

ESTUDIO ANATOMO-ESTADÍSTICO DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES TRIPLE NEGATIVO Y HER2/neu EN CARCINOMAS MAMARIOS

ANATOMOSTATISTICAL STUDY OF MOLECULAR SUBTYPES TRIPLE NEGATIVE AND HER2/neu IN BREAST CARCINOMA

Raisel García Pérez ¹, Llanuris Llanes García ², María del Carmen Agüero Arboláez ³, Elina Navarro López ⁴, Jypsys de la Caridad Cabera Evin ⁵, Carmen Patricia Alfonso González ⁶

¹ Especialista de Primer grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas. Villa Clara. Cuba. Email: raiselg@infomed.sld.cu

² Lic. en Enfermería. MSc. Salud Pública. Profesor Instructor. Departamento de Ciencias Básicas Morfológicas. Universidad de Ciencias Médicas. Villa Clara. Cuba. Email: llanurisllg@infomed.sld.cu

³ Lic. en Citohistopatología. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Email: mariacaa@infomed.sld.cu

⁴ Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Profesor instructor. Universidad de Ciencias Médicas. Villa Clara. Cuba. Email: navarrolopez.elina@gmail.com

⁵ Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Universidad de Ciencias Médicas. Villa Clara. Cuba. Email: jypsyscce@infomed.cu

⁶ Especialista de Primer Grado en MGI y Anatomía Patológica. Profesora asistente. Hospital "Celestino Hernández Robau". Villa Clara. Cuba. Email: carmenpag@infomed.sld.cu

Correos electrónicos primer autor: raiselg@infomed.sld.cu

raiselgp@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: los subtipos Her-2/neu y triple negativo en el carcinoma mamario se asocian a una mayor actividad biológica del tumor y un peor pronóstico.

Objetivo: determinar incidencia real de los subtipos triples negativos y Her-2/neu en los carcinomas mamarios diagnosticados en el Hospital “Celestino Hernández”, Villa Clara y su relación con otras variables de valor pronóstico. **Material y método:** Estudio descriptivo, retrospectivo, realizado en el Hospital “Celestino Hernández”, Villa Clara, entre enero 2017 a junio 2019. Incluyó: 293 mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario infiltrante, a cuyas biopsias se les realizó estudio inmunohistoquímico para determinar 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 encontró 48 casos (16.38%) de carcinomas triples negativos y 22 (7.5%) con subtipo Her2/neu. En ambos subtipos moleculares, más del 77% de las pacientes fueron mayores de 50 años, más del 75% presentaron tallas tumorales mayor de 2 cm en el momento del diagnóstico e idéntico porcentaje tuvieron histología ductal. Destaca además la relación de ambos subtipos moleculares con formas histológicas moderada y poco diferenciadas del carcinoma mamario. En ambos subtipos, el índice de proliferación (Ki67) fue superior al 30% en más del 77% de las pacientes.

Conclusión: en esta investigación se determinó la incidencia de los subtipos moleculares triple negativo y Her2/neu y su relación con variables de valor pronóstico, por lo que proporciona una información clínica y patológica de utilidad en la investigación del carcinoma de la mama.

Palabras claves: carcinoma mamario, estudio inmunohistoquímico, receptores hormonales, Her2/neu, triple negativo.

ABSTRACT

Introduction: the subtypes Her2 overexpression and triple negative in breast carcinoma have been associated to higher biological activity and a worse forecast. **Objective:** to determine the real incidence of the subtypes triple negative and pure overexpression of Her-2 in breast carcinoma at the Hospital Celestino Hernández, Villa Clara and its correlation with others prognostic value variables. **Material and methods:** a descriptive, retrospective 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 founded 48 cases (16.38%) of triple negative carcinoma and 22 cases (7.5%) which overexpression

of the oncogene Her2 exclusively. In both molecular subtypes more than 77% of cases were older than 50 years old, more than 75% had tumor size larger than 2 cm at the moment of diagnosis and a same percentage had ductal histology. Stand out the correlation of the both molecular subtypes with moderately and poorly histological types of breast carcinoma. In both types the proliferation index determined by Ki67 was higher than 30% in more than 77% of the patients.

