

## ❖ DETERMINACIÓN POR INMUNOHISTOQUÍMICA DE FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CÁNCER DE MAMA

Para lograr resultados óptimos es esencial el manejo de la muestra respetando las exigencias de la etapa preanalítica, básicamente impidiendo que el tiempo de isquemia fría sea mayor de una hora y empleando como fijador formol buffer al 10% con un tiempo de fijación no menor a 6 horas ni mayor a 72 horas.

Habitualmente se emplean cuatro marcadores: receptores de estrógeno, receptores de progesterona, Her2 y Ki 67. En carcinoma in situ sólo se realizan receptores hormonales.

En base a los resultados de estos cuatro marcadores el médico tratante puede realizar una aproximación a la clasificación molecular del cáncer de mama para categorizar la enfermedad en distintos grupos con implicancias pronósticas y terapéuticas. (véase capítulo Clasificación molecular del cáncer de mama por Inmunohistoquímica)

Se acepta por consenso (Saint Gallen) que el subtipo puede ser identificado en base a inmunohistoquímica, no siendo imprescindible efectuar estudios moleculares. **(1)**

Los cortes se tratan con técnicas de recuperación antigénica en Buffer de Citrato y acción de microondas. Luego se inmunomarkan con anticuerpos monoclonales anti receptores de estrógeno, progesterona, Her2 y de Ki67, mediante sistema de automatización (aunque si el método es validado se puede realizar manualmente).

La marcación es nuclear excepto en Her2 que es de membrana. Siempre se debe controlar el resultado con controles internos y/o externos positivos y negativos.

### ❖ RECEPTORES HORMONALES

La información que debe figurar en el informe de patología acerca de los receptores de estrógeno y de progesterona incluye porcentaje de células e intensidad de marcación de las mismas.

La determinación es semicuantitativa porque al conteo celular porcentual se le adiciona la intensidad de la coloración (que se informa: 1+, 2+ó 3+ según sea leve, moderada o intensa). **(2)**

Estos datos pueden volcarse en el informe de patología como porcentaje e intensidad, pero también pueden emplearse scores, como por ejemplo el de Allred., en el que se suma porcentaje e intensidad. (Tabla 1)

Se considera positivo un receptor que marca 1% o más de la celularidad neoplásica. La positividad permite que la paciente reciba terapia hormonal (véase Capítulo de Tratamiento sistémico en cáncer de mama)

- **Her2**

La determinación del Her2 sólo debe efectuarse en laboratorios validados. Se realiza solamente en el componente infiltrante y se interpreta según las guías ASCO/CAP 2013**(3)**, reconociéndose tres status: negativo (0-1+), equívoco o dudoso (2+) y positivo (3+).(Tabla 2). Las guías ASCO/CAP 2013 fueron modificadas en 2016 por autores como Rakha -entre otros- que vuelven a imponer como requisito la marcación completa de membrana para establecer un score 2.

Un score 2 exige una prueba refleja por métodos de hibridización in situ (FISH, SISH o CISH) en la misma muestra, o bien una nueva prueba (inmunohistoquímica o hibridización in situ en una nueva muestra si hubiera disponible).(véase Capítulo de Diagnóstico molecular)

La positividad para Her2 permite que la paciente reciba tratamiento dirigido a ese blanco molecular, si el tumor infiltrante mide al menos 5 mm. (véase Capítulo de Tratamiento sistémico en cáncer de mama)

- **Ki 67**

La determinación del índice de proliferación Ki 67 se expresa en porcentaje e intensidad como los receptores hormonales, y el valor de corte más aceptado es 20% (previamente 14%), siendo alto si es mayor ó igual a 20 y bajo si es menor a 20. La intensidad de marcación no sería tan importante como el porcentaje para la valoración de este marcador.

El conteo mínimo exige 500 a 1000 núcleos, contando al menos tres campos de alto poder-40x-(incluyendo y promediando con una zona “caliente” o “hot spot” donde hay más cantidad de núcleos positivos, y que en la pieza quirúrgica puede corresponder a la periferia del tumor que es donde hay generalmente mayor actividad biológica).(4)

El valor de Ki 67 se emplea para subclasificar a los tumores luminales, y así orientar la terapéutica en las neoplasias hormonodependientes (también es de utilidad para monitorear la respuesta a la misma).(véase Capítulo de Tratamiento sistémico en cáncer de mama y Capítulo Clasificación molecular del cáncer de mama por Inmunohistoquímica).

PORCENTAJE DE CÉLULAS MARCADAS (%)	INTENSIDAD DE CÉLULAS MARCADAS	INTERPRETACION (% +intensidad)
0 (0)	0 (-)	0 a 2 (-)
1 (0-1)	1 (+)	3 a 8 (+)
2 (2-10)	2 (++)	3: muy pobre
3 (11-33)	3 (+++)	4-5: pobre
4 (34-66)		6: intermedio
5 (67-100)		7-8: alto

Tabla 1. *Score de Allred para receptores hormonales de estrógeno y progesterona*

	score 0 (-)	score 1 (-)	score 2 (dudoso o equivoco)		score 3(+)
<b>% células</b>	<ó = 10%	> 10%	> 10%	<10%	> 10%
<b>membrana completa</b>	No	No	Sí	Sí	Sí
<b>membrana incompleta</b>	Sí	Sí	No	No	No
<b>intensidad de tinción</b>	débil casi imperceptible (o sin tinción)	débil casi imperceptible	Débil a moderada	Intensa	Intensa

Tabla 2: *Score de positividad para Her2*

## Bibliografía

**(1)** Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206–2223.

**(2)** Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(6):907–922.

**(3)** Wolff AC, Hammond ME, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update.

**(4)** Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(22):1656–1664.