

Artículo Original

Correlación entre los parámetros morfológicos y factores pronósticos moleculares en el carcinoma ductal infiltrante de mama, NOS.

Correlation between morphologic factors and molecular prognosis factors in infiltrating ductal breast carcinoma.

Dr. Pablo Ortega, Ing. Carmen Liz Ugalde, Dra. María Isabel Pérez, Dra Araceli Palta,
Dr. Vladimir Roca, PhD María Elena Cazar, Dr. Juan Cañizares.

Departamento de Anatomía Patológica. Sección Bioinformática.

Departamento de Oncología Clínica. Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca - Universidad del Azuay.

RESUMEN

Introducción: El carcinoma ductal infiltrante, sin patrón específico, representa el tipo histológico más frecuente de los tumores malignos mamarios y presenta un comportamiento biológico diverso. La variable evolución de la enfermedad ha estimulado a los investigadores a definir los parámetros que permitan delimitar subgrupos de pacientes con el objetivo de optimizar la terapéutica. Los factores pronósticos de primera generación han logrado tener resultados satisfactorios. Las técnicas inmunohistoquímicas han permitido señalar nuevas rutas terapéuticas con resultados poco contrastados. La valoración comparativa de ambos parámetros está escasamente reflejada en la literatura.

Material y métodos: Se han determinado en 107 pacientes con carcinoma ductal infiltrante (NOS) el tamaño tumoral, grado histológico combinado, estatus ganglionar axilar y la expresión de receptores estrogénicos, p53, MIB-1 y HER2/neu, correlacionándose entre sí los parámetros morfológicos e inmunohistoquímicos.

Resultados: Hemos obtenido correlación estadísticamente significativa entre la expresión positiva de receptores estrogénicos con el grado nuclear, índice mitótico, formación de túbulos y grado histológico, estado ganglionar axilar y número de ganglios afectados cuando es superior a 4, pero no con el tamaño tumoral. La diferente expresión de p53 no muestra variaciones significativas cuando se relaciona con los diferentes parámetros morfológicos, solamente con la formación de túbulos. El MIB-1 se correlaciona solamente con el índice mitótico. La expresión de HER2/neu se correlaciona significativamente con grado nuclear, índice mitótico y grado histológico, estado ganglionar axilar y número de ganglios afectados cuando es superior a 4, pero no con el tamaño tumoral ni con la formación tubular.

Conclusión: Los tumores que muestran positividad para receptores estrogénicos se asocian con tumores de grado histológico alto y con estado ganglionar positivo. Los tumores con expresión de HER2/neu se correlacionan con grado histológico alto y con estado ganglionar positivo, principalmente con el grupo de más de 4 ganglios axilares afectados.

Palabras claves: *Carcinoma ductal infiltrante, HER2/neu, factores pronósticos.*

Correspondencia:

Pablo Ortega, MD
Department of Pathology Medical College of Wisconsin
Milwaukee, WI
PO Box 26509 e-mail: portega@mcw.edu

® Los Derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer.

ABSTRACT

Introduction: Invasive ductal carcinoma is the most frequent malignant tumor of the breast and its behavior is heterogeneous. Different therapeutic groups have been established depending on the morphologic features. Immunohistochemistry has opened new therapeutic options but the results are not contrasted enough.

Material and methods: We have correlated tumor size, combined histological grade, axillar ganglionar status and p53, MIB1, HER2/neu and expression of estrogens receptors in 107 patients with invasive ductal carcinoma of the breast.

Results: There is statistic correlation between expression of estrogens receptors and nuclear grade, mitotic index, tubular differentiation, histological grade, axillar ganglion status and metastatic lymphatic ganglion group. There is not correlation with the tumor size. There are not significant alterations in p53 expression when it is correlated with the different morphologic parameters, only with tubular differentiation. El MIB1 expression have statistic correlation only with mitotic index. HER2/neu expression correlates with nuclear grades, mitotic index, and histological grade. Axillar lymph nodes status and metastatic lymphatic ganglion group. There is no correlation with the tumor size and tubular differentiation.

Conclusions: The tumors estrogens receptors (+) have statistic correlation with histological high grade and axillar ganglion status (+). The tumors HER2/neu (+) have statistic correlation with histological high grade and axillar ganglion status (+), especially in the group > 4.

Key words: *Invasive ductal carcinoma, HER2/neu, prognostic factors.*

INTRODUCCIÓN.

El cáncer de glándula mamaria representa el 12.7% de todos los tumores malignos entre mujeres en el cantón Cuenca, sin embargo, la mortalidad es baja⁽¹⁾. Datos globales también muestran que la mortalidad por cáncer de glándula mamaria ha disminuido⁽²⁾. Esto podría ser debido al diagnóstico temprano y mejores esquemas de tratamiento basados en el conocimiento de factores pronósticos, pero la incidencia sigue aumentando. El comportamiento es extremadamente heterogéneo^(3,4,5); en este contexto podemos decir que muchas pacientes que han recibido tratamiento nunca recaen, otras lo hacen precozmente y algunas en forma tardía, inclusive más de 10 años después del diagnóstico



inicial de esta enfermedad. El número cada vez mayor de opciones terapéuticas han despertado el interés por conocer los factores que puedan determinar el comportamiento biológico de esta patología para, de esta manera, mejorar el futuro y calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama. Desde el punto de vista histopatológico, la escala de Scarff, Bloom y Richardson modificada por Elston^(6,7,8) para determinar el grado histológico, así como técnicas especiales como la inmunohistoquímica, FISH o CISH, han servido en algunos casos, para predecir el comportamiento de algunos tumores⁽⁹⁾. La determinación de la proteína Her2/neu es uno de los objetivos terapéuticos más importantes en la actualidad^(10,11,12).

