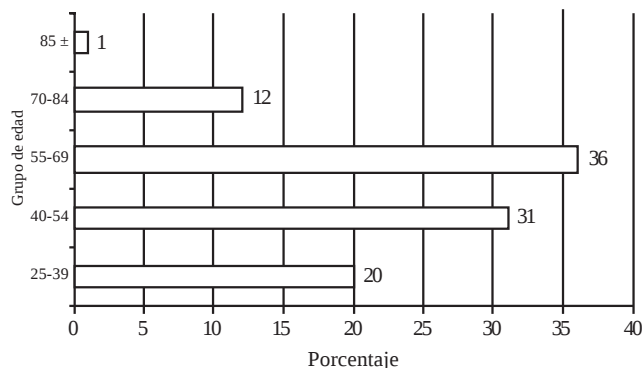


Figura 1. Edad de pacientes con carcinoma de mama. Laboratorio de Inmunohistoquímica 2005-2010. Fuente directa.

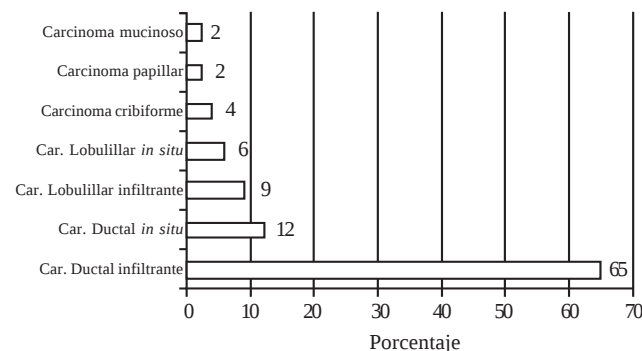


Figura 2. Diagnóstico de pacientes con carcinoma de mama.

Grado histológico

Del total de muestras histológicas, 101 (59%) de los casos correspondieron al grado II, 42 (25%) al grado III y 23 (14%) al grado I (Figura 3).

Expresión para ER

La expresión de ER en las muestras de tejido con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama fue positiva en 104 (61.1%) y negativa en 66 (38.8%) (Figuras 4 y 5).

Expresión para PR

La expresión de PR en las muestras de tejido con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama fue positiva en 98 (57.6%) y negativa en 72 (42.3%) (Figuras 6 y 7).

Expresión de proteína Her-2/neu

La expresión de proteína Her-2/neu en muestras de tejido con carcinoma de mama fue positiva en 61 (36%) y negativa en 109 (64%) (Figuras 8-12).

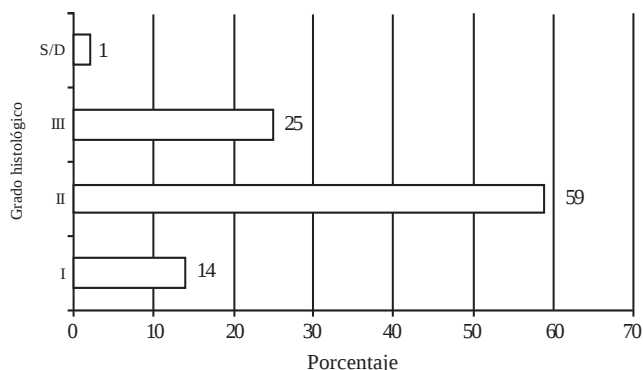


Figura 3. Grado histológico de muestras de carcinoma de mama. Laboratorio de Inmunohistoquímica 2005-2012. Fuente directa.

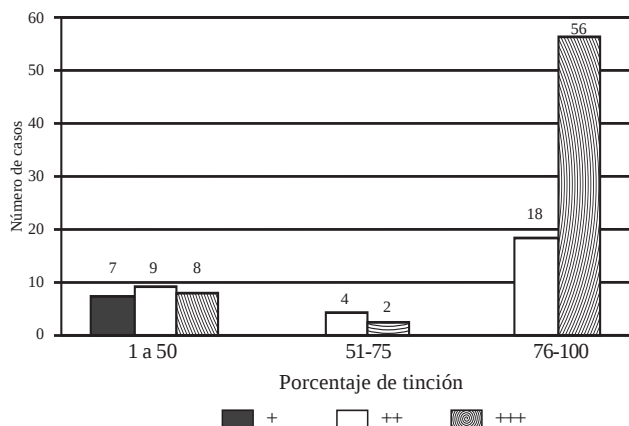


Figura 4. Porcentaje de tinción e intensidad de ER. Laboratorio de Inmunohistoquímica 2005-2010. Fuente directa.