Conclusion: in this research was determined the incidence of the molecular subtypes triple negative and Her2/neu and their correlation with prognostic value variables, so, it provide a useful clinic and pathological information in the research about breast carcinoma.

Key words: breast carcinoma, immunohistochemistry study, hormonal receptors, Her2/neu, triple negative

INTRODUCCIÓN

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

En el diagnóstico anatomopatológico de esta neoplasia, se ha utilizado tradicionalmente la clasificación histológica basada en la morfología, siendo el carcinoma ductal la variante más común.² 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 debida básicamente a factores moleculares.²

En los últimos años, el conocimiento de la biología de los tumores de mama ha sufrido un dramático cambio, pues se ha mostrado que la biología de la enfermedad está explicada por los genes que expresa, pudiéndose 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. Actualmente, 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.²

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, alrededor del 80 % de los cánceres invasores son positivos para receptores de estrógeno y entre un 65 a 70% son positivos para receptores de progesterona, lo cual significa que las hormonas sexuales femeninas tienen una influencia importante sobre el crecimiento hormonal.

Sin embargo, existen 2 subtipos moleculares que no expresan receptores hormonales en los núcleos de las células tumorales, lo cual se asocia a un comportamiento biológico más agresivo y a un pronóstico desfavorable: el subtipo molecular Her2/neu y el subtipo triple negativo.³

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.⁴ Generalmente es indicativo de una evolución desfavorable del cáncer de mama. Las pacientes con cáncer de mama que presentan amplificación de HER2/neu presentan generalmente una forma más agresiva de cáncer, además de una mayor resistencia a tratamientos convencionales.⁵

El subtipo triple negativo carece de receptores para estrógeno, progesterona y factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2NEU).⁶ Este subtipo molecular también suele ser más agresivo biológicamente. Además, se ha demostrado una tasa importante de prevalencia en aquellas mujeres con mutación del gen BRCA1 lo que lleva a desarrollar cáncer de mama una edad menor.⁷

En el Hospital “Celestino Hernández”, de Villa Clara, se diagnostican cada año nuevos casos de carcinoma mamario los cuales son sometidos a estudio inmunohistoquímico. Este se realiza basado en los cuatro marcadores básicos: receptores hormonales (estrógeno y progesterona), Her2 y Ki67.

El objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia de los subtipos moleculares triple negativo y Her2/neu, en pacientes diagnosticadas con carcinoma de mama tratadas en el Hospital “Celestino Hernández”, en Villa Clara y la relación de estos subtipos moleculares, con otras variables clínicas-patológicas de valor pronóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en el Hospital “Celestino Hernández Robau” de Villa Clara, Cuba, en el período comprendido de enero de 2017 a junio de 2019. La población de estudio estuvo conformada por las pacientes con el diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama infiltrante

atendidas en el hospital en ese período de tiempo, 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.

Se incluyeron en la investigación las pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes que en el estudio inmunohistoquímico fueron negativos a receptores hormonales y sobreexpresaron el oncogén Her2 (subtipo Her2/neu) y los que fueron negativos tanto a receptores hormonales como al oncogén Her2 (subtipo triple negativo).

No fueron incluidas 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.

Fueron identificados los tumores con subtipos moleculares triples negativos y Her2/neu con el fin de determinar su incidencia dentro de todos los carcinomas mamarios diagnosticados en el hospital durante ese período y se determinó además, la relación existente entre cada uno de estos subtipos moleculares en estudio, 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 presente estudio fue enfocado hacia los subtipos moleculares negativos a la expresión de receptores hormonales:
 - Her2/neu (sobrexpresión de Her2): RE y RP negativos, Her2 positivo.⁴
 - Triple negativo: RE, RP y Her2 negativos.⁶
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 3 dimensiones en el momento del estudio anatomopatológico, fue el diámetro mayor en cada lesión diagnosticada el que se tomó como referencia en esta investigación. En el análisis de la talla

tumoral se utilizaron los rangos siguientes: menor o igual a 2 cm, entre 2 y 5 cm y más de 5 cm, los cuales fueron tomados de la clasificación TNM de los carcinomas mamarios.⁸

4. Tipo histológico: variable cualitativa nominal. Se refiere al 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 2012.⁸
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 dió el score 1, 2 o 3 y con la suma de los mismos, se obtuvo el grado histológico total, según el cual el grado 1 se corresponden 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 a lesiones tumorales poco diferenciadas, con un comportamiento biológico más agresivo y un pronóstico desfavorable.⁸
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.⁸

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,⁸ tomamos en este estudio el punto de corte del 30% por debajo del cual lo consideramos índice de proliferación bajo y por encima índice de proliferación alto.

