
Anticuerpo monoclonal KI-67. Sobreexpresión en carcinomas mamarios.

KI-67 monoclonal antibody. Over expresión in breast carcinomas.

Randol Aroca B. *
Cecibel Tomalá B. **
Manuel Garzón C. **

RESUMEN

Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo de enero a junio de 2006 en el Instituto Oncológico Nacional de SOLCA en mujeres con diagnóstico de cáncer mamario. **Objetivo:** mejorar la evaluación pronóstica en la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama, colaborando en su terapéutica y determinar la tasa de proliferación celular a través de técnicas de inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo monoclonal KI-67. **Resultados:** de los 112 pacientes diagnosticados con cáncer de mama, 102 tenían carcinoma ductal infiltrante de los cuales el 68,6 % presentaron Sobreexpresión (+ del 50% de células tumorales) del anticuerpo KI-67. Del total de pacientes 92 correspondieron a un grado histológico II de los cuales, 55 presentaron sobreexpresión del anticuerpo. Metástasis ganglionares linfáticas tenían 60 pacientes; y de éstas, 34 sobreexpresaron el anticuerpo. El tamaño tumoral que predominó fue el de mayor de 2 cm. (70 casos) de éstos, 45 presentaron sobreexpresión del KI-67. **Conclusión:** se concluye que el anticuerpo KI-67 no es suficiente para ser considerado como marcador tumoral con posible valor pronóstico y sobre todo predictivo para el cáncer de mama. La media de los años de presentación luego de la interpretación de los datos es similar a la información obtenida de la revisión bibliográfica, y que en Ecuador el cáncer de mama puede tener presentación precoz (menor de 40 años).

Palabras clave: Sobreexpresión. Carcinoma ductal infiltrante KI-67. Inmunohistoquímica.

SUMMARY

Study type: retrospective, descriptive, from january to june/2006 in the National Oncological Institute of SOLCA in women with a breast cancer diagnosis. **Objective:** to improve the prognosis assessment in survival time of patients with breast cancer, to cooperate with their treatment and set the cell proliferation rate through immunohistochemistry techniques using the KI-67 Monoclonal Antibody. **Results:** 102 out of the 112 patients with breast cancer diagnosis, had infiltrative ductal carcinoma and 68.6% of them presented KI-67 antibody (+ than 50% of tumoral cells) overexpression. Ninety two patients had a histological grade II, and 55 of them presented the antibody overexpression. Sixty patients had ganglion metastasis and from them, 34 overexpressed the antibody. The predominant tumor size was longer than 0.8" (70 cases). From them 45 presented KI-67 antibody overexpression. **Conclusion:** KI-67 antibody is not enough to be considered as a tumor marker with a possible prognosis value and specially predictive for breast cancer. The average of years of presentation after data interpretation is similar to the information obtained from bibliographic revision, and that in Ecuador breast cancer may have an early presentation (younger than 40 years).

Key words: Overexpression. Infiltrative ductal carcinoma. KI-67. Immunohistochemistry.

Introducción

El carcinoma mamario es una proliferación neoplásica maligna que se origina en el compartimento epitelial ya sea de estructuras ductales o lobulares de la glándula mamaria, siendo el más frecuente el carcinoma ductal infiltrante. Este tumor, según los estudios de la Organización Mundial de la Salud, constituye en los últimos años la neoplasia maligna más común en la mujer en el mundo occidental¹¹.

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública, y es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer entre los 25-45 años^{15,20}. En nuestro país el cáncer de mama representa la segunda neoplasia maligna más frecuente en mujeres, después del cáncer de cuello uterino. En la ciudad de Guayaquil ocupa el segundo lugar de importancia. Se presentó 1.671 casos de cáncer de mama entre los años 1997- 2000 que representa el 14,6 % del total de casos nuevos en los últimos años. De ellos, 204 casos fueron registrados en el año 2000, de los cuáles 32 casos se presentó en edades comprendidas entre 40 y 50 años¹⁹.