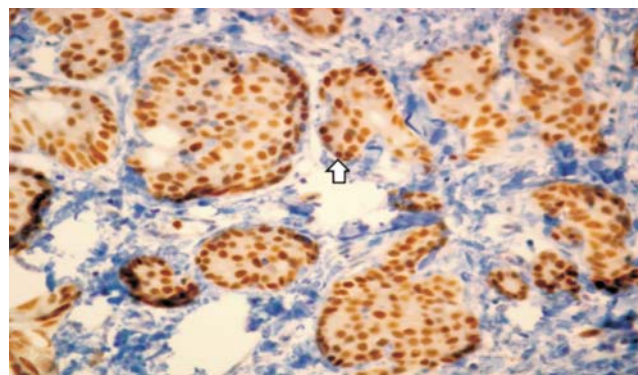


Figura 5. Inmunohistoquímica de ER en carcinoma de mama. Microfotografía de tejido mamario con diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario en la que se observa tinción nuclear positiva del ER en más del 1% de células tumorales. IHQ Estreptavidina-Biotina (40X). Fuente directa.

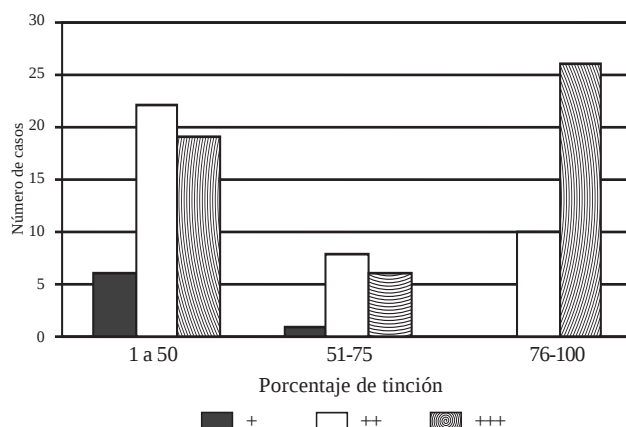


Figura 6. Porcentaje de tinción e intensidad de PR. Laboratorio de Inmunohistoquímica 2005-2011. Fuente directa.

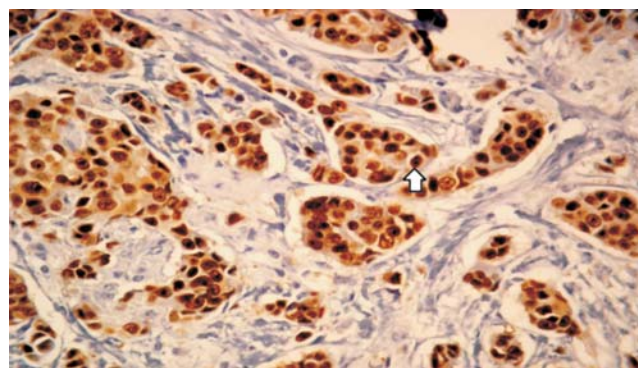


Figura 7. Inmunohistoquímica de PR en carcinoma de mama. Microfotografía de tejido mamario con diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario en la que se observa tinción nuclear positiva del PR en más del 1% de células tumorales. IHQ Estreptavidina-Biotina (60X). Fuente directa.

Triple negativo

Con respecto a su clasificación histológica, los carcinomas tipo basal o triple negativo fueron 33(19.41%), de los cuales, 70% correspondieron a CDI (Figuras 13 y 14).

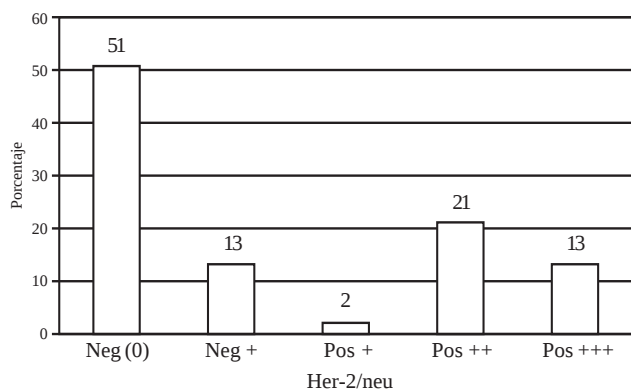


Figura 8. Her-2/neu en muestras de tejido con carcinoma de mama. Laboratorio de Inmunohistoquímica. Fuente directa.

