

Inmunohistoquímica, una herramienta para la selección terapéutica en cáncer de mama

Immunohistochemistry, a renewing tool for therapeutic selection in breast cancer

- ¹ Edadny Medina Carabeo
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez, Matanzas, Cuba.
edadny.mtz@infomed.sld.cu  <https://orcid.org/0000-0002-8519-6529>
- ² Mildrey García Hernández
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez, Matanzas, Cuba.
mildreyg.mtz@infomed.sld.cu  <https://orcid.org/0000-0002-7247-1384>
- ³ Luís Enrique Curbelo Gutiérrez
Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez, Matanzas, Cuba.
luis.curbelo@icloud.com  <https://orcid.org/0000-0002-7761-9595>

Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 17/12/2021

Revisado: 06/01/2022

Aceptado: 20/01/2022

Publicado: 04/04/2022

OI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i2.1.2123>

Cítese: Medina Carabeo, E., García Hernández, M., & Curbelo Gutiérrez, L. E. (2022). Inmunohistoquímica, una herramienta para la selección terapéutica en cáncer de mama. Anatomía Digital, 5(2.1), 32-42. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i2.1.2123>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>

La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons AttributionNonCommercialNoDerivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras claves: :
Inmunohistoquímica,
cáncer de mama,
terapéutica.

Keywords:

Immunohistochemistry,
breast cancer,
therapeutics.

Resumen

Introducción: El cáncer de mama constituye un grupo de tumores que puede mostrar clínica semejante y aspectos histológicos homogéneos, sin embargo, con un comportamiento biológico muy diverso y una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento. La clasificación histológica actual basada en la hematoxilina eosina no permite identificar las pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas. La inmunohistoquímica se relaciona con la actividad química de las células y los tejidos. **Objetivo:** Explicar la importancia de la inmunohistoquímica en la selección terapéutica en cáncer de mama. **Metodología:** Se consultó la bibliografía relacionada con el tema y se llevó a cabo la presente revisión. **Resultados y discusión:** Teniendo en cuenta los avances obtenidos con la técnica de inmunohistoquímica es posible tener una predicción más acertada del comportamiento, permitir una terapia personalizada con mejor control de la enfermedad, supervivencia libre de recaída y supervivencia global. **Conclusiones:** El desarrollo de la inmunohistoquímica permite terapias personalizadas según subtipos en cáncer de mama alcanzando beneficios significativos en el control de la enfermedad y supervivencia.

Abstract

Introduction: Breast cancer is a group of tumors that can show similar clinical and homogeneous histological aspects, however, with a very diverse biological behavior and a great variability in the response to treatment. The current histological classification based on hematoxylin eosin does not allow to identify the patients who will present better responses and benefits with the different therapeutic modalities. Immunohistochemistry is related to the chemical activity of cells and tissues. **Objective:** To explain the importance of immunohistochemistry in therapeutic selection in breast cancer. **Methodology:** We consulted the literature related to the topic and carried out this review. **Results and discussion:** Taking into account the advances obtained with the immunohistochemistry

technique, it is possible to have a more accurate prediction of behavior, allow a personalized therapy with better control of the disease, relapse-free survival and overall survival. **Conclusions:** The development of immunohistochemistry allows personalized therapies according to subtypes in breast cancer, achieving significant benefits in disease control and survival.

Introducción

El cáncer es tan antiguo como la humanidad misma, en el mundo se reportan anualmente 8,6 millones de casos nuevos ⁽¹⁾. Continúa siendo un problema de salud por su tendencia al incremento en incidencia y mortalidad tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. El cáncer de mama es una patología en la que existe una multiplicación atípica no controlada de células de la glándula mamaria, de origen multifactorial, presentación morfológica variada y muchas veces asociada a mutaciones o sobreexpresiones genéticas, que afecta al paciente, su entorno social y familiar ⁽²⁾.

Es un proceso oncológico en el que células sanas de la glándula mamaria degeneran y se transforman en tumorales, proliferando y multiplicándose posteriormente hasta constituir el tumor. La mayor parte de las neoplasias de mama se desarrollan en el tejido que recubre los conductos y lobulillos.

Es una enfermedad tumoral frecuente en la mujer que, además de poner en peligro su vida, incide en su imagen corporal y puede tener repercusiones psicológicas sobre la misma. Su alta frecuencia, las implicaciones biológicas, el impacto emotivo y económico que acarrea en la paciente y sus familiares, hacen de esta enfermedad uno de los problemas de salud más discutidos a nivel médico-familiar y en la sociedad desde tiempo inmemorial hasta la actualidad. Las razones pueden encontrarse en la cultura en general y en la medicina en particular. La mama es un símbolo de la maternidad y se relaciona directamente con la descendencia.

Constituye a nivel global el más frecuente de todas las neoplasias en el sexo femenino, fundamentalmente en mujeres occidentales. Se presenta con más frecuencia en edad avanzada, aunque 1 de cada 4 se diagnostica en mujeres menores de 50 años mientras que en menores de 35 años de edad no alcanza el 5 % de incidencia ⁽³⁾. Su incidencia es mayor en Australia, Nueva Zelanda, el norte de Europa (Reino Unido, Suecia, Finlandia y Dinamarca), Europa occidental (Bélgica), los países bajos y Francia, el sur de Europa (Italia), y América del Norte ⁽⁴⁾. Se estima que para el año 2030 la incidencia mundial

sea de 2,1 millón de casos lo que representa 1 cada 30 min. Mueren actualmente 400 000 mujeres, o sea, 1 cada 53 minutos.

En Cuba constituye la neoplasia más frecuente en mujeres ⁽⁵⁾, en el año 2018 reportó una incidencia 1750 casos y 1592 muertes (1 de cada 7 mujeres que muere por cáncer tiene cáncer de mama, 1 paciente con cáncer de mama muere cada 6 horas). Cinco provincias del país concentran el 57% de la incidencia de cáncer de mama (Habana, Matanzas, Villa Clara, Holguín y Santiago de Cuba). Matanzas en el 2018 presentó una incidencia de 7,1% del total y una mortalidad de 7,3% (murió 1 paciente cada 32 horas), estas cifras de acuerdo al Ministerio de Salud Pública de Cuba ⁽⁶⁾.

Esta patología constituye la primera causa de muerte en la población femenina en los países desarrollados. En Estados Unidos en el 2013 ocurrieron 39 620 fallecimientos por esta enfermedad y en el año 2017 fallecieron 41 070 representando el 15 % de las muertes por esta afección.

Los principales factores de riesgo de la enfermedad ⁽⁷⁾ están relacionados con el sexo femenino, la edad superior a 50 años y los antecedentes familiares de cáncer de mama por lo que dichos factores son difícilmente modificables. Diversos factores endocrinos, ambientales y genéticos pueden estar implicados en la iniciación y crecimiento del cáncer de mama. En cuanto a la cantidad de tejido adiposo en algunos estudios se ha demostrado que el aumento de la misma en la niñez y antes de la menarquía ha sido asociado de manera inversa con el padecimiento de cáncer de mama en mujeres con diagnóstico en edades pre menopáusicas y postmenopáusicas, mientras que aquellas mujeres que desarrollan sobrepeso y obesidad luego del climaterio tienen un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad. El 47% de la población femenina cubana presenta sobrepeso u obesidad ⁽⁸⁾.

Las Guías de Diagnóstico y Tratamiento del Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba ⁽⁹⁾ reconocen como factores pronósticos (predice evolución de la enfermedad y riesgo de recaída local o a distancia) y predictivos (predice respuesta al tratamiento) la edad, estatus menopáusico, estado de los ganglios axilares, el tamaño tumoral, grado histológico y/o nuclear y la invasión vascular, linfática o neural. Estos resultados a partir de la clasificación histopatológica clásica actualmente tienen valor limitado.

Esta entidad constituye un grupo de tumores que puede mostrar clínica semejante y aspectos histológicos homogéneos sin embargo con un comportamiento biológico muy diverso y una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento. La clasificación histológica actual basada en la hematoxilina eosina no permite identificar las pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas. Esto, con la incorporación de la inmunohistoquímica sí se ha logrado.

La inmunohistoquímica se relaciona con la actividad química de las células y los tejidos. La presencia de ciertos colores en la célula indica que ha ocurrido una reacción química específica, la densidad del color dentro de las células puede servir como índice de la intensidad de la reacción. Es el mecanismo por el cual es posible identificar que el organismo reacciona con sustancias proteicas extrañas (los antígenos) y elabora sustancias específicas (los anticuerpos) los cuales se combinan e inactivan los antígenos. Puede ser visualizado con el microscopio ultravioleta. Este método es para identificar proteínas hormonales, la localización intracelular de varias enzimas y los sitios de proteínas contráctiles como la miosina. Permite localizar el sitio preciso de la reacción antígeno anticuerpo.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión del tema para lo que fueron utilizadas varias bases de datos de PubMed y la Biblioteca Nacional de Medicina, buscadas de 2015 a 2020 para estudios en todo el mundo publicados en español, y otros que fueron publicados en inglés y traducidos al español.

Resultados y Discusión

La inmunohistoquímica es una técnica que utiliza anticuerpos para detectar antígenos celulares en cortes de tejidos. Fueron Albert Hewett Coons, Hugh J Creech, Norman Jones y Ernst Berliner de la Universidad de Harvard quienes implementaron el procedimiento de inmunofluorescencia en 1941, que fue la precursora de la inmunohistoquímica. Coons y colaboradores ⁽¹⁰⁾ utilizaron anticuerpos marcados. La historia de la inmunohistoquímica combina fisiología, inmunología, bioquímica y el trabajo de varios científicos galardonados con el Premio Nobel. Desde Von Behring, quien fue concedido el primer Premio Nobel por su trabajo en la terapia del suero, hasta el Premio Nobel 1984 otorgado por el descubrimiento de anticuerpos monoclonales por Milstein, Kohler y Jerne. En la historia de la inmunohistoquímica se narra cooperación y colaboración de diversos grupos científicos, lo que llevó al desarrollo esta magnífica técnica.

Con el empleo de esta técnica en el estudio de muestras de tejidos con cáncer de mama se obtuvo diferencias moleculares, a partir de las cuales se creó una clasificación molecular clínicamente adecuada, fácil, reproducible y realmente accesible.

Esta clasificación fue descrita por primera vez por Perou ⁽⁶⁻¹¹⁾ en el año 2000 encontrando que los principales tipos moleculares de carcinomas infiltrantes se clasifican según una base genética que se expresan de una manera distinta dependiendo del tipo tumoral. Esta clasificación de acuerdo a la expresión de tres receptores en la superficie de las células es la siguiente: ER (receptor de estrógeno), PR (receptor de

progesterona) y Her-2. Según la expresión o no de los receptores hormonales, existen subtipos inmunohistoquímicos que son: Luminal A, Luminal B, HER2 Neu y triple negativo. El estado de los receptores hormonales y la expresión del Her-2 han pasado a ser los factores pronóstico y predictivo más importantes ⁽¹²⁾, determinantes en términos de supervivencia global y libre de recaída, siendo el elemento fundamental en definir las categorías de riesgo (bajo, intermedio y alto) y la elección terapéutica específica.

Los hallazgos genómicos tienen traducción en la práctica clínica:

El subtipo LUMINAL A ⁽¹¹⁾ se presenta aproximadamente en el 55-60% de todos los carcinomas de mama. Corresponde a los tumores con una alta expresión de receptores de estrógeno (RE), respuesta a la terapia hormonal (habitualmente al tamoxifeno y los inhibidores de aromataza) mejor que a la quimioterapia, con pronóstico bueno y bajo riesgo de recurrencia o metástasis por tanto mayor supervivencia.

El subtipo LUMINAL B ⁽¹¹⁾ comprende del 15% al 20% de todos los carcinomas de mama con pronóstico regular, riesgo intermedio de recaída o metástasis (mayor afinidad por hueso), responde a la terapia adyuvante y alrededor del 10% de los cánceres de mama muestran el inmunofenotipo del subtipo LUMINAL C con mal pronóstico por alto riesgo de recaída o metástasis y necesita terapia adyuvante tradicional. En pacientes con receptores hormonales positivos en escenario metastásico sin crisis visceral se protocoliza la combinación de hormonoterapia e inhibidores CDK4/6: Premenopáusicas Tamoxifeno + Goserelina + Ribociclib, post menopáusicas Fulvestrand + Palbociclib. En el 40% de las pacientes se puede encontrar resistencia a la mutación PI3K para las que se desarrolla otras alternativas como PI3K y mTOR.

El subtipo Her2 ⁽¹³⁾ (representan aproximadamente el 20 % de todos los casos) también es de alto grado y riesgo de recaída lo que le confiere mal pronóstico. Presenta cierto grado de resistencia a la quimioterapia con esquema ciclofosfamida-metotrexate-5-fluorouracilo (CMF) lo que obliga a usar quimioterapias con antraciclinas y/o taxanos, responde a la terapia con Trastuzumab y Pertuzumab lo cual ha mejorado la supervivencia global; no así con tratamiento hormonal pues son generalmente receptores de progesterona y estrógenos negativos. Metastiza con mayor frecuencia ⁽¹⁴⁾ hígado, cerebro y pulmón cuyas terapias combinadas con Tucatinib y Capecitabina oral logran tasas de supervivencia libre de progresión casi tres veces superior, con actividad potencial en lesiones del sistema nervioso central. Aún se desarrollan otros ensayos clínicos con la combinación del anticuerpo anti Her2 (Trastuzumab) con inhibidores de la topoisomerasa I (Deruxtecan) en el escenario metastásico consiguiendo tasas de respuestas con una mediana de 20,7 meses. Luego de quimioterapia neoadyuvante si no se consigue respuesta patológica completa es posible el uso de TDM1 (ado-Trastuzumab-emtansine) ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

El subtipo TRIPLE NEGATIVO que no expresa ER, ni PR, ni Her-2 se encuentra alrededor de un 10%-15% de los carcinomas de mama ⁽¹⁸⁾, es de alto grado, paradójicamente se asocia a una alta tasa de respuesta a la quimioterapia a base de platino, taxanos y antraciclina, no responde al tratamiento hormonal. Mal pronóstico con alto riesgo de recaída ⁽¹⁹⁾. En caso de metástasis necesita terapia con capecitabina. El ensayo clínico Keynote -522 (presentado en San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019) revela mayor porcentaje de respuestas patológicas completas en pacientes con cáncer de mama triple negativa en etapas III y IV, con ganglios positivos, tratadas con combinaciones de quimioterapia con Pembrolizumab (anti PD-L1). Recientemente aprobado el uso de nab-paclitaxel + Atezolizumab con buena respuesta en supervivencia libre de recaída en el cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o inoperable. Inhibidores PARP como el Olaparib fue aprobado por la FDA ya que incrementan la eficacia terapéutica en este subgrupo de pacientes con mutación del BRCA1 / 2.

La 8va edición de la clasificación TNM del cáncer de mama de la AJCC incluye los marcadores moleculares como factor pronóstico marcando diferencias en el estadiamiento por los beneficios en términos de respuesta al tratamiento para los que expresan Her2+ con ganglios positivos entre otros ⁽²⁰⁾.

Teniendo en cuenta los avances obtenidos con la técnica de inmunohistoquímica en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama es posible tener una predicción más acertada del comportamiento, permitir una terapia personalizada con mejor control de la enfermedad, supervivencia libre de recaída y supervivencia global ⁽²¹⁾.

Los esquemas terapéuticos actuales ⁽²²⁾ permiten la sobrevida del 100 % de las pacientes a 5 años, cuando se diagnostican en estadio cero. Menos de 10 % de las pacientes se presentan con cáncer de mama diseminado al momento del diagnóstico. Sin embargo, alrededor de 50% de las mujeres con estadios I, II, III de cáncer de mama presentan diseminación a distancia en algún momento de su vida.

En Cuba la incidencia por subtipos de cáncer de mama se comporta de la siguiente manera: Luminal A 11-15%, Luminal B Her2 negativo 50-62%, Luminal B Her2 positivo 8-11%, Her2 positivo 7-9%, triple negativa 12-15%. La introducción del equipamiento para la técnica de inmunohistoquímica en este país data del último decenio. Se conoce la importancia de la aplicación de este resultado para la selección terapéutica sin embargo existen muy pocos estudios al respecto. Se desconoce en el resto de las provincias sobre el comportamiento del cáncer de mama por subgrupos moleculares y no hay reportes de su utilidad en la selección del tratamiento.

