DIAGNÓSTICO POR INMUNOHISTOQUÍMICA DE MAMA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

MONSERRAT CASTRO MENÉNDEZ; NAIARA GARCÍA LUNA ARMENDÁRIZ; TOMÁS OCHOA RAMOS DE VELASCO; MARÍA FERNANDA TORRES FERNÁNDEZ

INTRODUCCIÓN

La histopatología y la inmunohistoquímica (IHQ) son herramientas fundamentales para el diagnóstico y la caracterización del cáncer de mama. La IHQ se basa en la unión específica entre anticuerpos y antígenos para identificar proteínas en los tejidos, permitiendo evaluar biomarcadores como los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), HER2 y Ki-67. Su análisis contribuye a clasificar el tumor, estimar su comportamiento biológico y orientar la selección del tratamiento. 1, 2

OBJETIVO

Analizar el fundamento bioquímico de la inmunohistoquímica e histopatología en el diagnóstico diferencial del cáncer de mama, mediante la identificación de los biomarcadores RE, RP, HER2 y Ki-67 y su correlación fisiopatológica y clínica.

METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica
Consulta de literatura en PubMed entre 2015 y 2026, mediante los descriptores "Inmunohistoquímica", "cáncer de mama", "RE", "RP", "HER2" y "Ki-67"

Identificación y selección
Revisión de títulos y resúmenes para identificar publicaciones relevantes para los objetivos de estudio.

Evalúacion de elegibilidad
Revisión de textos y aplicación de criterios de exclusión e inclusión para seleccionar solo fuentes pertinentes

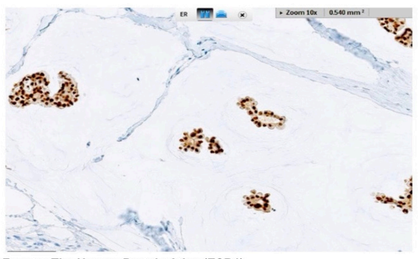
Organización de datos
categorización de datos moleculares y hallazgos histologícos por resultado y tipo de señalización

Análisis comparativo
Síntesis de la evidencia sobre los biomarcadores RE, RP, HER2 y Ki-67

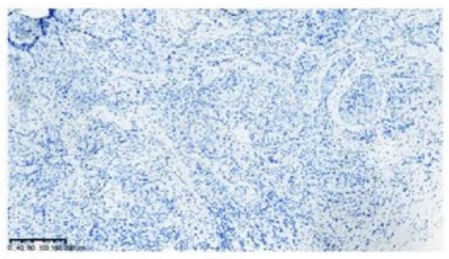
RESULTADOS

La revisión de la literatura identificó patrones inmunohistoquímicos de expresión nuclear en receptores hormonales (RE y RP) que orientan la clasificación molecular de las neoplasias mamarias (Fig. 1; Fig. 2; Fig. 3; Fig. 4)[2]. El análisis diagnóstico complementario evalúa la sobreexpresión membranosa de la oncoproteína HER2 (Fig. 5; Fig. 6)[3] y cuantifica la fracción de proliferación celular activa mediante el índice mitótico Ki-67 (Fig. 7)[1,3]. El procedimiento comprende la obtención del tejido por biopsia con aguja gruesa (BAG), la evaluación morfológica con hematoxilina y eosina (H&E) y la inmunorreacción antígeno-anticuerpo revelada con cromógeno DAB para visualizar la ubicación celular de cada biomarcador[2,3]. La ausencia conjunta de tinción en RE, RP y HER2 acompañada de un Ki-67 elevado define el fenotipo triple negativo, como se ejemplifica en la correlación histopatológica de los paneles tisulares (Fig. 8)[1,2,3]. Sus perfiles moleculares, criterios de positividad e implicaciones clinicogenéticas asociadas con *BRCA1* y *BRCA2* se resumen en la Tabla 6[1,2,3]. El panel inmunohistoquímico orienta la sospecha de predisposición hereditaria y guía el tratamiento dirigido; los perfiles de alto riesgo requieren confirmación mediante pruebas genéticas moleculares[1,2].

RE



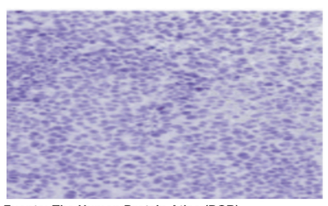
Fuente: The Human Protein Atlas (ESR1)



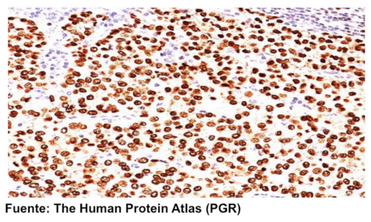
Fuente: The Human Protein Atlas (ESR1)

RE (Figuras 1 a 2): Positivo (≥1%): Núcleos teñidos de marrón oscuro por DAB. Negativo (<1%): Ausencia de tinción marrón; núcleos azules por hematoxilina de contraste.

RP



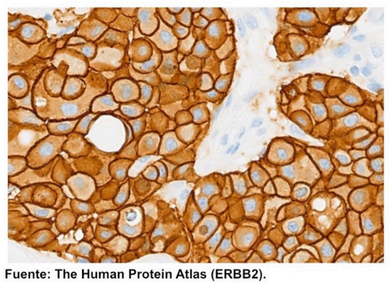
Fuente: The Human Protein Atlas (PGR)



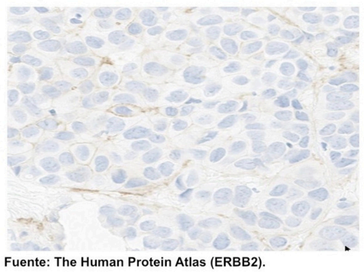
Fuente: The Human Protein Atlas (PGR)

RP (Figuras 3 a 4): Positivo (≥1%): Núcleos teñidos de marrón oscuro por DAB. Negativo (<1%): Ausencia de tinción marrón; núcleos azules por hematoxilina de contraste.

HER2 (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano 2)



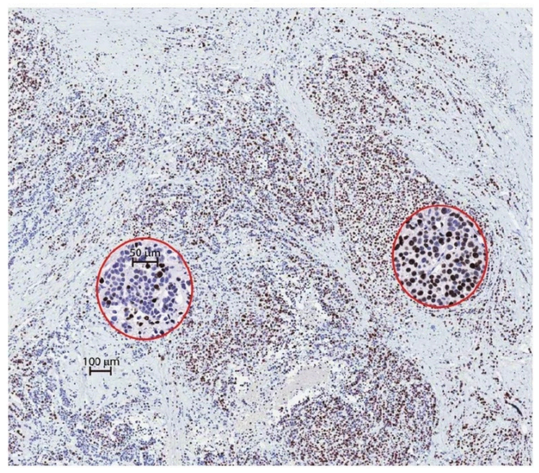
Fuente: The Human Protein Atlas (ERBB2).



Fuente: The Human Protein Atlas (ERBB2).

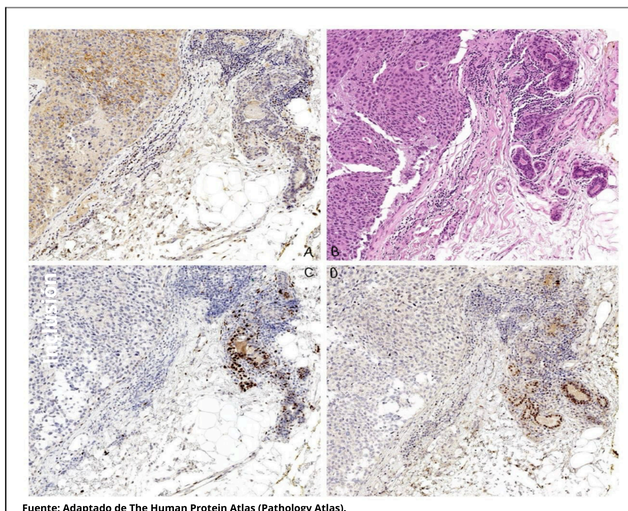
HER2 (Figuras 5 y 6): Positivo (3+): Tinción marrón intensa y completa que delimita toda la membrana plasmática en >10% de células tumorales. Negativo (0/1+): Membrana sin tinción o débil.

Ki-67



Fuente: The Human Protein Atlas (MKI67).

Ki-67 (Figura 7): Recuento del porcentaje de núcleos marrones en mitosis activa (ej. <30% proliferación moderada vs. 90% proliferación elevada)



Fuente: Adaptado de The Human Protein Atlas (Pathology Atlas).

Figura 8:
- Panel B (H&E): Invasión neoplásica con pérdida de arquitectura glandular y núcleos pleomórficos e hipercromáticos.
- Paneles C (RE) y D (RP): Masa tumoral negativa (izquierda, núcleos azules) contrastada con el control interno positivo en conductos sanos adyacentes (derecha, núcleos marrones).
- Panel A (HER2): Tinción de membrana débil e incompleta (negativa).

Perfil	RE	RP	HER2	Ki-67	Interpretación Clínica y Correlación Genética
A (Triple Negativo)	(-)	(-)	(-)	Alto (>30%)	Triple Negativo / Basal-like. Patrón biológico clásico asociado a mutación germinal en BRCA1 (70-80% de las portadoras) por deficiencia en recombinación homóloga.
B (Luminal B - BRCA2)	(+)	(+/-)	(-)	Alto (>20%)	Luminal B (HER2 negativo). Patrón predominante en portadoras de mutación germinal en BRCA2. Tumor hormonodependiente pero con alta tasa proliferativa.
C (Luminal B - HER2+)	(+)	(+)	(+)	Alto	Triple Positivo (Luminal B / HER2+). Tumor con receptores hormonales intactos e impulsado simultáneamente por la sobreexpresión de la oncoproteína HER2.
D (HER2 Enriquecido)	(-)	(-)	(+)	Alto	HER2 Enriquecido puro. Tumor impulsado exclusivamente por la amplificación del oncogén ERBB2, sin dependencia del estímulo hormonal.
E (Discordante)	(-)	(+)	(-)	Variable	Fenotipo atípico discordante. Biológicamente inusual, dado que el RE regula la expresión del RP. El patólogo debe repetir la tinción para descartar un falso negativo preanalítico.

Tabla 6. Correlación de Perfiles Inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2, Ki-67) e interpretación clínica en el Cáncer de Mama

CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN

La integración de la histopatología y la inmunohistoquímica (IHQ) permite trascender la morfología convencional para decodificar el perfil molecular de la neoplasia mamaria mediante biomarcadores clave como RE, RP, HER2 y Ki-67. Desde el punto de vista clínico, estas herramientas aportan un valor diagnóstico, pronóstico y predictivo esencial al guiar terapias dirigidas personalizadas, optimizando el manejo integral de la paciente y su supervivencia. 3

REFERENCIAS

1. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nat Rev Cancer. 2011;12(1):68-78.
2. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernan SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(12):1346-66.
3. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey TS, Mckernan SE, Bomer S, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO/CAP clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol. 2018;36(20):2105-22.