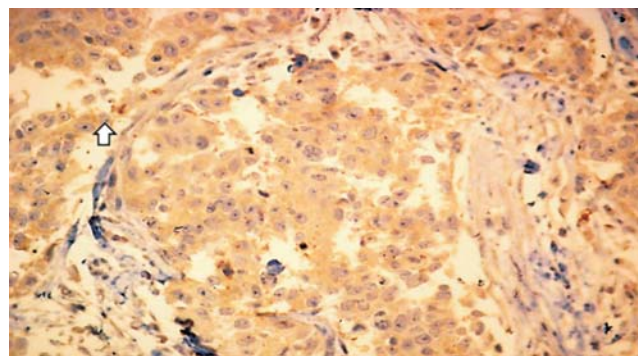


Figura 11. Inmunohistoquímica Her-2/neu negativo (0) en carcinoma de mama. Microfotografía de tejido mamario con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama en la que se observa tinción completamente negativa o débil con membrana incompleta en menos del 10% de células neoplásicas, (Her-2/neu negativo (0)). IHQ Estreptavidina-Biotina (60X). Fuente directa.

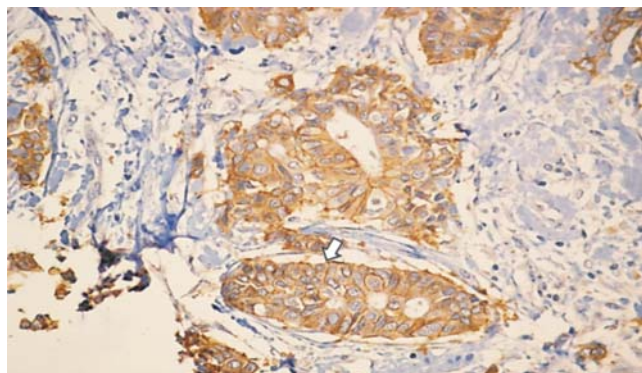


Figura 9. Inmunohistoquímica Her-2/neu pos ++ en carcinoma de mama. Microfotografía de tejido mamario con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama en la que se observa tinción de membrana completa, débil o moderada (anillo delgado), en más del 10% de células neoplásicas (Her-2/neu positiva ++). IHQ Estreptavidina-Biotina (40X). Fuente directa.

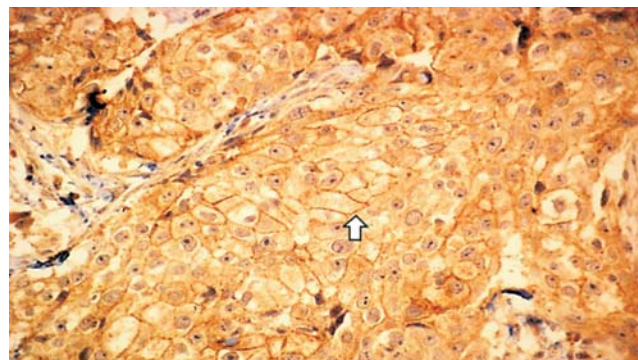


Figura 12. Inmunohistoquímica Her-2/neu negativo (+) en carcinoma de mama. Microfotografía de tejido mamario con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama en la que se observa tinción de membrana débil o vagamente perceptible en más del 10% de células neoplásicas (Her-2/neu negativo +). IHQ Estreptavidina-Biotina (60X). Fuente directa.

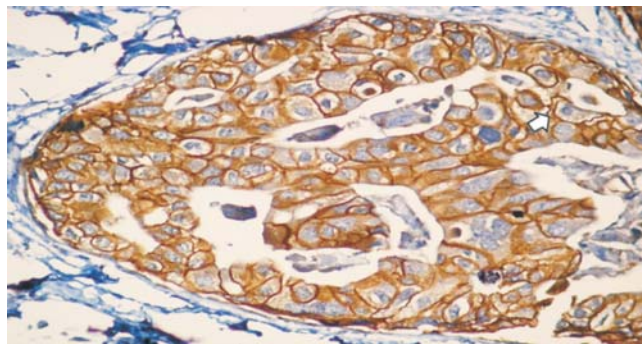


Figura 10. Inmunohistoquímica Her-2/neu pos +++ en carcinoma de mama. Microfotografía de tejido mamario con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama en la que se observa tinción de membrana completa y fuerte (anillo grueso), en más del 10% de células neoplásicas (Her-2/neu positiva +++). IHQ Estreptavidina-Biotina (60X). Fuente directa.

Relación triple negativo vs. grado histológico

La relación de los 33 carcinomas triple negativo, con el grado histológico demostró que 48% correspondieron al grado histológico III, 45% al grado histológico II y 3% al grado histológico I.