Según la literatura el 5-10% de todos los cánceres mamarios son hereditarios^{3,7,16}. Dos genes están asociados: BRCA1 con cáncer de mama y ovario y BRCA2 con cáncer de mama, los cuales juntos cuentan con el 85% de todos los cánceres de mama hereditarios^{2,5}.

El cáncer de mama suele empezar a producir síntomas cuando su volumen es superior a 1cm, y esto indica que el tumor se ha multiplicado y que celularmente ha alcanzado aproximadamente más de mil millones de células¹⁸. En este caso el tumor se hace palpable y puede sangrar. La aparición de síntomas y su intensidad es directamente proporcional a la velocidad de crecimiento tumoral, ya que los tejidos normales toleran cierto crecimiento lento de los tumores¹¹.

Las masas en la mama pueden detectarse en más del 90 % de los pacientes y constituye el signo más frecuente en la historia clínica y en la exploración física. Esta masa se caracteriza por ser solitaria, unilateral, sólida, irregular, fija y no dolorosa¹.

Otro signo en cáncer de mama consiste en la eliminación de contenido a través del pezón, éste

se produce en aproximadamente el 3% de pacientes mujeres y el 20 % de los hombres con cáncer de mama, pero hay que recordar que constituye también un signo muy frecuente en enfermedad benigna presentándose en más del 90% de estas pacientes¹².

Otras manifestaciones incluye también cambios cutáneos, linfadenopatías axilares, o signos locales de enfermedad maligna o diseminada⁴.

El KI-67 es un anticuerpo monoclonal de ratón para componentes nucleares de una línea celular derivada del linfoma de hodgkin. El anticuerpo reacciona con un antígeno nuclear que es expresado en las células proliferantes a lo largo del ciclo celular, pero se encuentra también presente en las células en reposo^{9,21}.

Se ha reportado en los núcleos de los carcinomas mamarios una correlación positiva estadísticamente significativa entre la positividad KI-67 y el número de regiones de organización nucleolar⁶.

El valor promedio de células KI-67 positivas en las lesiones mamarias benignas es substancialmente más bajo que el valor promedio en carcinoma mamario, lo que indica la alta y rápida capacidad de proliferación que existe en las lesiones neoplásicas malignas^{8,13}.

Los tumores negativos para receptor de estrógenos y progesterona tienden a tener una alta expresión del KI-67. Varios estudios reportaron una asociación inversa significativa entre la tinción KI-67 y la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia general^{17,22}.

Una comparación entre los carcinomas detectados en la evaluación y los de intervalo reveló que los carcinomas de intervalo tuvieron un marcaje KI-67 más alto y las tasas más altas que los tumores detectados por la evaluación^{10,14}.

Materiales y métodos

Se consideró a todas las pacientes diagnosticadas con carcinoma de mama en el departamento de Anatomía-Patológica del Instituto Oncológico Nacional de SOLCA durante el período comprendido entre enero y junio del 2006. De un total de 230 pacientes diagnosticados con

adenocarcinoma de mama, durante el período propuesto, fueron escogidos 102 casos para el estudio ya que cumplían con los criterios de inclusión.

Posteriormente se procedió a realizar en el laboratorio de inmunohistoquímica, la técnica del KI-67 que utiliza un anticuerpo monoclonal, a los materiales de biopsia donde se encuentra el tumor primario de adenocarcinoma de mama por un lapso conveniente (el necesario para realizar la prueba a todas las muestras).

Se utilizó bloques de parafina del departamento de Anatomía Patológica. Estos bloques ya deben haber sido diagnosticados con cáncer de mama.

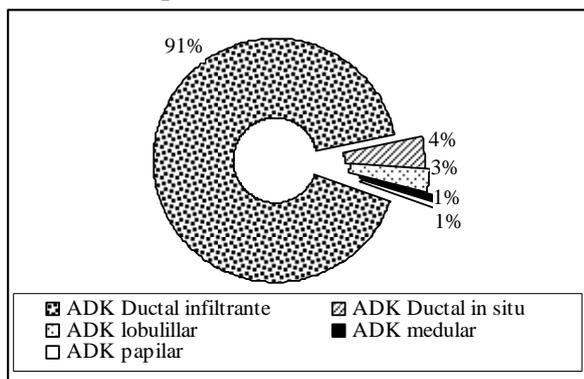
Criterios de inclusión: todas las pacientes que fueron diagnosticadas de carcinoma ductal infiltrante o insitu en la unidad de patología de la institución, a quienes el antígeno KI-67 fue positivo en más del 50% de sus células tumorales, y las que fueron sometidas a mastectomía

Criterios de exclusión: pacientes gestantes, que no fueron diagnosticadas en la unidad de patología de la institución, quienes presentaron otro tipo de carcinoma que fuese ductal infiltrante o insitu.