El objetivo del presente estudio es establecer correlación entre los factores inmunohistoquímicos moleculares y los factores pronósticos histopatológicos clásicos en pacientes con carcinoma ductal infiltrante de mama, NOS.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se analizaron 107 casos de pacientes que fueron sometidas a mastectomía radical, lumpectomía o cuadrantectomía con disección ganglionar axilar en el período comprendido entre octubre del 2006 a octubre del 2008, cuyo reporte histopatológico incluyó carcinoma ductal infiltrante, NOS, con panel de inmunohistoquímica completo, el mismo que comprendió receptores de estrógeno (RE), p53, MIB-1, E-cadherina y HER2/neu. La determinación de la expresión de RE (clon RBT11), R.P (PR1) Ki-67 (clon MIB-1) p53 (DO-7), Her2/neu (CB11) y E-Cadherina (35B5); se realizó en bloques de parafina con cortes histológicos de 4 um de espesor, la recuperación antigénica se hizo en una olla de presión digital durante 15 minutos en tampón citrato a pH6 para los anticuerpos R.E, R.P, p53, Ki-67; y tampón EDTA pH9 para el Her2/neu y E-cadherina. Posteriormente se realizó una inhibición de la peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 3% durante 10 minutos y se incubaron con el anticuerpo primario con la dilución correspondiente: RE (1:100), RP (1:120), MIB-1 (1:50), P53 (1:300), Her2/neu (1:150) y E-cadherina (1:50) durante 30 minutos. El método utilizado para la detección

fue el de estreptoavidina-biotina marcada con peroxidasa y el cromógeno del revelado fue diaminobencidina (DAB). Todos los casos que sobreexpresaron la proteína Her 2/neu, catalogados como 2+, se les realizó la amplificación del gen por medio de Hibridación in situ Cromogénica (CISH). Tabla 1.

Tabla 1. Guía de interpretación del Test de Her2 CISH (Zymed)

Amplificación	Alta amplificación: Cuando hay más de 10 dots o grandes clusters del gen Her2 o una mezcla de estos por núcleo en más del 50% de células con cáncer Baja amplificación: Cuando hay de 5 a 10 dots del gen Her2 o pequeños clusters o una mezcla de estos por núcleo en más del 50% de células neoplásicas .
Sin amplificación	Polisomía: Cuando hay de 3 a 5 dots del gen Her2 por núcleo en más del 50% de células con cáncer. Diploide: 1-2 dots del gen Her2 por núcleo en más del 50% de células con cáncer.

En cada uno de ellos se valoró: el grado histológico, previa confirmación inmunohistoquímica, E-cadherina positivo, según la escala de Scarff-Bloom-Richardson, en cortes histológicos teñidos con H-E (Figura 1).

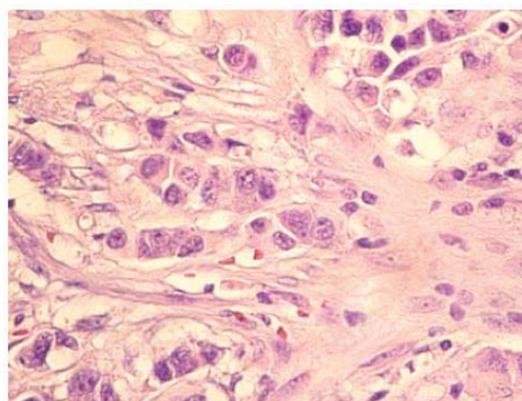


Figura 1. Carcinoma ductal infiltrante, NOS, grado 2. H.E 20x

El conteo de mitosis, grado nuclear y formación de túbulos se realizó según las recomendaciones de la OMS, utilizando softwares diseñados por el departamento de bioinformática del Instituto del Cáncer Solca Cuenca - ICSC (Figura 2).

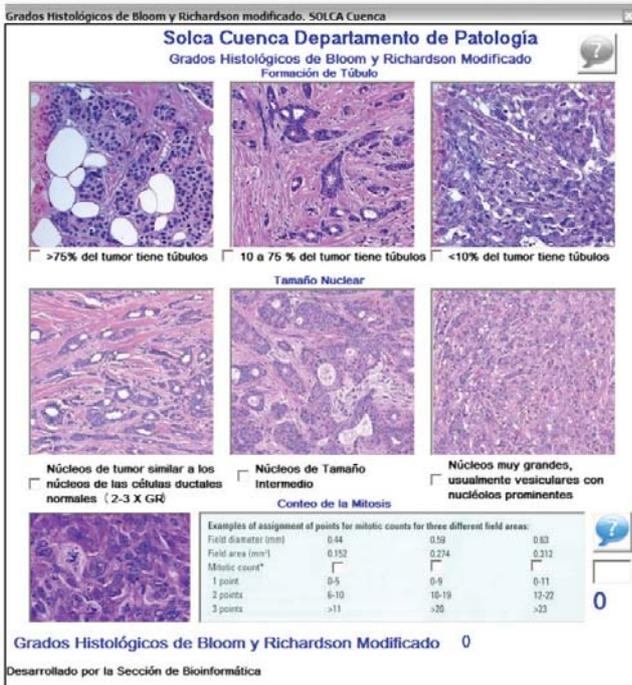


Figura 2. Software para la evaluación del grado histológico según la clasificación Bloom y Richardson modificada por Elston.