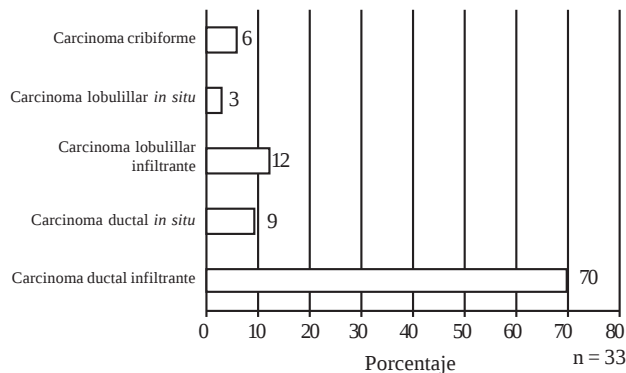


Figura 13. Carcinoma de mama, tinción tipo triple negativo. Laboratorio de Inmunohistoquímica 2005-2010.

Relación Her-2/neu positivo ++

Del total de muestras con carcinoma de mama, 36 (21%) expresaron Her-2/neu positivo ++, 22% tuvieron grado his-

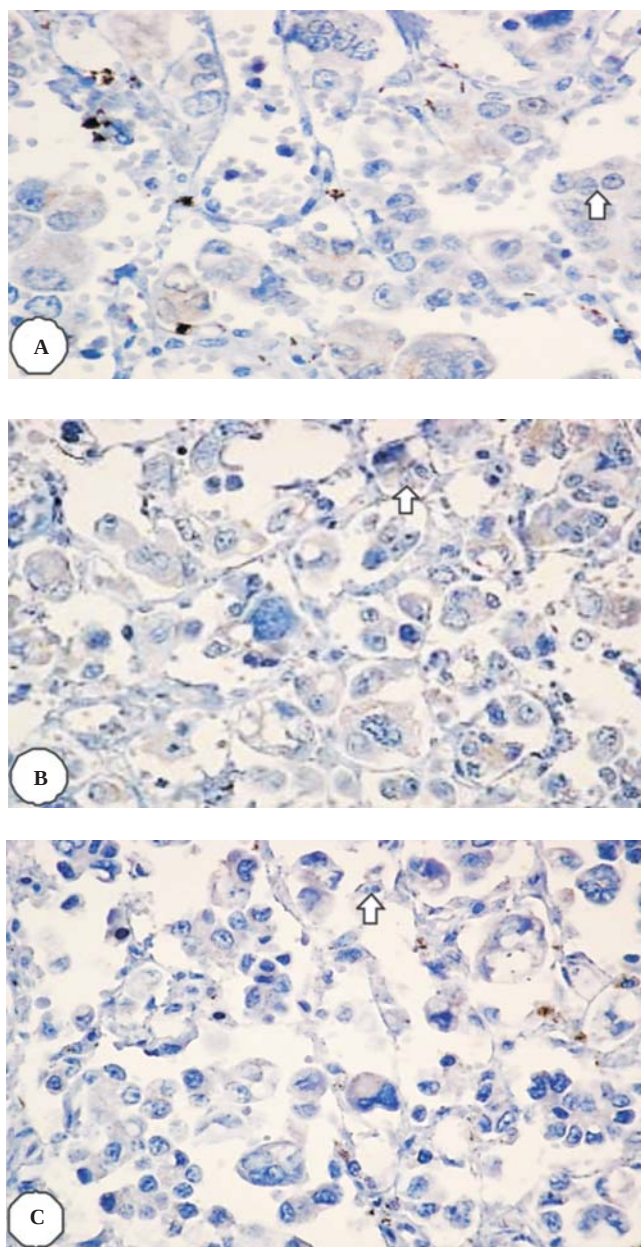


Figura 14. Inmunohistoquímica de carcinoma de mama tipo Triple Negativo. Microfotografía de tejido mamario con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama en la que se observa tinción nuclear negativa de ER, PR (A,B); tinción de membrana negativa de Her-2/neu, (C). IHQ Estreptavidina-Biotina (40X). Fuente directa.

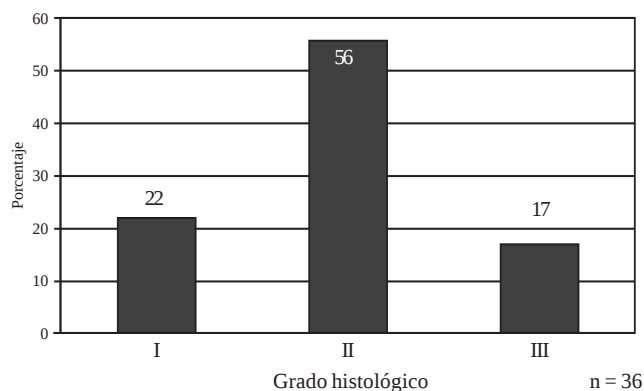


Figura 15. Carcinoma de mama Her-2/neu Pos ++, según grado histológico. Laboratorio de Inmunohistoquímica 2005-2010. Fuente directa.

tológico I, 56% grado histológico II y 17% grado histológico III (Figura 15).