Resultados

Se encontró 112 casos que reunieron los criterios de inclusión; el tipo de carcinoma de mama que predominó fue el ADK ductal infiltrante con 102 casos, ADK ductal insitu con 5 casos, el ADK lobulillar con 3 casos, el ADK medular y papilar con 1 caso cada uno. Gráfico 1.

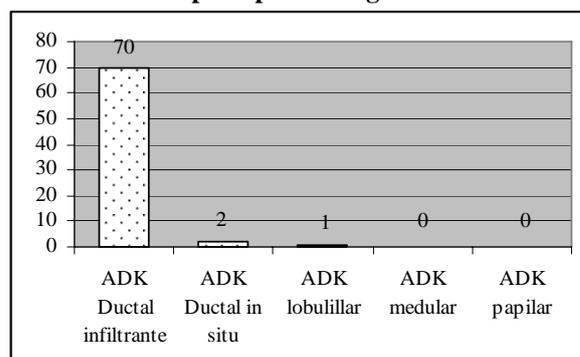
Gráfico 1
Tipo de carcinoma de mama



Fuente: autor.

El de tipo ductal infiltrante presentó mayor porcentaje de sobreexpresión con 70 casos, seguido del tipo ductal in situ con 2 casos, y el lobulillar con 1 caso. Gráfico 2.

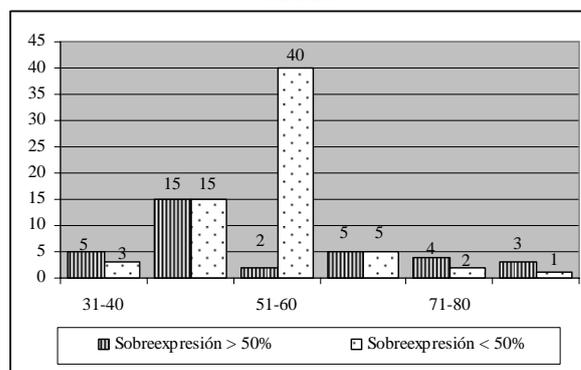
Gráfico 2
Sobreexpresión del KI-67 en carcinoma de mama por tipo histológico



Fuente: autor.

La paciente de menor edad tuvo 31 años y la de mayor edad tuvo 75 años. Estudios han demostrado que las mujeres son diagnosticadas de cáncer entre los 45-55 años de edad, patrón que queda demostrado experimentalmente al observar el comportamiento de la muestra. Los rangos de edades de 41-50 y 51-60 son los más frecuentes, con 29,4% y 41,1% respectivamente. Los rangos que mostraron menos ocurrencia son el más alto (71-80 años) con 10% y el más bajo (31-40) con 15%. En cuanto a la sobreexpresión del KI-67, observamos que son justamente los rangos con mayor ocurrencia los que muestran mayores resultados. Así en el rango de 41-50 años encontramos 15 casos, y en el rango 51-60 años hallamos 40 casos. Gráfico 3.

Gráfico 3
Sobreexpresión del KI-67 en carcinoma ductal por edades



Fuente: autor.

El grado de diferenciación en el adenocarcinoma ductal fue en su mayoría moderadamente diferenciado (grado II) con 92 casos (90.1%), y fue el que mostró mayor sobreexpresión para KI-67 con 55 casos. Los bien diferenciados (grado I), fueron escasos, siendo así que se observó 2 casos que no mostraban sobreexpresión para el KI-67. En cuanto a los pobremente diferenciados (grado III), se pudo observar 8 casos, en los que se encontró que solo 4 presentó sobreexpresión. Tabla 1.