La valoración inmunohistoquímica de los receptores de estrógeno (RE) se la realizó según la escala de Allred, mediante un software diseñado por el departamento de bioinformática del ICSC. (Figura 3)

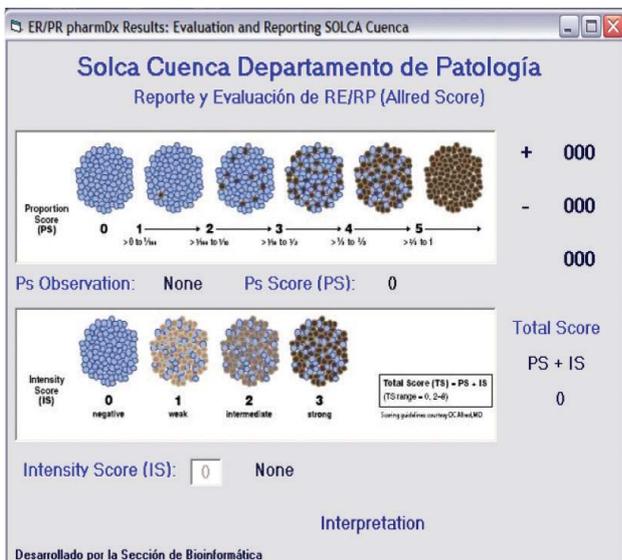


Figura 3. Software para la valoración de los receptores hormonales en el cáncer de ductal infiltrante, NOS.

Para la valoración del p53 y MIB-1, hemos considerado como punto de corte 10%, por lo tanto se calificó como

positivos todos aquellos tumores cuyas células presentaron inmunoposividad nuclear mayor al 10%, y negativos aquellos con expresión igual o menor a 10%.

La expresión de HER2/neu se valoró como positiva fuerte (3+) cuando más del 10% de las células tumorales exhibieron tinción de membrana completa e intensa; positiva débil (2+) cuando más del 10% de las células neoplásicas exhiben tinción de membrana débil o incompleta (Figura 4); y negativa (0) cuando la tinción de membrana es negativa o (1+) cuando menos del 10% de las células tumorales exhiben tinción de membrana débil o incompleta. En los casos con resultado 2+, se realizó la confirmación mediante técnica de CISH (Figura 5).

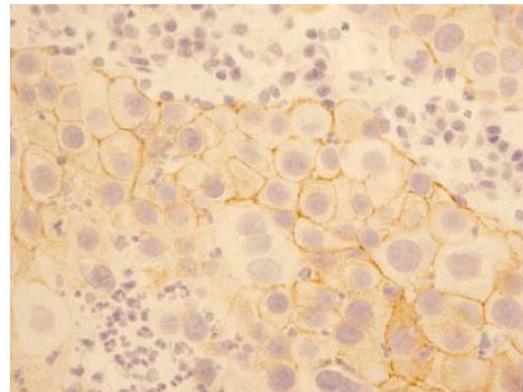


Figura 4. Valoración Inmunohistoquímica de Her2/neu: Score:2+

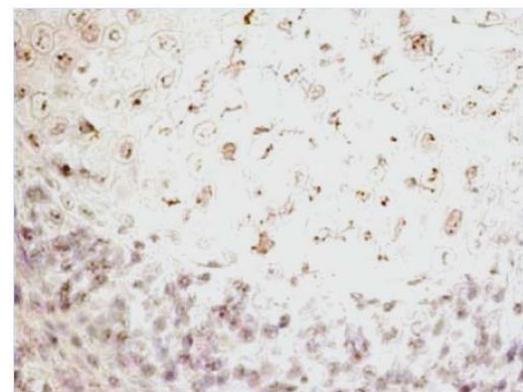


Figura 5. CISH: Alta amplificación B, Múltiples dots (> 10 dots por núcleo)

Se correlacionó el Tamaño Tumoral (TT), Tamaño Tumoral Medio (TTM), Grado Histológico (GH) y sus tres parámetros (formación tubular-FT-, grado nuclear -GN- e índice mitótico-IM-), el Estado Ganglionar (EG) y el número de ganglios axilares afectados, con cada uno de los parámetros

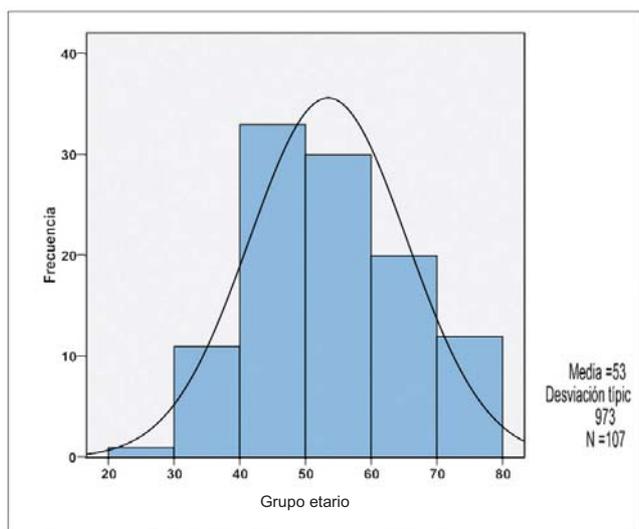


referidos con la expresión inmunohistoquímica de RE, p53, MIB-1 y HER2/neu. En la valoración de los parámetros que integran el GH, FT1, FT2 y FT3 indican marcada, moderada y escasa o nula formación tubular, respectivamente; GN1, GN2 y GN3 indican escasa, moderada e intensa atipia nuclear, respectivamente; IM1, IM2 e IM3 indican bajo, moderado y alto índice mitótico, respectivamente.

Una vez recolectada la información fue ingresada en la base de datos diseñada para el efecto en el software SPSS v.15 para su evaluación, tabulación, presentación y análisis. A fin de determinar asociación estadística se utilizó la prueba de X2 de Pearson o el test de Fisher de acuerdo con la composición de la tabla de 2 x 2. La bondad de la correlación obtenida se analizó al 95 y 99% de confianza.