Clasificación molecular

De acuerdo con la clasificación molecular de carcinoma de mama, se observó que 83 (48.9%) correspondieron al tipo luminal A, 24 (14.1%) al tipo luminal B, 30 (17.6%) al tipo Her-2 positivo y 33 (19.41%) al tipo basal o triple negativo (Cuadro 1).

Actividad tumoral

Durante la revisión de los expedientes clínicos correspondientes a los números quirúrgicos de las muestras de tejido con diagnóstico de carcinoma de mama, se encontró que 53% no mostraban actividad tumoral, 23% tenían actividad tumoral y 24% fallecieron (Figura 16).

Estadística inferencial

Correlación ER, PR y Her-2/neu

Mediante prueba de Kruskal Wallis se encontró una correlación estadísticamente significativa entre ER, PR y proteína Her-2/neu ($p < 0.001$) (Figura 17).

Relación ER, PR y Her-2/neu

Mediante prueba de Dunn's no se encontró relación estadísticamente significativa entre la expresión inmunohisto-

Cuadro 1. Clasificación molecular en tejidos con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama. Laboratorio de Inmunohistoquímica.

Carcinoma	Expresión	No de muestras	%
Luminal A	ER + PR + Her-2/neu (neg)	83	48.9
Luminal B	ER + PR + Her-2/neu (pos)	24	14.1
Her-2/neu +	ER – PR – Her-2/neu (pos)	30	17.64
Tipo Basal	ER – PR – Her-2/neu (neg)	33	19.41

Fuente directa.

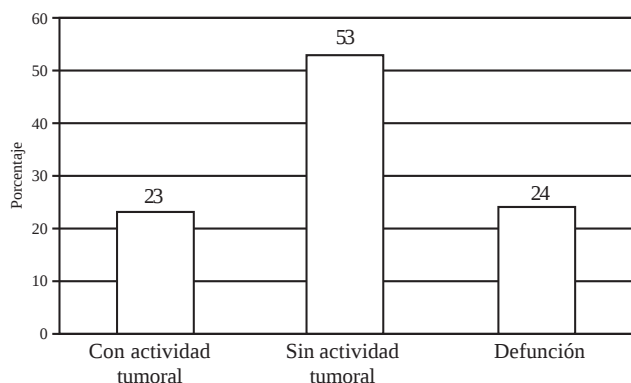


Figura 16. Pacientes con carcinoma mamario y actividad tumoral. Laboratorio de Inmunohistoquímica 2005-2010. Fuente directa.

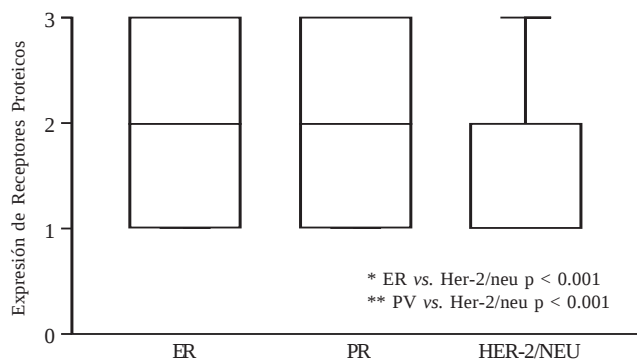


Figura 18. Expresión de ER, PR y Her-2/neu. Laboratorio de Inmunohistoquímica. 2005-2010.

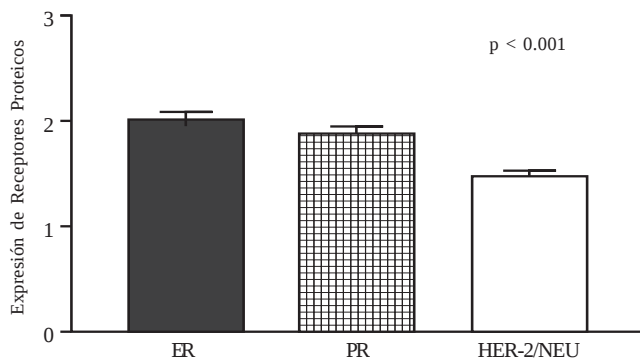


Figura 17. Receptores hormonales ER, PR y Her-2/neu en carcinoma de mama. Laboratorio de Inmunohistoquímica 2005-2010. Fuente directa.

química de ER y PR ($P > 0.05$); mediante el mismo estadístico de prueba, se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre ER y proteína Her-2/neu ($p < 0.001$), PR y proteína Her-2/neu ($P < 0.001$) (Figura 18).

Discusión

Al igual que en la literatura mundial,³⁸ el CDI fue el más frecuente en las muestras estudiadas, alcanzando 65% de los casos (Figura 2).

La frecuencia de los receptores hormonales en muestras de tejido de las pacientes con cáncer de mama de este estudio es semejante a la reportada en la bibliografía de países desarrollados (60-70%)²⁰ por lo que la presencia de receptores hormonales positivos confiere a estas pacientes un buen pronóstico y buena respuesta a terapia endocrinológica.⁹

El ER es un factor de transcripción nuclear activado por estrógeno para regular el crecimiento y diferenciación de células epiteliales en la mama normal;^{21,22} en el presente estudio se encontró ER + en 61.1% de las muestras de carcinoma de mama (Figura 4), similar al 70% de expresión reportada por Dowsett M. y cols., por lo que con base en la relación existente entre la probabilidad de respuesta clíni-

ca a tratamientos hormonales y el nivel de expresión de ER, la posibilidad de las pacientes de esta investigación de responder a terapia hormonal, es buena.²⁰

La IHQ para la expresión de PR, está regulado por la expresión de ER, su expresión indica que la vía del ER es funcional como se evidenció en este estudio al no existir diferencia estadísticamente significativa en la expresión de ambos marcadores,^{23,24} obteniéndose inmunotinción nuclear positiva en 57.6% muestras (Figura 6); resultados similares a los obtenidos por Viale G. y cols., quienes lograron PR + del 60-70% para el carcinomas de mama, y dada la correlación directa existente entre los niveles de expresión de PR y la respuesta a la terapia hormonal los consideraron Factores Pronósticos y Predictivos.²⁵

La proteína Her-2/neu localizada en el cromosoma 17, codifica un receptor de tirocina-cinasa que reside en la superficie de la membrana de las células epiteliales de mama, formando complejos con proteínas similares que actúan como receptores de ligandos tales como el factor de crecimiento que regula funciones celulares normales, proliferación celular y apoptosis.^{26,27} Estudios realizados en los últimos 25 años evidencian que la proteína Her-2/neu está amplificada hasta en 30% de los carcinomas de mama.^{26,27} En nuestro estudio, la proteína Her-2/neu se amplificó en la membrana de las células con carcinoma de mama en 36% de las muestras inmunomarcadas (Figuras 8-12).

Debido a que la expresión de proteína Her-2/neu, detectable por IHQ, ha sido objeto de controversia debido a la cantidad de falsos positivos, debe confirmarse su amplificación por HISC, con el objeto de no administrar innecesariamente Trastuzumab para el control de la neoplasia.^{21,28,29}

En los carcinomas de mama que expresan proteína Her-2/neu pos ++, la tinción de la membrana celular se identifica como completa, débil o moderada en "anillo delgado" y se observa en más de 10% de las células neoplásicas.³⁰ La inmunotinción Her-2/neu pos ++ en los tejidos con carcinoma de mama de este estudio fue de 21%, considerado como bajo (Figuras 8-12). En un estudio realizado por Quiñonez U, en el Hospital Español de México, para la validación de IHQ para la proteína Her-2/neu pos ++ en 112

muestras de carcinoma mamario, reportó su expresión en 39.28% de los casos, con una amplificación alta o baja.³¹

No obstante los avances ocurridos en las últimas dos décadas en relación al tratamiento del carcinoma de mama, y que a partir de 1990 se demostró la relación directa entre el pronóstico y tratamiento con la determinación por IHQ de ER, PR y proteína Her-2/neu, demostrando el valor pronóstico de estos marcadores y de su clasificación molecular, este padecimiento continúa siendo un problema de salud a nivel mundial, debido probablemente a la oportunidad diagnóstica del padecimiento.^{32,33}

Con base en la clasificación molecular de los tejidos, 48.9% de las muestras de este estudio correspondió al carcinoma luminal A (*Cuadro 1*), el cual se asocia a un excelente pronóstico, con opción de respuesta al tratamiento de terapia hormonal basada en TAM, moduladores de ER e inhibidores de aromatasas (SERMs).³⁴

El carcinoma luminal B incluyó 14.1% (*Cuadro 1*), confiriendo una buena respuesta a terapia hormonal basada en TAM, SERMs y quimioterapia.^{35,36,37}

El tratamiento de las dos formas de carcinoma tipo luminal se sustenta en el estudio del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-24), mismo que cita que las pacientes con ER positivo, tienen un riesgo significativamente menor de padecer la enfermedad invasiva, si son diagnosticadas oportunamente y sometidas a terapia hormonal, en comparación con aquellas que expresan receptores hormonales negativos.³⁸

El carcinoma tipo Her-2/neu + tiene el peor pronóstico, ya que no expresa ER y PR;⁷⁴ en la literatura mundial corresponde al 15-25% de todos los carcinomas de mama y responde a Herceptin y quimioterapia basada en antraciclinas.³⁹ En nuestro estudio se presentó en 17.64% de las muestras (*Cuadro 1*).