La investigación fue organizada de la siguiente forma:

- Se realizó una revisión bibliográfica minuciosa para obtener materiales actualizados acerca del tema de investigación.
- Se realizó una revisión documental de boletas de solicitud de biopsias archivadas en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital "Celestino Hernández".

- Se revisaron las Historias Clínicas archivadas en el departamento de “Estadística y Archivos” del hospital, 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 INOR que se recibieron el Hospital “Celestino Hernández”.
- Se elaboró una Base de Datos Excel del paquete Office 2016 para recopilar todos los datos obtenidos de cada paciente y que incluyó todas las variables del estudio.
- Se realizó el análisis de la información obtenida con elaboración de tablas y gráficos que ilustraran los resultados obtenidos.
- . Se elaboró el informe final

Análisis estadístico

Las variables de interés fueron recopiladas en la base de datos Excel del paquete de Office 2016.

Una vez obtenidos los datos se examinó individualmente la distribución de cada una de las variables, utilizando tablas, para mostrar la información recolectada, mostrando los datos obtenidos en expresión nominal y porcentual.

Aspectos éticos

El análisis fue documental, por lo que no se violó ninguno de los principios de la ética en la investigación. Se cumplieron los principios del Acta de Helsinki sobre ética en el trabajo con individuos. Se guardó la confiabilidad debida en los casos personales que se estudiaron. No se empleó la información obtenida para otros fines que no fueron los propios de la investigación realizada. Se tuvo en cuenta además el consentimiento del Comité de Ética de la Investigación del Hospital “Celestino Hernández” y la debida autorización de los directivos del hospital, y al Jefe de Departamento de Anatomía Patológica de esa institución para llevar a cabo la investigación. Se cumplió con los principios éticos fundamentales como: El respeto por las personas o autonomía, el de beneficencia y no maleficencia y el principio de justicia.

RESULTADOS

Fueron estudiadas 293 pacientes diagnosticadas con carcinomas mamarios, de las cuales 22 sobreexpresaron el oncogén Her-2 (subtipo Her2/neu), lo cual representa el 7.5% del total 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, siendo el grupo etáreo de 51 a 60, el que presentó la mayor incidencia en ambos subtipos.

Tabla 1: Distribución de los subtipos moleculares Her2/neu y triple negativo en carcinomas mamarios según grupo de edad. Hospital “Celestino Hernández Robau” de Villa Clara. Enero 2017-junio 2019.

| Grupo de Edad | Her2/neu | Por ciento (%) | Triple Negativo | Por ciento (%) |
|---------------|----------|----------------|-----------------|----------------|
| 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. Se reportó con mayor frecuencia, en ambos subtipos, las lesiones con talla tumoral entre 2 y 5 cm (tabla 2).

Tabla 2: Distribución de los subtipos moleculares RH negativos en carcinomas mamarios según talla tumoral (cm). Hospital “Celestino Hernández Robau” de Villa Clara. Enero 2017-junio 2019.

| Talla tumoral (cm) | Her2/neu | Por ciento (%) | Triple Negativo | Por ciento (%) |
|--------------------|----------|----------------|-----------------|----------------|
| ≤ 2.0 | 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 aprecia 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. Hospital “Celestino Hernández Robau” de Villa Clara. Enero 2017-junio 2019.

| Tipo histológico | Her2/neu | Por ciento (%) | Triple Negativo | Por ciento (%) |
|----------------------|----------|----------------|-----------------|----------------|
| 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 respecto 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 pocas 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. Hospital “Celestino Hernández Robau” de Villa Clara. Enero 2017-junio 2019.

| 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%) de las pacientes 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. Hospital “Celestino Hernández Robau” de Villa Clara. Enero 2017-junio 2019.