RESULTADOS.

El rango de edad de las 107 pacientes analizadas fue de 29 a 79 años, con una media de edad de 53 años (desviación estándar ±11). (Figura 6)



Fuente: Base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca. Autor: Dr. Pablo Ortega E. y colaboradores.

Figura 6: Edad de pacientes con carcinoma ductal infiltrante, NOS, ICSC, 2006 - 2008

Receptores Estrogénicos

El 78% de los tumores expresaron RE (+).

Receptores Estrogénicos y Tamaño Tumoral

De los tumores RE (+), setenta y un casos (66%) midieron más de 2 cm. El tamaño tumoral medio del grupo de tumores RE (+) fue de 2,87 cm. El tamaño tumoral medio del grupo

RE (-) fue de 3.90 cm. (p=1,000).

Receptores Estrogénicos y Grado Histológico

Del grupo de tumores RE (+) los parámetros morfológicos más frecuentes fueron: la formación tubular 3 con el 37%; el grado nuclear 2 con 62% (p=0,017) y el índice mitótico 3 con el 48% (p=0,030). Todos los tumores con diferenciación tubular grado 1 y con índice mitótico 1 fueron RE (+). (p=0,003 y p=0,030 respectivamente).

En cuanto al grado histológico, los tumores que fueron RE (+) en su mayoría fueron grado histológico alto (GH II 30% y GH III 31%). Además, el 100% de los tumores con GH I fueron RE (+) (p< 0.001). (Tabla 1)

PARAMETROS MORFOLOGICOS	RECEPTORES ESTROGENO		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
FORMACION TUBULOS				
FT1	7 (7%)	0 (0%)	7 (7%)	0,003
FT2	36 (34%)	3 (3%)	39 (36%)	
FT3	40 (37%)	21 (20%)	61 (57%)	
Total	83 (78%)	24 (22%)	107(100%)	
GRADO NUCLEAR				
GN1	5 (5%)	5 (4,67%)	10 (9,35%)	0,017
GN2	64 (62%)	15 (14%)	79 (79)	
GN3	12 (11%)	6 (6%)	18 (17%)	
Total	83 (78%)	24 (22%)	107(100%)	
MITOSIS				
IM1	16 (15%)	0 (0%)	16 (15%)	0,030
IM2	16 (15%)	3 (3%)	19 (18%)	
IM3	51 (48%)	21 (20%)	72 (70%)	
Total	83 (78%)	24 (22%)	107(100%)	
GRADO HISTOLOGICO				
GH I	18 (17%)	0 (0,00%)	18 (17%)	<0,0005
GH II	32 (30%)	3 (3%)	35 (33%)	
GH III	33 (31%)	21 (20%)	54 (50%)	
Total	83 (78%)	24 (22%)	107(100%)	

Fuente: Base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca. Autor: Dr. Pablo Ortega E. y colaboradores.

Tabla 1. Correlación entre receptores estrogénicos y parámetros morfológicos histopatológicos.

Receptores Estrogénicos y Estado Ganglionar

En los tumores RE (+) se encontró que el estado ganglionar más frecuente fue G (-) con el 41%. (p=0,002). Del grupo de tumores RE (-), el grupo de 4 o más ganglios axilares afectados fue el más frecuente con el 12%. (p=0,007). (Tabla 2)

PARAMETROS MORFOLOGICOS	RECEPTORES ESTROGENO		Total	P
	POSITIVO	NEGATIVO		
ESTADO GANGLIONAR				
G (-)	44 (41%)	4 (4%)	48 (45%)	0,002
G (+)	39 (36%)	20 (19%)	59 (55%)	
Total	83 (78%)	24 (22%)	107(100%)	
NUMERO DE GANGLIOS AXILARES AFECTADOS				
G (-)	44 (41%)	4 (4%)	48 (45%)	0,007
G (+) < 4	15 (14%)	7 (7%)	22 (21%)	
G (+) > 4	24 (22%)	13 (12%)	37 (34%)	
Total	83 (78%)	24 (22%)	107(100%)	

Fuente: Base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.

Autor: Dr. Pablo Ortega y colaboradores.

Tabla 2. Correlación entre receptores estrogénicos y estado ganglionar

p53.

El 76% de los tumores mostraron sobreexpresión del p53.

p53 y Tamaño Tumoral

El estudio de correlación entre p53 y Tamaño Tumoral (TT) mostró que el 65% de los tumores con p53 (+) tienen un TT mayor de 2 cm, con un tamaño medio de 3.27 cm (p=0,756).

p53 y Parámetros Morfológicos

Los tumores p53 (+) presentaron en su mayoría una Formación Tubular 3 con el 50%, Grado Nuclear 2 con el 59%, e Índice Mitótico 3 con el 50% (p=0,006, p=0,061 y p=0,144 respectivamente). El Grado Histológico 3 fue el más frecuente con el 42% (p: 0,057). (Tabla 3)

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS	p53		TOTAL	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
FORMACION TUBULOS				
FT1	5 (5%)	2 (2%)	7 (7%)	0,006
FT2	23 (22%)	16 (15%)	39 (36%)	
FT3	53 (50%)	8 (7%)	61 (57%)	
Total	81 (76%)	26 (24%)	107 (100%)	
GRADO NUCLEAR				
GN1	10 (9,35%)	0 (0,00%)	10 (9%)	0,061
GN2	63 (58,88%)	16 (14,95%)	79 (74%)	
GN3	10 (9,35%)	8 (7,48%)	18 (17%)	
Total	81 (75,70%)	26 (24,30%)	107 (100%)	
INDICE MITOTICO				
IM1	9 (8%)	7 (7%)	16 (15%)	0,144
IM2	15 (14%)	4 (4%)	19 (18%)	
IM3	57 (53%)	15 (14%)	72 (67%)	
Total	81 (76%)	26 (24%)	107 (100%)	
GRADO HISTOLOGICO				
GH I	10 (9%)	8 (7%)	18 (17%)	0,057
GH II	26 (24%)	9 (8%)	35 (33%)	
GH III	45 (42%)	9 (8%)	54 (50%)	
Total	81 (76%)	26 (24%)	107 (100%)	

Fuente: Base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.