El carcinoma de mama triple negativo o basal, surge de la capa externa o basal de los ductos de la mama, revestidos de células mioepiteliales.⁴⁰ Representa aproximadamente 10-20% de todos los tipos de carcinoma mamario y su pronóstico es desfavorable.⁴¹ Los carcinomas de mama triple negativo, como su nombre lo dice, son negativos a ER, PR y Her-2/neu.⁴² En nuestro estudio se encontraron 19.41% casos, de acuerdo con lo esperado (*Cuadro 1*).

La estirpe histológica de los 33 casos triple negativo, fue la de CDI (70% de las muestras), similar a la reportada en la literatura. Hasta la fecha no existe recomendación de terapia sistémica específica para estos tumores, basada en las evidencias, por lo que se utiliza solamente quimioterapia.^{41,43}

El análisis de la actividad tumoral, basada en la revisión de los expedientes clínicos correspondientes a los números quirúrgicos de las muestras con tejido diagnosticado histopatológicamente como carcinoma de mama, fortalece los hallazgos inmunohistoquímicos, ya que en el 2011, 53% continúan sin actividad tumoral, 23% tienen actividad tumoral y sólo 24% fallecieron.

El análisis de los resultados denota que no existe relación estadísticamente significativa en la expresión de ER y

PR; pero sí entre ER y proteína Her-2/neu ($p < 0.001$), PR y proteína Her-2/neu ($p < 0.001$), por lo que se acepta la hipótesis de investigación de que la expresión de los receptores hormonales ER y PR es más frecuente en células con carcinoma de mama, en relación con la expresión de la proteína Her-2/neu (*Figura 12*).

Conclusiones

1. El carcinoma ductal infiltrante es el más frecuente en las muestras estudiadas.
2. La expresión de ER (61.1%), PR (57.6%) y proteína Her-2/neu (36%) en muestras de tejido mamario con diagnóstico histológico de carcinoma mamario, procedentes del Laboratorio de Inmunohistoquímica del HCM, es similar a la de la literatura mundial.
3. La clasificación molecular de los tejidos correspondió a 48.9% de carcinoma luminal A, 14.1% de carcinoma luminal B, 17.64% de carcinoma tipo Her-2/neu y 19.41% al carcinoma de mama triple negativo o basal. La estirpe histológica de los casos triple negativo, correspondió a CDI, similar a lo reportado en la literatura mundial.
4. El 53% de las pacientes cuyas muestras se estudiaron, estaban vivas y sin actividad tumoral al momento del estudio.
5. No existe diferencia estadísticamente significativa en la expresión de ER y PR; pero sí entre ER y proteína Her-2/neu ($p < 0.001$), PR y proteína Her-2/neu ($p < 0.001$), por lo que se acepta la hipótesis de investigación de que la expresión de los receptores hormonales ER y PR es más frecuente en células con carcinoma de mama, en relación con la expresión de la proteína Her-2/neu.

Referencias

1. Programa de formación continua en medicina 7a. Serie. 1. Medicina México. Enfermedades Oncológicas III 2008; 3: 685-49.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía; Mujeres y hombres en México 2009. 13a. Ed. México: p. 53-65.
3. Segunda Revisión de Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama. México: 2006, p. 1-45.
4. Nandi S, Guzmán. Hormones and Mammary Carcinogenesis in mice, rats and Humans: A Unifying hypothesis. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 3650-7.
5. Clemons M, Goss P. Estrogen and The Risk Of breast Cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276-85.
6. Sánchez P. Receptores Estrogénicos Alfa y Beta en el Cáncer de Mama. *Acta Médica. Hospital de Oncología Centro Médico siglo XXI* 2003; 3: 159-61.
7. Singletary E. Rating the risk factors for breast cancer. 2003; 237(4): 474-82.
8. Torres TR. Tumores malignos. Tumores de Mama Diagnóstico y Tratamiento. Editorial Interamericana Mc Graw Hill; p. 269-78.
9. Tsuda H. Review Article Her-2 (c-erb-2) Test Update; Present Status and Problems *Breast Cancer* July 2006; 13: 236-48.
10. Mc Guire W. Estrogen receptor in human breast cancer. *J Clin Invest* 1973; 52: 73-88.
11. Allred DC. Commentary: hormone receptor testing in breast cancer: a distress signal from Canada. *Oncologist* 2008; 13: 1134-6.
12. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor sta-

tus alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1973-9.

13. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, Rose C, Christensen I, Rasmussen BB, Poulsen HS. The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid-binding assays *Eur J Cancer* 1990; 26: 442-9.

14. Buzdar A, Vergote I, Sainsbury R. The impact of hormone receptor status on the clinical efficacy of the new-generation aromatase inhibitors: a review of data from first-line metastatic disease trials in postmenopausal women. *Breast J* 2004; 10: 211-17.

15. Pothos A. Comparison of Chromogenic in situ Hybridization with Fluorescence in Situ Hybridization and Immunohistochemistry for the Assessment of Her-2/neu. *Oncogene in Archival Material of Breast Carcinoma. Acta Histochem and Cytochem* 2008; 41(3): 59-64.

16. Park K. Comparing Fluorescence in situ Hybridization and Chromogenic in situ Hybridization Methods to Determine the HER2/Neu status in primary breast carcinoma using tissue microarray. *Mod Pathol* 2003; 16(9): 937-43.

17. Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, et al. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3: 379-98.

18. Barrena J. Relación de receptores hormonales en el cáncer de mama con variables pronósticas: afectación ganglionar, tipos y grados histológicos, status menopáusico y marcadores tumorales. *Clin Invest Gin Obst* 1997; 24: 84-91.

19. Ersnter VL, Barlow WE. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, 2002; 94: 1546-54.

20. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: a hypothesis-generating study. 2005; 23: 7512-17.

21. Clarke RB. Steroid receptors and proliferation in the human breast. *Steroids* 2003; 68: 789-94.

22. Keen JC, Davidson NE. The biology of breast carcinoma 2003; 97(3): 825-33.

23. Elledge RM, Allred DC. Clinical aspects of estrogen and progesterone receptors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds). *Diseases of the Breast* 2004; 3: 602-17.

24. Anderson E. Progesterone receptors-animal models and cell signaling in breast cancer: The role of estrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumor genesis. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 197-201.

25. Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Chemo endocrine compared with endocrine adjuvant therapies for node - negative breast cancer: predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1404-10.

26. Gullick WJ. The type 1 growth factor receptor family: new ligands and receptors and their role in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 43-53.

27. Menard S, Tagliabue E, Campiglio M, et al. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol* 2000; 82: 150-62.

28. Cabrera C, Morales I. Estudio comparativo de la amplificación de Her2/neu mediante FISH y PCR cuantitativa en tiempo real en tumores de mama. *Revista de Oncología Barcelona* 2010; 28: 26-30.

29. Stockler M, Boyd N, Tannock I. Guide to studies of diagnostic, prognostic factors, and treatments, in Tannock I: *The basic science of oncology* 1998; 3: 446-92.

30. Wolf AC, Hammond ME. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer 2007; 131: 18-33.

31. Quiñonez U. Estudio comparativo in situ cromogénico para CerbB2, como método de validación de inmunohistoquímica para Her-2/neu, en casos de Carcinoma mamario. Hospital Español de México. *Patología Revista Latinoamericana* 2010; 47(4): 129-34.

32. Ross JS, Symmans WF, Pusztai L, et al. Breast cancer biomarkers. *Adv Clin Chem* 2005; 40: 99-125.

33. Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G. Stable «portrait» of breast tumors during progression: data from biology, pathology and genetics. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 497-522.

34. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 8418-8423.

35. Nadji M, Gómez-Fernández C, Ganjei-Azar P, et al. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 21-7.

36. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1973-9.

37. Morales-Vázquez. Estrategias clínicas y Desarrollo de las Bases Científicas en el Empleo de Hormonoterapia para Cáncer de Mama. *Cancerología* 2006; 1: 163-75.

38. Allred CD, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 35-46.

39. Doane AS, Danso M, Lal P, et al. Androgen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. *Oncogene* 2006; 25: 3994-4008.

40. Mocellin S, Provenzano M, Rossi CR, Pilati P, Nitti D, Lise M. DNA array-based gene profiling: from surgical specimen to the molecular portrait of cancer. *Ann Surg* 2005; 241: 16-26.

41. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295: 2492-502.

42. Cleator S, Heller W, Coombes C. Triple negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007; 8: 235-44.

43. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007; 9: 4.