| Índice de proliferación | Her2/neu | Por ciento (%) | Triple Negativo | Por ciento (%) |
|-------------------------|----------|----------------|-----------------|----------------|
| Menor del 30% | 5 | 22.7 | 11 | 22.92 |
| Mayor o igual al 30% | 17 | 77.3 | 37 | 77.08 |

Fuente: Historias Clínicas y boletas de biopsias

DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinó la incidencia de los subtipos moleculares triple negativo y Her2/neu, de los carcinomas mamarios diagnosticados en el Hospital “Celestino Hernández”, de la provincia Villa Clara.

La incidencia del subtipo molecular Her2/neu fue de 7,5%, cifra inferior a otros estudios realizados en Perú donde 23,1% de las pacientes estudiadas sobreexpresaron el oncogén⁹ y en México donde se halló un 19,7% de casos Her-

2 positivos.¹⁰ Sin embargo, en un estudio realizados en Colombia se encontró una frecuencia de 7,2% similar a la que se encontró en la presente investigación.¹¹

Por su parte, el subtipo molecular triple negativo en el presente estudio tuvo una incidencia del 16.38%, datos similares se encontraron en una investigación realizada por Quirós Alpízar, en el Hospital “San Juan de Dios” en Costa Rica, publicado en el año 2017, se evaluaron 221 pacientes encontrándose 40 mujeres con carcinomas triples negativos correspondiente al 18% de las pacientes estudiadas.¹² Sin embargo, una frecuencia inferior se encontró en México en el estudio retrospectivo de Hernández Álvarez y cols, 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.¹³ 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%),² en cambio los carcinomas triples negativos son relativamente comunes en mujeres jóvenes premenopáusicas (26-39%)², 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 un estudio realizado por Quirós Alpízar JL y col que mostró una edad promedio de 58,1 años en pacientes con subtipo Her2/neu.¹²

Sin embargo, el 81.25% las pacientes con carcinomas triple negativo en la presente 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 presente estudio un marcado predominio del subtipo molecular triple negativo en mujeres postmenopáusicas, lo cual además de diferir con la literatura consultada,² tampoco concuerda con los resultados de un estudio realizado por Bae y cols, 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.¹⁴ No obstante, consideramos que esta diferencia de resultados, podría ser aparente debido a que el número de pacientes diagnosticadas con carcinomas triples negativos en la presente investigación es inferior al número de casos que fueron analizados en otros investigaciones previos, por lo que consideramos que esto constituye una de las limitaciones de nuestro estudio.

Con respecto a la talla tumoral, en el presente estudio más del 75% de las pacientes con subtipos moleculares triple negativo y Her2/neu, tuvieron en el momento del diagnóstico lesiones grandes en el momento del diagnóstico (> 2 cm). Estas estadísticas son superiores a las reportadas en la literatura, donde se plantea 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.² Esta diferencia con los estudios antes mencionados también se debió probablemente al número limitado de casos estudiados, 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, la literatura refiere la asociación de los subtipos moleculares triple negativo y Her2/neu con el tipo histológico ductal del carcinoma mamario.² Esta asociación se corroboró en la presente investigación, en la cual, más del 75% de las pacientes en ambos subtipos moleculares tuvieron diagnóstico de carcinoma ductal. En un estudio realizado en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, México, también se demostró la asociación del tipo histológico ductal en el 75% de las pacientes con tumores con sobreexpresión de Her2 (subtipo Her2/neu).¹⁰

De igual forma, en otro estudio realizado también en México se demostró una asociación importante entre el subtipo triple negativo y la histología ductal, siendo este tipo histológico el que se asoció con mayor frecuencia al fenotipo triple negativo con un 80.13% de los casos¹⁴. 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 (aproximadamente el 80%) dentro del total de carcinomas mamarios diagnosticados cada año.²

En cuanto al grado histológico, este 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.² En otras investigaciones realizadas a nivel mundial también se han obtenido estadísticas similares. En un estudio realizado en el Hospital México, en San José, Costa Rica, donde 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).¹⁵ De igual manera, en el estudio realizado por Quirós Alpízar, en Costa Rica, el 58% de las pacientes con carcinomas triples negativos tuvieron un grado histológico alto (grado 3) en el momento del diagnóstico.¹²

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. La literatura refiere 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. Estas estadísticas fueron corroboradas en la presente investigación. Este índice de proliferación elevado en un porcentaje tan alto en los grupos de pacientes estudiadas 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 la lesión diagnosticada y pronóstico más desfavorable.