Autor: Dr. Pablo Ortega y colaboradores.

Tabla 3. Correlación entre p53 y parámetros morfológicos

Correlación entre p53 y Estado Ganglionar

En los tumores p53 (+); el estado ganglionar más frecuente fue G (+) con el 44%. (p=0,290). El número de ganglios axilares más frecuentemente afectados fue iguales o mayores de 4 con el 28%. (p: 0,541). Tabla 4.

	p53		TOTAL	P
	POSITIVO	NEGATIVO		
ESTADO GANGLIONAR				
G (-)	34 (32%)	14 (13%)	48 (45%)	0,290
G (+)	47 (44%)	12 (11%)	59 (55%)	
Total	81 (76%)	26 (24%)	107 (100%)	
NUMERO DE GANGLIOS AXILARES AFECTADOS				
G (-)	34 (32%)	14 (13%)	48 (45%)	0,541
G (+) < 4	17 (16%)	5 (5%)	22 (21%)	
G (+) > 4	30 (28%)	7 (7%)	37 (35%)	
Total	81 (76%)	26 (24%)	107 (100%)	

Fuente: Base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.

Autor: Dr. Pablo Ortega y colaboradores.

Tabla 4. Correlación entre p53 y estado ganglionar.

MIB-1.

En nuestra serie, los tumores con sobreexpresión de MIB-1 representaron el 79%.

MIB-1 y Tamaño Tumoral

El estudio de correlación entre MIB-1 y Tamaño Tumoral (TT) mostró que el 68% de los tumores con sobreexpresión de MIB-1 tienen un TT mayor de 2 cm, con un tamaño tumoral medio de 3.18 cm (p=0,735).

MIB-1 y Parámetros Morfológicos

En los tumores MIB-1 (+) los parámetros morfológicos más frecuentes fueron; Formación Tubular 3 con 46%, el Grado Nuclear 2 con el 55% e Índice Mitótico 3 con el 57% (p=0,693, p=0,069 y p=0,009 respectivamente). El Grado Histológico más frecuente fue GH3 con el 44% (p=0,052). (Tabla 5)

MIB-1 y Estado Ganglionar

En los tumores MIB-1 (+) el Estado Ganglionar más frecuente fue G (-) con el 35%. (p=0,747); el número de ganglios más frecuentemente afectados fue igual o más de 4 G (+) con el 29% (p=0,576). (Tabla 6)



CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS	MIB-1		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
FORMACION TUBULOS				
FT1	6 (6%)	1 (1%)	7 (6%)	0,693
FT2	29 (27%)	10 (9%)	39 (36%)	
FT3	49 (46%)	12 (11%)	61 (57%)	
Total	84 (79%)	23 (22%)	107 (100%)	
GRADO NUCLEAR				
GN1	5 (5%)	5 (5%)	10 (9%)	0,069
GN2	64 (60%)	15 (14%)	79 (74%)	
GN3	15 (14%)	3 (3%)	18 (17%)	
Total	84 (79%)	23 (22%)	107 (100%)	
INDICE MITOTICO				
IM1	8 (7%)	8 (7%)	16 (15%)	0,009
IM2	15 (14%)	4 (4%)	19 (18%)	
IM3	61 (57%)	11 (10%)	72 (67%)	
Total	84 (79%)	23 (22%)	107 (100%)	
GRADO HISTOLOGICO				
GH I	11 (10%)	7 (7%)	18 (17%)	0,052
GH II	26 (24%)	9 (8%)	35 (33%)	
GH III	47 (44%)	7 (7%)	54 (50%)	
Total	84 (79%)	23 (22%)	107 (100%)	

Fuente: Base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.
 Autor: Dr. Pablo Ortega y colaboradores.

Tabla 5. Correlación entre MIB-1 y parámetros morfológicos.

	MIB-1		Total	P
	POSITIVO	NEGATIVO		
ESTADO GANGLIONAR				
G (-)	37 (34,58%)	11 (10,28%)	48 (45%)	0,747
G (+)	47 (43,93%)	12 (11,21%)	59 (55%)	
Total	84 (78,50%)	23 (21,50%)	107 (100%)	
NUMERO DE GANGLIOS AXILARES AFECTADOS				
G (-)	37 (35%)	11 (10%)	48 (45%)	0,576
G (+) < 4	16 (15%)	6 (6%)	22 (21%)	
G (+) > 4	31 (29%)	6 (6%)	37 (35%)	
Total	84 (79%)	23 (22%)	107 (100%)	

Fuente: Base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.
 Autor: Dr. Pablo Ortega y colaboradores.

Tabla 6. Correlación entre MIB-1 y estado ganglionar.

HER2/neu.

En nuestra serie, los tumores con amplificación de HER2/neu representaron el 30%.

HER2/neu y Tamaño Tumoral

La mayoría de tumores con sobreexpresión de HER2/neu tienen un TT mayor de 2 cm, con un tamaño tumoral medio de 3.27 cm (p=0,545).

HER2/neu y Parámetros Morfológicos

En los tumores HER2/neu (+) los parámetros morfológicos más frecuentes fueron la Formación Tubular 3 con el 19% (p=0,434); el Grado Nuclear 2 con el 22% (p=0,021) e Índice Mitótico 3 con el 26% (p=0,006). El Grado Histológico más

frecuente fue GH3 con el 22% (p=0,007). (Tabla 7)

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS	HER2/neu		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
FORMACION TUBULOS				
FT1	3 (3%)	4 (4%)	7 (7%)	0,434
FT2	9 (8%)	30 (29%)	39 (36%)	
FT3	20 (19%)	41 (38%)	61 (57%)	
Total	32 (30%)	75 (70%)	107(100%)	
GRADO NUCLEAR				
GN1	0 (0%)	10 (9%)	10 (9%)	0,021
GN2	23 (22%)	56 (52%)	79 (74%)	
GN3	9 (8%)	9 (8%)	18 (17%)	
Total	32 (30%)	75 (70%)	107(100%)	
INDICE MITOTICO				
IM1	0 (0%)	16 (15%)	16 (15%)	0,006
IM2	4 (4%)	15 (14%)	19 (18%)	
IM3	28 (26%)	44 (41%)	72 (67%)	
Total	32 (30%)	75 (70%)	107(100%)	
GRADO HISTOLOGICO				
GH I	1 (1%)	17 (16%)	18 (17%)	0,007
GH II	8 (7%)	27 (25%)	35 (33%)	
GH III	23 (22%)	31 (29%)	54 (50%)	
Total	32 (30%)	75 (70%)	107(100%)	

Fuente: Base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.
 Autor: Dr. Pablo Ortega y colaboradores.

Tabla 7. Correlación entre HER2/neu y características histopatológicas

HER2/neu y Estado Ganglionar

En los tumores HER2/neu (+) el estado ganglionar más frecuente fue G (+) con el 22% (p=0,023). El número de ganglios más frecuentemente afectados fue igual o mayor a 4 G (+) con el 11% (p=0,027). (Tabla 8)

	HER2/neu		Total	P
	POSITIVO	NEGATIVO		
ESTADO GANGLIONAR				
G (-)	9 (8%)	39 (36%)	48 (45%)	0,023
G (+)	23 (22%)	36 (34%)	59 (55%)	
Total	32 (30%)	75 (70%)	107 (100%)	
NUMERO DE GANGLIOS AXILARES AFECTADOS				
G (-)	9 (8%)	39 (36%)	48 (45%)	0,027
G (+) < 4	11 (10%)	11 (10%)	22 (21%)	
G (+) > 4	12 (11%)	25 (23%)	37 (35%)	
Total	32 (20%)	75 (70%)	107 (100%)	

Fuente: Base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.
 Autor: Dr. Pablo Ortega y colaboradores.

Tabla 8. Correlación entre HER2/neu y estado ganglionar

DISCUSIÓN.

El carcinoma ductal infiltrante, es el tumor maligno más frecuente de la glándula mamaria en nuestro medio representando el 96,3%¹³. Las pacientes analizadas presentaron una edad promedio de 53 años y el Grado

Histológico más frecuente fue el GH3 (50%), similar a lo descrito por Ríos Mazó y cols. en el 2007⁽¹⁴⁾.

Simpson y cols.⁽¹⁵⁾ sugieren que la gradación histológica no ha sido ampliamente aceptada como factor pronóstico, por ser un método subjetivo y estar asociado a problemas de consistencia y reproducibilidad. Uno de los objetivos del presente estudio fue el uso de softwares para facilitar la lectura e interpretación del Grado Histológico y de los Receptores Hormonales.

De esta forma se ha logrado mejorar la identificación de características morfológicas del Grado Histológico, evaluado según la Escala de Scarff, Bloom y Richardson modificada. En el caso de la evaluación de carcinoma ductal infiltrante NOS, el uso de estas ayudas visuales mejora la evaluación histopatológica de los tumores estudiados.

De esta forma, la gradación histológica desarrollada con las ayudas de softwares utilizados en este estudio, puede ser fortalecida como factor pronóstico, minimizando la posible subjetividad y disminuyendo los problemas de consistencia y reproducibilidad.

Para la evaluación de los Receptores Estrogénicos, el uso de la escala de Allred⁽¹⁶⁾, mediante software desarrollado para este fin, permitió establecer límites precisos para la asignación de casos como positivos o negativos.

La determinación de Receptores Estrogénicos en el carcinoma ductal infiltrante de glándula mamaria, previo a procedimientos terapéuticos, se ha convertido una práctica rutinaria en el manejo de esta patología y aproximadamente 60-65% de tumores son RE positivos⁽¹⁷⁾ y su expresión se ha correlacionado con un crecimiento lento del carcinoma mamario⁽¹⁸⁾.

En nuestro estudio, los tumores con receptores estrogénicos positivos, representaron el 77,57% de los casos y no se ha obtenido diferencias significativas entre los casos con inmunexpresión positiva y negativa de receptores estrogénicos al correlacionarlos con el tamaño tumoral ($p > 0.05$).

Sin embargo, el tamaño tumoral medio es menor en la serie con receptores estrogénicos positivos que el obtenido

en la serie con receptores estrogénicos negativos, en concordancia a lo descrito por otros investigadores⁽¹⁹⁾.

Al correlacionar la expresión de receptores estrogénicos con los tres parámetros del grado histológico se ha obtenido correlación estadísticamente significativa con la formación de túbulos ($p=0,003$), el grado nuclear ($p=0,017$) y con el índice mitótico ($p=0,030$).

Asimismo se obtuvo correlación altamente significativa entre la diferente inmunexpresión de receptores estrogénicos y el grado histológico ($p<0.001$), esto posiblemente se deba al número de casos analizados de tipo GH1 (n18), que en su totalidad fueron positivos para receptores estrogénicos. Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en la literatura^(18,20).

En estudios relacionados^(21,22), no se establece correlación entre la inmunexpresión de receptores estrogénicos y el estado ganglionar. Los resultados del presente estudio muestran correlación entre receptores estrogénicos y estado ganglionar negativo, ($p=0,002$) que se mantienen en la serie con más de 4 ganglios axilares afectados, pero se pierde en el grupo con menos de 4 ganglios metastáticos. Este aspecto es similar a lo descrito por Torres¹⁹.

En relación a la expresión del p53, 76% de los tumores analizados presentaron positividad para este marcador. Estos resultados no se correlacionan con los datos publicados en otros estudios^(23,24), que señalan un rango de positividad para el p53 de 16 a 48%. No se encontró correlación estadísticamente significativa ($p=0,756$) entre la inmunexpresión de p53 y el tamaño tumoral. Además se verificó que el tamaño tumoral medio fue mayor en el grupo de casos con sobre expresión del p53, pero sin asociación estadística ($p=0,756$).

Asimismo, no hemos obtenido diferencias significativas entre la inmunexpresión de p53 y los parámetros del grado histológico tales como grado nuclear e índice mitótico ($p=0,061$, $p=0,144$ respectivamente).

No se ha encontrado correlación con el grado histológico ($p=0,057$) ni con el estado ganglionar ($p=0,290$). Estos resultados son coincidentes con los descritos por Torres¹⁹, Kucera²¹ y Erden²⁵. Sin embargo, en el presente estudio,



la formación de túbulos tiene asociación estadística con la inmunoexpresión de p53 ($p=0,006$), que se mantienen en la serie FT2 y FT3, pero se pierde en el grupo FT1.

Fitzgibbons y cols. 26 han reportado que, el marcador de proliferación celular MIB-1 en el carcinoma de glándula mamaria, se correlaciona con mal pronóstico cuando está sobreexpresado, considerando como punto de corte 10%. En nuestro estudio, el 78,50% de los casos analizados presentaron positividad más del 10% (MIB-1 positivo). La correlación entre la sobreexpresión de MIB-1 con el tamaño tumoral no se fue significativa ($p=0,735$).

De las misma manera, no existe correlación entre la sobreexpresión de MIB-1 y los diferentes parámetros del Grado Histológico, tales como Formación Tubular y Grado Nuclear ($p=0,693$; $p=0,069$; respectivamente). Sin embargo, la correlación entre el MIB-1 y el índice mitótico fue estadísticamente significativa ($p=0,009$).

No se evidenció asociación estadística entre el MIB-1 y el Grado Histológico ($p=0,052$). Simpson y cols.¹⁵ señalaron que aquellos pacientes con ganglios axilares comprometidos, y actividad proliferativa, especialmente mitótica, estaría relacionada con una disminución de la supervivencia libre de enfermedad. En nuestro estudio, no se encontró correlación entre MIB-1 y el estado ganglionar ($p=0,747$).

Los tumores analizados expresaron positividad para HER2/neu en un 29,91%, similar a lo descrito por Pérez y cols.¹³. En el estudio de correlación de HER2/neu, no se registró relación con el Tamaño Tumoral. Sin embargo, el tamaño tumoral medio fue mayor en el grupo HER2/neu positivo. Esta relación no alcanzó a tener significación estadística ($p=0,545$), coincidente con lo descrito por Ridolfi¹¹ y Torres¹⁹. Se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre la expresión de HER2/neu y los diferentes parámetros del grado histológico, tales como: el grado nuclear y el índice mitótico ($p=0,021$ y $0,006$ respectivamente) pero no con la formación de túbulos ($p=0,434$), similar a lo descrito en la literatura²⁷.

La sobreexpresión de HER2/neu está asociada con mal pronóstico en pacientes con cáncer de glándula mamaria^{28,29}. En el presente estudio hemos obtenido diferencias significativas entre estos parámetros ($p=0,007$), similar

a lo descrito por Torres¹⁹ y Thompson²⁷. Posiblemente, el uso de escalas visuales mediante softwares para la valoración del grado histológico, podría haber favorecido a la significancia de los resultados obtenidos en este estudio.

El impacto pronóstico de la positividad para el HER2/neu es menor en pacientes con ganglios linfáticos negativos, comparado con mujeres con ganglio axilares positivos. Simpson y cols.¹⁵ describen una asociación entre la amplificación de HER2/neu y afectación ganglionar, principalmente en los casos con más de 6 ganglios comprometidos.

De forma contradictoria, en la serie analizada por Torres¹⁹, no existió correlación entre estos parámetros. En nuestro estudio, existe asociación estadísticamente significativa entre HER2/neu y el Estado Ganglionar ($p=0,023$), estableciéndose correlación significativa con número de ganglios axilares afectados ($p=0,027$), que se mantienen en la serie con menos de 4 ganglios metastáticos ($p=0,021$) pero se pierde en el grupo con más de 4 ganglios axilares afectados ($p=0,678$).

CONCLUSIÓN.

Los tumores que muestran positividad para receptores estrogénicos se asocian con tumores de grado histológico alto y con estado ganglionar positivo. Los tumores con positividad para p53 y MIB-1 no se correlacionan con mayor TT, GH alto o afectación ganglionar. Estos mostraron correlación con parámetros morfológicos independientes, como son la escasa formación de túbulos e índice mitótico alto para la sobreexpresión de p53 y MIB-1, respectivamente, teniendo en cuenta que dichos parámetros por si solos, no tienen significado pronóstico.

Los tumores con expresión de HER2/neu se correlacionan con grado histológico alto y con estado ganglionar positivo, principalmente con el grupo de más de 4 ganglios axilares afectados.

Finalmente, el uso de escalas visuales mediante softwares, tanto para el análisis histopatológico del carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico como para la valoración de receptores hormonales, permiten alcanzar mayor precisión en la medición de estos parámetros.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Registro de Tumores. Incidencia del cáncer en el cantón Cuenca, 1996-2004. Cuenca Ecuador 2007.
2. Ellis I, Schnitt S, Sastre-Garau X. Invasive breast carcinoma. En: Tavassoli and Devilee P, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: WHO. IARC Press; 2003. p. 13-59.
3. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. 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: 1973-79.
4. Parl F, Dupont W. A retrospective cohort study of histologic risk factors in breast cancer patients. *Cancer* 1982; 50:2410-6.
5. Chen Y, Schnitt S, Pronostic factors for patients with breast cancer 1 cm and smaller. *Breast cancer Res Treat* 1998;51:209-25.
6. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast carcinoma. *Br J Cancer*, 1957; 11:359-77.
7. Elson C, Ellis I. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer; experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991: 403-410.
8. Frierson HF, Wolber RA, et al. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification on the Blomm Richardson histologic grading écheme for infiltrating ductal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 195-8.
9. González B, Factores pronósticos en oncología, segunda edición, McGraw Hill, Interamericana Madrid-España, 2005, pag 23-24.
10. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, et al. Neu/erbB2 amplification indentifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1998; 16:1340-9.
11. Ridolfi R, Jamenhdor M, Arber J. Her-2/neu testing in breast carcinoma: a combined immunohistochemical and fluorecence in situ hibridation approach. *Mod Pathol* 2000; 13: 866-73.
12. Bezwoda WR. C-erbB-2 expression and response to treatment in metastatic breast cancer. *Med Oncol* 2000; 17: 22-28
13. Pérez M.I; Picón G; Ugalde J. HER-2 NEU in Breast Cancer Patients. Immunohistochemical Comparison with Mono and Polyclonal Antibodies. Amplification with Chromogenic in Situ Hybridization (CISH). 3rd Intercontinental Congress of Pathology, Barcelona (Spain), 2008.
14. Rios Mazó, M, Bermúdez, C; Dehollain, P; Parada, D; Estudio Inmunohistoquímico del carcinoma de glándulas mamaria. Caracas-Venezuela; XXVI Congreso Latinoamericano de Patología, 2007.
15. Simpson J, Gray R, Dressler L, Cobau CH, Falkson C, Gilchrist K, et al. Prognostic value of histological grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: Results from the eastern cooperative oncology group companion study, EST 4189. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2059-2069.
16. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11(2):155.
17. Elledge RM, Fuqua SAW. Ch. 31: Estrogen and Progesterone Receptors. *Diseases of the Breast*. Harris et al. Lippencott Williams & Wilkins 2000; 471
18. Leaker R, Barnes D, Pinder S, Ellis I, Anderson L, Anderson T, et al. Immunohistochemical detection of steroid receptors in breast cancer: a working protocol. *J Clin Pathol* 2000; 53: 634-5.



19. Torres G, Torres O; Correlation between morfological parameters and immunochemical expression of prognostic factors in the invasive ductal carcinoma of the breast, *Rev. Esp. Patol.* 2007; Vol. 40, 4: 217-223
20. Anderson E: The use of steroid receptors in predicting response to hormonal therapy. Prognostic and predictive factors in breast cancer. London: Walter R. Edit; 2003. p.135-46
21. Kucera E, Speiser P, Gnant M, Szabo L, Samonigg H, Hausmaninger H, et al. Prognostic significance of mutation in the p53 gene, particularly in the zinc-binding domains, in lymph node- and steroid receptor positive breast cancer patient. Austrian Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 398-405.
22. Ojeda B, Maroto P, Alonso MC, López López JJ. Factores pronósticos en el cáncer de mama con ganglios negativos. Revisión de la literatura. *Neoplasia*; 1997; 14 (5): 175-80.
23. Isola J, Visakorpi T, Holli K, et al. Association of overexpression of tumor supresor protein p53 with rapid cell proliferation and poor prognosis in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 1992; 84:1109-14.
24. Zhang W, Zhan R. Quantitative comparison of apoptosis to cell proliferation and p53 protein in breast carcinomas. *Analyt Quant Cytol Histol* 1998; 20: 1-6
25. Erden O, Dursun A, Loskun U, Günel N. The prognostic value of p53 and c-erbB2 expression, proliferative activity and angiogenesis in node-negative breast carcinoma. *Tumori* 2005; 91: 46-52.
26. Fitzgibbons FK, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer: College of American pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:996.
27. Thompson T, Hayes M, Spinelli J, Hilland E, Sawrenko CH, Phillips D. HER-2/neu in Breast Cancer: Interobserver variability and performance of immunohistochemistry with 4 antibodies compared with fluorescent insitu hybridization. *Moder Pathology* 2001; 14: 1079-1086 .
28. Caigang Liu Æ Hao Zhang Æ Chen Shuang Æ, Yang Lu Æ Feng Jin Æ Huimian Xu Æ Ping Lu; Alternations of ER, PR, HER-2/neu, and P53 protein expression in ductal breast carcinomas and clinical implications, *Med Oncol*, July 2009
29. Sylvie Ménard Stefania Fortis Fabio Castiglioni Roberto Agresti, Andrea Balsari HER2 as a Prognostic Factor in Breast Cancer; *Oncology* 2001;61(suppl 2):67-72

El cáncer es curable si se lo diagnostica a tiempo...
ayúdenos a descubrirlo.



SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER - ECUADOR
GUAYAQUIL - QUITO - CUENCA - AMBATO - PORTOVIEJO - MACHALA - LOJA - RIOBAMBA