Conclusiones

- La inmunohistoquímica es una técnica que utiliza anticuerpos para detectar antígenos celulares en cortes de tejidos, descubierta en 1941.
- Su importancia radica en la utilización de terapias personalizadas según subtipos en cáncer de mama.
- Permite lograr beneficios significativos en el control de la enfermedad y supervivencia.

Referencias bibliográficas

- Ramírez Valle M. et al. Histología e inmunohistoquímica del cáncer de mama invasivo en la provincia de Pinar del Río. Rev. Ciencias Médicas. Enero-febrero, 2019; 23(1): 71-78 ISSN: 1561-3194.
- Govindan R, Morgensztern D. Manual Washington de Oncología. Edición española de la obra original en lengua inglesa The Washington Manual® of Oncology, publicada por Wolters Kluwer. Philadelphia. 2016.
- Brenes Fernández MA. Vargas Pacheco N. Cáncer de Mama Triple Negativo en estadio temprano: Perfil clínico y anatomopatológico. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXII (614) 69-72. 2015
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, RL, Torre, LA y Jemal, A., Global cancerstatistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world wide for 36 cancers in 185 countries. 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68: 394-424. doi: 10.3322 / caac.21492.
- Márquez M, Lacruz J, López F. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. RevObstetGinecolVenez 2012; 72 (3). Disponible en URL: <http://docplayer.es/5813989-Sobrevida-en-pacientes-con-cancer-de-mama-triple-negativo.html>
- Anuario Estadístico de Salud 2018. Versión electrónica ISSN: 1561-4433. Ministerio de Salud Pública. La Habana. Cuba. 2019.
- Martínez Navarro J, Socorro Castro C., Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. 2018 Medisur; 16(1): 209-213.
- Soriano García JL y col. Manual de Cáncer de mama. La Habana. 2017
- Guía de diagnóstico y tratamiento en el cáncer de mama. INOR. 2016.

- Ortiz Hidalgo C. Breve nota sobre la historia de la inmunohistoquímica. *Historia y filosofía Patología* 2018; 56(2):46-59
- L. Fitzgibbons, P MD*; N. Bartley, A MD, PhD*; L. Connolly J. *BreastBiomarkers. College of American Pathologists*. 2018
- Melo Sánchez S, Gelvez-Parra L, Osma-Zambrano S. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. *Artículo de investigación científica y tecnológica*. Vol. 18(3):193-203, diciembre 2015 - marzo 2016
- Priyanka Sharma, M.D. Major Strides in HER2 Blockade for Metastatic Breast Cancer. *N England J Med* 2020, 382(7):669-671.
- Murthy R.K., Loi S., Okines A., Paplomata E., et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *The new england journal of medicine*. 2019
- S. Modi, C. Saura, T. Yamashita, Y.H. Park, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The new england journal of medicine*. 2019
- Doi T, Shitara K, Naito Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of Trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1512-22.
- Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with Trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 816-26.
- Cáncer de mama triple negativo: ¿Favorable o desfavorable? Suplemento: hematología-oncología. *Revista para los médicos en Puerto Rico. Galenus* 25. Edición Impresa. 2015
- ArchPatholLabMed*. 2016;140:806–814
- Giuliano A.E, Connolly J.L, Edgy S, et al. Breast Cancer-Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA CANCER J CLIN* 2017. 67 290-303
- Socorro Castro C, Quiñones Ceballos AB.; La inmunohistoquímica ¿una herramienta milagrosa? *Medisur* 2017, 15(6):763

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. Principles & Practice of Oncology. 11th edition. Wolters Kluwer. Copyright 2019



Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

Declaración de contribución de los autores

Edadny Medina Carabeo contribuyó con la recogida del dato primario, la confección de la base de datos, el procesamiento de los datos, la discusión y la redacción del artículo.

Mildrey García Hernández contribuyó con la recogida del dato primario, la confección de la base de datos, el procesamiento de los datos.

Luís Enrique Curbelo Gutiérrez contribuyó con la recogida del dato primario, la confección de la base de datos.

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