Tabla 1
Sobreexpresión del KI-67 en carcinomas de mama ductales por grado histológico

Grado histológico	Sobreexpresión del KI-67		Total	%
	No	Si		
Grado I	2	0	2	1.9%
Grado II	37	55	92	90.1%
Grado III	4	4	8	10%
Total	43	59	102	100%

Fuente: autor.

Con respecto al tamaño tumoral, prevalecieron los tumores mayores a 2cm. con 70 casos (68.6%) sobre los menores a este tamaño con 32 casos (31.3%). La sobreexpresión del KI-67 tuvo preferencia por el primer grupo (tumores grandes), siendo así que se observó 45 casos con este resultado. Los tumores de menor tamaño presentaron una sobreexpresión del 31.4% de los casos. Tabla 2.

Tabla 2
Sobreexpresión del KI-67 en carcinomas de mama ductales por tamaño tumoral

Tamaño tumoral	Sobreexpresión del KI-67		Total	%
	No	Si		
> 2 cm.	25	45	70	68.6%
< 2 cm.	14	18	32	31.4%
Total	39	63	102	100%

Fuente: autor.

De los 102 casos de adenocarcinoma ductal, 60 (58.8%) tuvo metástasis a ganglios linfáticos, y de estos 34 presentó sobreexpresión para el KI-67. De los 42 casos que fue negativo para metástasis (41.2%), 22 presentó sobreexpresión para el KI-67. En este aspecto, la diferencia entre la sobreexpresión y la no sobreexpresión del KI-67 fue relativamente pequeña. Tabla 3.

Tabla 3
Sobreexpresión del KI-67 en carcinoma de mama ductal por metástasis en los ganglios linfáticos

Metástasis a ganglios linfáticos	Sobreexpresión al KI-67		Total	%
	No	Si		
Con metástasis	26	34	60	58,8%
Sin metástasis	20	22	42	41,2%
Total	46	56	102	100%

Fuente: autor.

El adenocarcinoma de mama tipo ductal, presentó 92 casos en los que no hubo infiltración perineural (90.1%), y de éstos, 41 presentó sobreexpresión para el KI-67. Los casos que sí tuvo infiltración fue 10 (9.8%) de los que 17 presentó sobreexpresión para el KI-67.

Discusión

El estudio de la proliferación celular a través de técnicas de inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo KI-67 por si solo no es un factor pronóstico fidedigno, pero en conjunto con otros factores morfológicos como el grado nuclear, el tamaño tumoral, las metástasis ganglionares linfáticas, etc., constituye un importante instrumento de alto valor pronóstico.

Conclusión

Según el análisis e interpretación de nuestro estudio, se concluye que el anticuerpo KI-67 no es suficiente para ser considerado como marcador tumoral de un alto valor pronóstico.

La media de años encontrado (53 años) luego de evaluar el resultado del estudio concuerdan con la información obtenida del marco teórico, en donde se hace mención que la edad media aproximada es

a los 55 años. En este estudio en el caso de la menor edad de presentación fue a los 31 años, por lo que creo que en nuestro medio el cáncer de mama puede tener una presentación precoz.

Hay una relación directamente proporcional entre la sobreexpresión del KI-67 y la presencia de metástasis ganglionares linfáticas. La sobreexpresión del KI-67 se da con mayor frecuencia, según nuestro estudio, en los carcinomas lobulillares y ductales y en menor proporción en los otros tipos histológicos.

Recomendaciones

Sería importante realizar este estudio en otros tipos de tumores malignos con el fin de relacionarlos con otros factores pronósticos existentes en tumor que se vaya a estudiar.

Mejorar los reportes de anatomía patológica con un formato más completo que el actual, y que sea principalmente protocolizado para que sirva de ayuda tanto para el médico oncólogo, mastólogo y patólogo, con el fin de que el equipo de salud a cargo de este tipo de pacientes coordinen acciones en beneficio de las mismas.