CONCLUSIONES:

En esta investigación se determinó la incidencia de los subtipos moleculares triple negativo y Her2/neu y su relación con variables de valor pronóstico, por lo que proporciona una información clínica y patológica de utilidad en la investigación del carcinoma de la mama. No todos los carcinomas responden igualmente a la quimioterapia y este estudio se enfocó específicamente en los subtipos moleculares RH negativos.

Si bien el número de casos estudiados en el presente estudio es inferior al de otros estudios realizados a nivel mundial, creemos, sin embargo, que aborda una temática muy pertinente, y puede, además, servir también como referencia a otras investigaciones que se puedan realizar en un futuro, en la provincia o en el país, acerca de este tema tan interesante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piñeros FB. Patrones, tendencias y proyecciones del cáncer en América Latina y el Caribe: un contexto global. Salud Pública Mex [Internet]. 2016 [citado 17 Abr 2017]; 58(2): [aprox. 7p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342016000200104
2. 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. 2018; 17:15-27 [citado 18 Dic 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publicacion/324524215_Evaluacion_de_la_clasificacion-

[molecular por inmunohistoquímica en cáncer de mama avanzado tratado con epirubicina docetaxel diferencias clínicas patológicas terapéuticas y pronósticas](#)

3. Bruce G. Haffty, Qifeng Yang, Michael Reiss, Thomas Kearney, et al. Locoregional Relapse and Distant Metastasis in Conservatively Managed Triple Negative Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5652-5657
4. 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 18 Dic 2020];1:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.rcfb.uanl.mx/index.php/rcfb/article/download/233/224>
5. 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, Perú: Universidad Ricardo Palma; 2016. Disponible en: http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/492/Aparacio_y.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Porcayo T, Ríos Rodríguez N, Tenorio E. Hallazgos, mediante ultrasonido y mastografía, en cáncer de mama triple negativo. *Anales de Radiología México*. octubre de 2017;16(4):286-296. [citado 20 de Septiembre de 2020]. Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm_2017/arm174d.pdf
7. Miguel Soca PE, Argüelles González I, Peña González M. Factores genéticos en la carcinogénesis mamaria. *Rev Finlay* [Internet]. 2016 [citado 18 Dic 2020];6(4):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v6n4/rf07406.pdf>
8. Factores Pronósticos y Predictivos En Cáncer De Mama Temprano Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional Inter-Sociedades. *Revista Argentina de Mastología*. 2016. Volumen 36, N° 128. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2016_v36_n128/4.pdf
9. Mendoza del Solar G y col. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Rev Med Hered*. 2015; 26:31-34.
10. Quevedo Gutiérrez KM, Landa Fernández AM, García Barrera V. HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2016 [citado 18 Dic 2020];15(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://www.gamo-smeo.com/temp/GAMO_V15_No3-2016.pdf#page=8

11. 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 Colomb Hematol Oncol [Internet]. 2019 [citado 18 Dic 2020];6(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/download/18/17/33>
12. Quirós Alpízar JL, Espinoza Morales K. Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama triple negativo. Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual. vol. 34 (1), Marzo 2017. ISSN 1409-0015 Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-0015201300020001
13. Hernández-Álvarez C, Romo-Aguirre C, Ortiz-de Iturbide. Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal. Acta Médica Grupo Ángeles. Volumen 15, No. 4, octubre-diciembre 2017. P.269-274. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/actamedica>
14. Yeh J, Chun J, Schwartz S, Wang A, Kern E, Guth AA, et al. Clinical Characteristics in Patients with Triple Negative Breast Cancer. International Journal of Breast Cancer. 2017;(17):1-5. [citado 23 de Septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5585655/pdf/IJBC2017-1796145.pdf>
15. 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 [citado 18 Dic 2020];7(4):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/159380891.pdf>