Debido a que se encontró porcentajes no despreciables de cáncer de mama en menores de 40 años, es importante que los rastreos mamográficos se realicen en pacientes con menor edad, sobre todo aquellas que presentan antecedentes.

A pesar de las altas incidencias de cáncer de mama, la población no hace conciencia de este problema; por tanto es importante realizar campañas masivas de prevención lo cual mejorará las ya existentes principalmente incentivando al autoexamen mamario.

Referencias bibliográficas

1. Casciato D: Oncología clínica. 4ta. Ed, Ed Marban, Madrid – España 218 – 230, 2001.
2. Coughtin S: BRCA1 and BRCA2 gene mutations and risk of breast cancer. Am J Prev Med. Amsterdam - USA 16:91-98, 1999.
3. Easton D: Inherited susceptibility to breast cancer. cancer Surv. 18:93-113, 1993.
4. Eifel P: “Adjuvant therapy for breast cancer”. University of texas. Dirección: www.Consensus.nih.gov/cons/114/114_intro.htm, Noviembre 2000.
5. Ford D: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. Am J Human Genet. Boston - USA 62: 676 – 689, 1998.
6. Isola J: Evaluation of cell proliferation in breast carcinoma. Comparison of KI-67 immunohistochemical study, DNA flow cytometric análisis, and mitotic count. Rev J cancer New York- USA 65:1180-1184, 1991.
7. King M: Inherited breast and ovarian cancer. What is the risk? What are the choices? JAMA Germany - Berlín 269: 1975 – 1980, 1993.
8. Kuenen B: KI-67 staining in histologic subtypes of breast carcinoma and fine needle aspiration smears. J Clin Pathol Pennsylvania - USA 44:208-210, 1992.
9. Lindahl B: Endometrial carcinoma: results of primary surgery on FIGO stages IA-IC and predictive value of histopathological parameters Anticancer Res 17(3):2297-2302, 1997.
10. Martínez J: Cancer de Endometrio. Rev med de Santiago. Santiago - Chile 3(16): 435-437, 2000.
11. McCormick D: Detection of the KI-67 antigen in fixed and wax-embedded sections with the monoclonal antibody MIB1. Rev Histopathology Pennsylvania – USA 22: 355-360, 1993.
12. Raymond W: Nuclear organizer regions relate to growth fractions in human breast carcinoma. Rev Hum pathol New York - USA 20:741-746, 1990.
13. Robbins C: Patología Estructural y Funcional. 7ª ed. Ed Interamericana McGraw-Hill, Madrid – España 1220-1221, 2007.

14. Rosai J: Surgical Pathology. 9na. Ed, Ed Mosby-New Cork, New York - USA, 1763 – 1874, 2005.
15. Rosen P: Patología Mamaria, 2da. Ed, Ed Amolca New York – USA 325-364, 2005.
16. Rosen P: Tumors of the mamary gland. Armeded Forces Institute of pathology Washintong DC - USA 3(7) 157 – 243, 1996.
17. Sahin A: Tumor proliferative Fraction in solid malignant neoplasms. A comparative study of KI-67 immunostaining and flor cytometric determinations. A m J Clin Pathol Pennsylvania – USA 96:512-519, 1991.
18. Santone L: Actualización en cáncer de mama. Aspectos clínicos y terapéuticos. Rev FMC Madrid – España 8:597-605, 2001.
19. Solca: Registro Nacional de Tumores. Cáncer en Guayaquil. Guayaquil – Ecuador. 53 – 202, 2005.
20. Vera R: Factores pronósticos en los tumores de origen ginecológico. Rev Hospital de Navarra. Navarra – España 7: 425-428, 2003.
21. Verdes J: Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation, Rev J cáncer New York 31:13-20, 1993.
22. Weikel W: Inmunohistochemical evaluation of growth fractions breast cáncer using monoclonal antibody KI-67, Breast cáncer Res Treta. Rev Histopathology Pennsylvania – USA 18: 149-154, 1991.

Dra. Cecibel Tomalá Briones
Teléfono: 593-04-2796598; 091109712
Fecha de presentación: 01 de junio de 2007
Fecha de publicación: 01 de octubre de 2007
Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL