

República Bolivariana de Venezuela
Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño.
Universidad de Carabobo
Curso de especialización de Cirugía Oncológica.
Trabajo Conducente a Título

**CORRELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE KI67 CON FACTORES
PRONÓSTICOS CLASICOS EN EL CÁNCER INFILTRANTE DE LA MAMA EN
PACIENTES DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PÉREZ
CARREÑO. ENERO 2005-DICIEMBRE 2015.**

Autor

Dra. Bahia Mahmoud

Tutor:

Dr. José Prince Duno

Valencia, marzo de 2017

ÍNDICE

Introducción	1
Metodología	9
Resultados	11
Discusión	26
Conclusión	28
Recomendaciones	29
Anexos	30
Bibliografía	31

República Bolivariana de Venezuela
Universidad de Carabobo
Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño
Postgrado de Cirugía Oncológica

**CORRELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE KI67 CON FACTORES
PRONÓSTICOS CLASICOS EN EL CÁNCER INFILTRANTE DE LA MAMA EN
PACIENTES DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PÉREZ
CARREÑO. ENERO 2005-DICIEMBRE 2015.**

RESUMEN

Autor: Dra. Bahia Mahmoud.

Tutor: Dr. José Prince.

INTRODUCCIÓN: el Ki-67 es un anticuerpo monoclonal que identifica un antígeno nuclear que se encuentra en células en las fases proliferativas del ciclo celular, pudiendo ser mediante la determinación de sus niveles y su asociación a otros factores un elemento predictor de la respuesta a la terapia y evolución del cáncer de mama localmente avanzado.

METODOLOGIA: se realizó una investigación retrospectiva, descriptiva, no experimental donde se estudiaron 482 pacientes en un periodo de 10 años (2005-2015) con carcinoma de mama infiltrante y resultados de estudio molecular que reportara el nivel de Ki67.

RESULTADOS: la mayoría de los pacientes con Ki67 >14 presentaban edades por encima de los 40 años, con tumores localmente avanzados, status axilar N1, grado histológico II, carcinoma ductal infiltrante, con ausencia de invasión vasculolinfática, positividad para receptores hormonales, perfil luminal B y sin progresión a distancia.

CONCLUSIÓN: la población estudiada se debe dividir dependiendo de la asociación del Ki67 con los factores pronósticos en tres categorías: mal pronóstico, pronóstico intermedio y buen pronóstico, los niveles de Ki67 no deben ser tomados como factor pronóstico individual, sino en contexto con otros factores.

Bolivarian Republic of Venezuela,
University of Carabobo.
Institute of Oncology Dr. Miguel Pérez Carreño.
Postgraduate course in Oncologic Surgery.

**CORRELATION BETWEEN EXPRESSION OF KI67 WITH CLASSICAL
PROGNOSTIC FACTORS IN INFLAMMATORY BREAST CANCER IN
PATIENTS OF THE INSTITUTE OF ONCOLOGY DR. MIGUEL PÉREZ
CARREÑO. JANUARY 2005-DECEMBER 2015.**

ABSTRACT

Author: Dra. Bahia Mahmoud.

Tutor: Dr. José Prince.

INTRODUCTION: Ki-67 is a monoclonal antibody that identifies a nuclear antigen that is found in cells in the proliferative phases of the cell cycle, and a predictive element of the response to therapy and evolution of locally advanced breast cancer can be determined by its levels and its association with other factors. **METHODS:** a retrospective, descriptive, non - experimental investigation was carried out in which 482 patients were studied in a period of 10 years (2005-2015) with infiltrating breast cancer and molecular study results that reported the level of Ki67. **RESULTS:** The majority of patients with Ki67> 14 had ages above 40 years, with locally advanced tumors, N1 axillary status, histological grade II, infiltrating ductal carcinoma, absence of vasculolymphatic invasion, hormone receptor positivity, luminal profile B and without distance progression. **CONCLUSION:** The study population should be divided according to Ki67 association with prognostic factors in three categories: poor prognosis, intermediate prognosis and good prognosis, Ki67 levels should not be taken as individual prognostic factor, but in context with other factors.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama se ha convertido en una de las principales preocupaciones de salud, abarcando alrededor de 30% de todos los cánceres entre las mujeres ⁽¹⁾.

Su incidencia aumenta rápidamente durante la cuarta década de la vida. Tras la menopausia, continúa en aumento pero más lentamente. Sin embargo los cambios en el estilo de vida de la mujer, ausencia o poca paridad, o bien paridad tardía, sobrepeso, ingesta etílica y el uso indiscriminado de tratamientos hormonales han generado un aumento en el número de consultas mastológicas y un incremento en la tasa del cáncer de mama, a tal punto en que en Europa Occidental y en Estados Unidos de Norteamérica es la primera causa de mortalidad, tomando ahora el primer lugar en Venezuela ^(1,2).

Para el año 2013 en Venezuela, las estadísticas denotan un incremento importante en la incidencia del carcinoma de mama, siendo la neoplasia más frecuente en el sexo femenino con 5.668 casos nuevos, representando el 25.29% del total de neoplasias reportadas. En cuanto a la mortalidad se registraron un total de 2.063 defunciones, lo que corresponde al 18,01% de todas las muertes por cáncer ⁽²⁾.

Los caracteres patológicos tradicionales que se estudian en forma rutinaria al momento del diagnóstico y que están relacionados con el comportamiento biológico del cáncer de mama, han demostrado ser de gran utilidad en la predicción de la sobrevida y sirven además de guía para las decisiones clínicas a tomar una vez realizado el diagnóstico ^(3, 4, 5, 6).

La mayor parte de los carcinomas mamarios son neoplasias epiteliales; los no epiteliales son poco comunes ⁽⁷⁾. Desde el punto de vista histológico, los tumores infiltrantes son heterogéneos y casi todos son adenocarcinomas que se originan de los conductos terminales. El

carcinoma ductal infiltrante representa el 85% de las lesiones invasoras, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante que representa del 5 al 10% ^(8, 9, 10). Se utilizan de rutina para su estudio parámetros tales como el tamaño del tumor, tipo histológico, pleomorfismo celular y nuclear, índice mitótico, presencia de necrosis, invasión vascular, estado de los receptores hormonales y de los ganglios linfáticos axilares. Sin embargo, estos parámetros no son suficientes para predecir el curso de la enfermedad ^(4, 5).

Los factores pronósticos y predictivos utilizados clásicamente en el cáncer de mama nos han permitido diseñar estrategias de tratamiento y conocer mejor el pronóstico de cada paciente. Estos factores cobran especial importancia en los tumores en estadios tempranos, permitiendo ajustar el tratamiento, de tal forma que no se trate en exceso a aquellos pacientes que no se beneficiarían del tratamiento adyuvante con quimioterapia, sin dejar escapar aquellos que de no tratarse tendrán una recaída ^(4, 6).

Actualmente la inmunohistoquímica juega un papel de gran importancia en la selección de la terapia individual adecuada para cada paciente, ya que esta dependerá del comportamiento tumoral ^(4, 5, 10). Corresponde a un grupo de técnicas de inmunotinción que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o tejidos utilizando anticuerpos marcados ^(11, 12). Estas técnicas se basan en la capacidad de los anticuerpos de unirse específicamente a los correspondientes antígenos. Esta reacción es visible sólo si el anticuerpo está marcado con una sustancia que absorbe o emite luz o produce coloración ⁽¹¹⁾.

Ki-67 es un anticuerpo monoclonal que identifica un antígeno nuclear que se encuentra en células en las fases proliferativas del ciclo celular (G1, S, G2 y M). No identifica células en la etapa de descanso (G0). Su expresión es evidenciada por métodos inmunohistoquímicos y se

correlaciona directamente con el resultado de otros marcadores de proliferación celular, como la fracción de fase S, índice mitótico, índice de tirosina-cinasa y la captación in vivo de la bromodesoxiuridina ^(4,5). El Ki67 ha mostrado ser útil como factor pronóstico de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con ganglios axilares negativos. Por otra parte, se ha informado que este marcador puede ser un elemento predictor de la respuesta a la terapia hormonal y la quimioterapia en cáncer de mama localmente avanzado ^(1, 4, 5).

Los diversos niveles de Ki67 pueden explicarse por el hecho de que este antígeno se expresa cuando las células se encuentran en procesos activos de la mitosis celular; por ende, indica una notable proliferación celular trayendo esto como consecuencia un menor intervalo libre de enfermedad y menor sobrevida global ⁽⁶⁾.

Existen diversas consideraciones terapéuticas que deben ser tomadas en cuenta dependiendo de los niveles de Ki67. Ya que un índice elevado se correlaciona como factor predictivo de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante, la cual se comporta como un marcador subrogado de supervivencia. Cuando se presenta una disminución de los niveles de Ki67 posterior al tratamiento neoadyuvante se considera como factor de eficacia al tratamiento administrado. Por el contrario, la presencia de niveles de Ki67 elevados en la enfermedad residual posterior a la terapia neoadyuvante es considerado un factor pronóstico negativo ^(12, 13).

Los tumores que presentan un alto Ki67 o índice de proliferación celular suelen presentar gran capacidad de invasión, así como tener mayor índice de crecimiento y mayor grado histológico, lo que condiciona en su mayoría agresividad de la neoplasia, ocurriendo lo contrario en aquellos tumores con niveles bajos de Ki67, los cuales por consiguiente tienen un mejor pronóstico y menor riesgo de recaída local y a distancia ^(12, 13, 14).

Está demostrado que existe la asociación entre la expresión del Ki67, riesgo de recidiva de enfermedad, disminución de supervivencia libre de enfermedad y disminución de la supervivencia global ^(3, 4, 5, 12).

Actualmente el uso de Ki67 como factor pronóstico o predictivo es controvertido. Esto se debe principalmente a una falta de consenso sobre qué niveles de Ki67 son considerados de peor pronóstico y a que, su medición, se basa en un método que genera mucha variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores ⁽⁴⁾. Sin embargo, estudios importantes y reconocidos han aceptado su valor como factor predictivo, demostrando su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante, además, altos niveles de Ki67 predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia aunque se asocian a mayor probabilidad de recaída en cáncer en estadios tempranos, independientemente de la afectación axilar ^(4, 5, 6).

La utilidad de los niveles de Ki67 para la decisión sobre la terapéutica del cáncer de mama es un gran tema de discusión ya que un número importante de oncólogos aconsejan no confiar en el Ki67 en la práctica clínica, debido a su baja reproductibilidad. Además, las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) no proporcionan ninguna información sobre la evaluación inmunohistoquímica del Ki67 y su papel en el pronóstico del cáncer de mama ⁽¹⁵⁾.

Sin embargo, en Europa, la Reunión de Consenso de Saint Gallen sugirió utilizar al Ki67 para clasificar los cánceres luminales desde el año 2009, pero, la incertidumbre con respecto a la definición de tumores altamente proliferantes permanece, motivo por el cual en el año 2011, sobre la base del estudio de Cheang y colaboradores se propuso un punto de corte ideal del 13.25% lo cual fue redondeado posteriormente a 14%, pero 2 años más tarde, se actualizó a 20% en el Consenso de Saint Gallen del año 2013 ^(15, 16). En el mismo año, Denkert y colaboradores

propusieron considerar al Ki67 como una variable de continuo y sugirieron que los puntos de corte dependen del contexto de la investigación a realizar y pueden cambiar de acuerdo con el propósito del estudio del rol pronóstico o predictivo dado al propio Ki67 ^(15, 17).

Para el año 2000, J.J. Sirvent y colaboradores, deciden analizar en 192 pacientes con estudios de inmunohistoquímica el valor pronóstico de los receptores hormonales, índice de proliferación celular (Ki-67) y factores clinicopatológicos en el carcinoma ductal infiltrante de mama. En 21,87% de los pacientes se encontró un índice de proliferación celular alto (>25%). Al estudiar el grado de positividad del Ki-67 de forma cuantitativa también existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias correspondientes a la presencia/ausencia de necrosis, además del tamaño tumoral y del número de mitosis ⁽¹³⁾.

Para el año 2012 Chien Yan y colaboradores deciden publicar en la Revista de la Sociedad Venezolana de Oncología el trabajo de investigación titulado “Expresión de ki-67 como factor pronóstico en las clases moleculares de carcinoma de mama”, teniendo como población 312 casos de mujeres diagnosticadas con carcinoma de mama en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” (IOMPC), durante el período 2000-2008, obteniendo los bloques de parafina de las mismas y realizándole inmunohistoquímica en el Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC) . Con respecto al índice de Ki-67, el menor fue de 2,9 % y el mayor de 94,36 %. Se obtuvo una relación significativa entre los índices de Ki-67 y las clases moleculares de carcinoma de mama, asociándose los índices más altos de Ki-67 a las clases moleculares HER2 y triple negativo. Del mismo modo, al relacionar los índices de proliferación de Ki-67 con el grado histológico y el estadio clínico, se obtuvo que a mayor índice de proliferación, mayor es el grado histológico y el estadio clínico ⁽⁶⁾.

En el año 2014, Raquel Gerson y colaboradores deciden publicar un estudio titulado “Recurrencia y supervivencia en cáncer de mama temprano en relación a la expresión de Ki67”, donde se incluyeron todos los casos atendidos y tratados entre el año 2000 y 2008 en el Centro Médico ABC de México. Los casos incluidos se seleccionaron bajo los siguientes criterios: mujeres mayores de 18 años, carcinoma de mama invasor confirmado histológicamente, etapa clínica I-IIB, tipo histológico ductal o lobulillar, tratadas con mastectomía radical modificada o cirugía conservadora seguida o no por terapia adyuvante. 132 casos fueron analizados, la mediana de expresión de Ki67 fue 20%. 90% de los casos tuvieron histología ductal y en el 10% fue lobulillar. Predominó la etapa IIA, la proporción de casos con etapa IIB aumentó conforme lo hizo la expresión de Ki67. El estado ganglionar axilar fue negativo en la mayor parte de los grupos, y en los casos con ganglios axilares positivos observaron diferencia en relación al número de ganglios afectados y Ki-67. La expresión de Ki67 fue asociada a mayor tamaño tumoral, RE positivos y expresión positiva de p53. Además, se detectó una tendencia a la correlación inversa entre RP y Ki67. La expresión de Her2 fue más frecuente conforme aumentó la proliferación celular y la frecuencia ⁽⁵⁾.

En Madrid, España, Mariana Panal y colaboradores estudian la “Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz”. Realizaron un estudio transversal descriptivo analítico de 110 pacientes con cáncer de mama estadios I y II, candidatas a cirugía como primer tratamiento, que fueron atendidas en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario La Paz, entre octubre de 2011 y abril 2012. Al agrupar los tumores según el tamaño, y comparar los niveles de expresión de Ki67, se observó que la mayoría de los tumores menores de 15mm presentaron una expresión de Ki67 por debajo del 20%, y los tumores con más de 15 mm de tamaño se asociaron a niveles de Ki67 por encima

del 20%. Comparando linealmente los niveles de expresión de Ki67 con el grado histológico se observó que a mayor grado histológico, los tumores expresaron mayor nivel de Ki67. Encontraron además una asociación inversa significativa entre la expresión de receptores hormonales y la expresión de Ki67 más destacada en los receptores de estrógeno que en los de progesterona ⁽⁴⁾.

En el mes de Abril de 2016, fue publicado Wei Wang y colaboradores un estudio realizado en el Shanghai Ruijin Hospital en China. El objetivo de este estudio fue investigar el papel pronóstico de Ki-67 en la clasificación posterior de cáncer de mama triple negativo y para comprobar si un alto nivel de expresión de Ki67 puede predecir el beneficio del tratamiento con carboplatino. De enero de 2004 a diciembre de 2012, 363 pacientes operados cáncer de mama triple negativo fueron identificados a través de la base de datos clínicos institucionales. Después de una mediana de seguimiento de 34 meses (5.2-120.0 meses), 62 pacientes (17,1%) tuvieron recaídas y 33 pacientes (9,1%) fallecieron. En el análisis univariado, el alto índice de Ki-67, así como el mayor tamaño tumoral y la afectación de los ganglios linfáticos se asoció con sobrevida libre de enfermedad más corta y menor sobrevida global. En el análisis multivariado, los niveles de Ki67 alto fueron un factor de riesgo independiente para sobrevida libre de enfermedad. Al analizar los tres años de sobrevida libre de enfermedad con la distribución por Ki-67 y el efecto en la subpoblación al tratamiento recibido, se mostró un patrón de beneficio en pacientes con altos niveles de Ki67 al tratamiento con carboplatino. Por lo tanto concluyen que el cáncer de mama triple negativo es una enfermedad heterogénea con diferentes características y pronósticos, y que puede subdividirse más en función de los niveles de expresión de Ki-67, además los pacientes en el grupo de alto Ki- 67 parecen beneficiarse más del tratamiento con carboplatino, pero sugieren que esto necesita ser verificado aún más ⁽¹⁴⁾.

En vista de que los biomarcadores tumorales cada día toman un papel fundamental en el pronóstico y tratamiento del cáncer de mama, en el presente trabajo de investigación se busca determinar la asociación que existe entre el Ki-67 y los factores pronósticos más relevantes clínicos, anatomopatológicos e inmunohistoquímicos, para así poder evaluar la posibilidad a futuro de tomar el valor individual del Ki-67 para determinar la terapéutica a seguir con cada paciente, así como servir de referencia para nuevos trabajos de investigación, ya que hasta la fecha no es considerado un marcador independiente de mal pronóstico. Se establecieron como variables de estudio la edad, tamaño tumoral, status axilar, tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, perfil inmunohistoquímico, expresión de receptores hormonales, así como la progresión a distancia en el tiempo.

METODOLOGÍA

La investigación se enmarcó en un contexto retrospectivo, descriptivo, no experimental. Retrospectivo en vista de que se registró la información recolectada en el archivo de la institución correspondiente al tiempo ya transcurrido empleando una ficha de recolección de datos. Descriptivo ya que se dirigió a determinar la situación de las variables que se estudiaron en la población. No experimental, en vista de que se no realizó manipulación de los factores inherentes de la patología para posterior determinación del efecto.

La población está constituida por 482 pacientes del sexo femenino con Carcinoma de Mama infiltrante tratadas por el servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño en el periodo Enero 2005 - Diciembre 2015.

Como criterios de inclusión se utilizaron los siguientes:

- A) Todas aquellas pacientes tratadas de manera integral en la institución bajo los protocolos del servicio.
- B) Pacientes intervenidas quirúrgicamente en la institución bajo el diagnóstico de carcinoma infiltrante de la mama.
- C) Pacientes que posean resultados de inmunohistoquímica en la historia clínica.
- D) Resultados de inmunohistoquímica donde se haya procesado el Ki67.

Criterios de exclusión:

- A) Pacientes sin resultados de inmunohistoquímica.
- B) Informes de Inmunohistoquímica sin el reporte de ki67.

C) Pacientes con descripciones anatomopatológicas incompletas o donde falte alguna de las variables propuestas.

D) Historias clínicas del archivo muerto de la institución.

Una vez recopilados los datos fueron sistematizados en una tabla maestra en Microsoft®Excel para luego analizarlos mediante las técnicas estadísticas descriptivas univariadas y bivariadas, en tablas de distribución de contingencia discriminándolas según el nivel de Ki67 a partir los objetivos específicos propuestos.

A la variable edad una vez comprobada su tendencia a la normalidad mediante la prueba Kolmogorov Smirnov se le calculó media $\pm$ error estándar, desviación típica, valor mínimo, máximo y coeficiente de variación (para verificar la homogeneidad de la serie) y se comparó según el nivel de Ki67 a través de la prueba de hipótesis para diferencia entre medias (t Student).

Se asoció el nivel del Ki67, tomando 14 como punto de corte, con el resto de las variables en estudio a partir del análisis no paramétrico de Chi cuadrado para independencia entre variables. Para tales fines se utilizó el procesador estadístico SPSS en su versión 21 y se adoptó como nivel de significancia estadística P valores inferiores a 0,05 ($P < 0,05$).

RESULTADOS

Cuadro No. 1

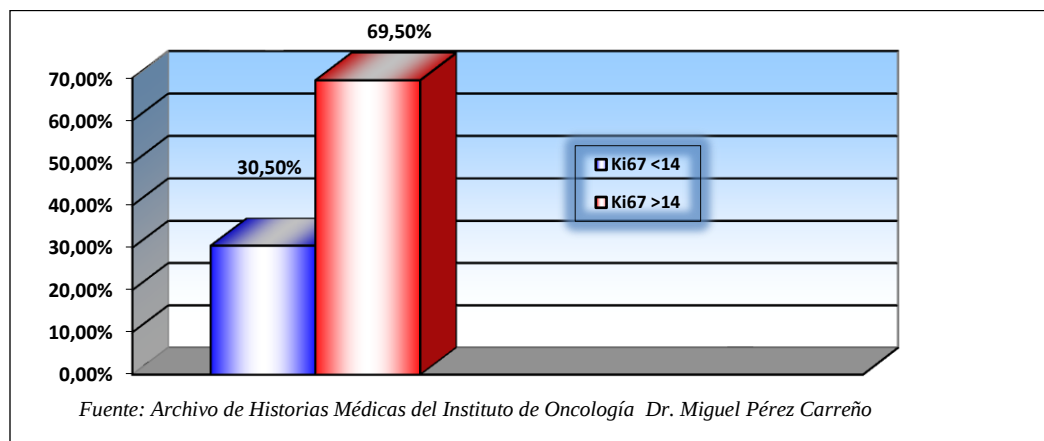
Distribución según los niveles de Ki67 de pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015

Ki67	f	%
< 14 %	147	30,50
≥14 %	335	69,50
TOTAL	482	100

Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño

Gráfico No. 1

Distribución según los niveles de Ki67 de pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015



De los 482 casos estudiados, 147 (30,50%) tenían niveles de Ki67 menores de 14, mientras que 69,50% (335 casos) presentaban niveles mayores de 14.

Cuadro No. 2

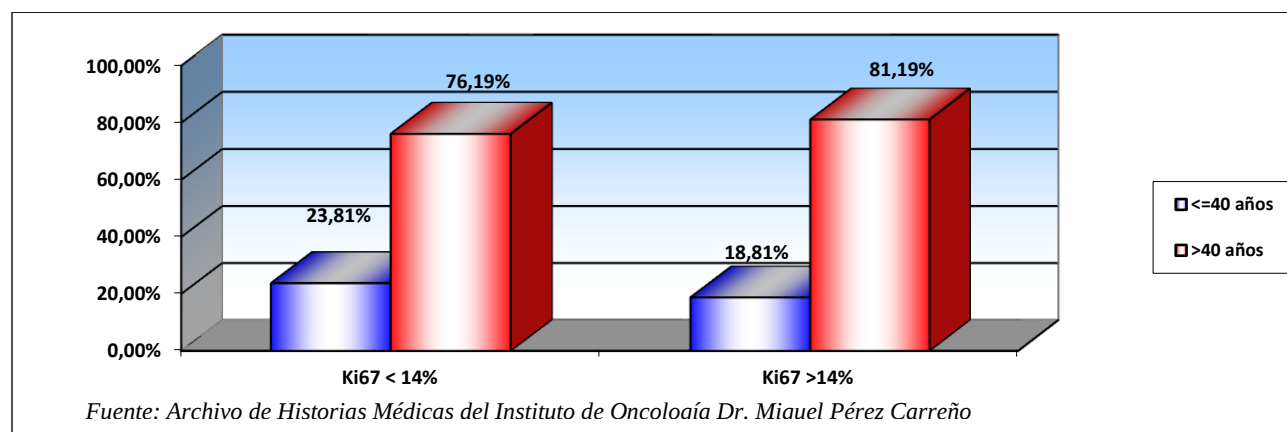
Relación entre el Ki67 y la edad en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015

Ki67	< 14 %		≥14 %		Total	
Edad (años)	f	%	f	%	f	%
≤ 40	35	23.81	63	18.81	98	20,33
>40	112	76.19	272	81.19	384	79,67
TOTAL	147	100	335	100	482	100
Edad $\bar{X} \pm Es$	50,56 +/- 2,03		51,61 +/- 1,31		51,29 ± 0,56	

*Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño

Gráfico No. 2

Relación entre el Ki67 y la edad en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015



De los 482 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama se registró una edad promedio de 51,29 años $\pm$ 0,56, con una variabilidad promedio de 12,30 años, una edad mínima de 21 años, una máxima de 86 años y un coeficiente de variación de 24% (serie homogénea entre sus datos). Aunque la edad promedio de aquellos pacientes con Ki67 igual o mayor a 14% fue mayor que el otro grupo, tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($t = -0,86$; $P \text{ valor} = 0,3926 > 0,05$). De hecho, fueron más frecuentes aquellos casos con Ki67 >14 y con más de 40 años (81.19%= 272 casos).

Cuadro No. 3

Relación entre el Ki67 y el estadio TNM en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo

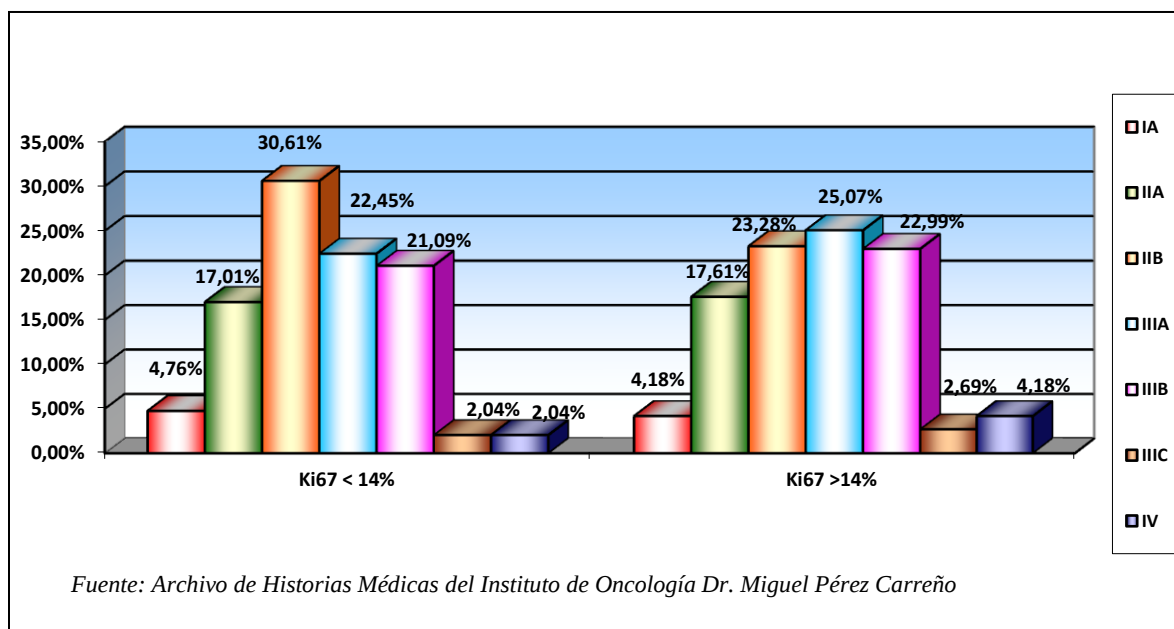
Enero 2005 - Diciembre 2015

Ki67	<14%		≥14%		TOTAL	
Estadio TNM	f	%	f	%	f	%
I	7	4,76	14	4,18	21	4,36
IIA	25	17,01	59	17,61	84	17,43
IIB	45	30,61	78	23,28	123	25,52
IIIA	33	22,45	84	25,07	117	24,27
IIIB	31	21,09	77	22,99	108	22,40
IIIC	3	2,04	9	2,69	12	2,49
IV	3	2,04	14	4,18	17	3,53
Total	147	100	335	100	482	100

**Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño*

Gráfico No. 3

Relación entre el Ki67 y el estadio TNM en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015



En relación al estadio, en las pacientes con $Ki67 \geq 14\%$ fueron más frecuentes aquellas en estadio IIIA (25,07%= 84 casos), seguidas de aquellas en estadio IIB (23,28%= 78 casos) y en estadio IIIB (22,99= 77 casos), 4,18% =14 casos tanto para estadios IA y IV y con menor frecuencia en estadio IIIC (2.69% = 9 casos). Mientras que en pacientes con $Ki67 < 14\%$ hubo mayor frecuencia en estadio IIB (30,61%= 45), seguido del estadio IIIA (22,45%= 33), IIIB (21,09%= 31 casos), IIA (17,01%= 25), IA (4,76%= 7) y, ST IIIC y IV (2,04%= 3 casos).

Cuadro No. 4

Relación entre el Ki67 y el status del tumor primario (T) en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez

Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015

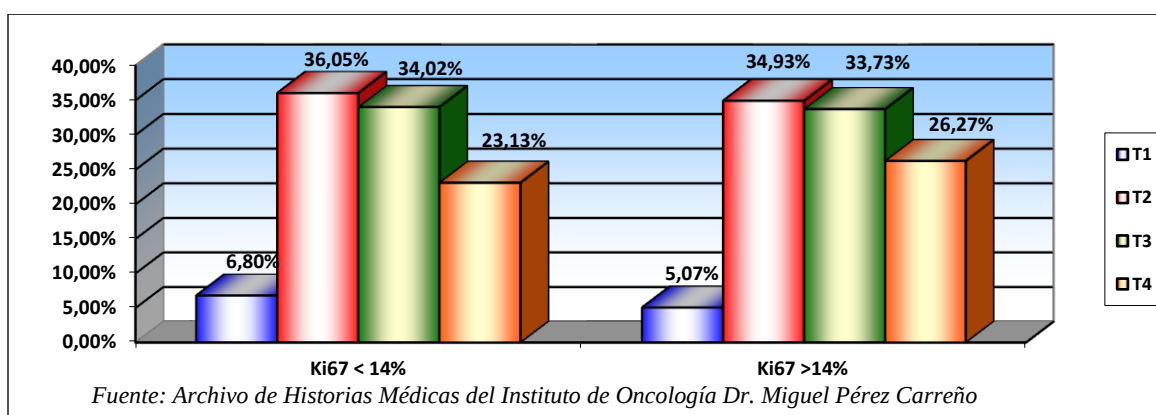
Ki67	<14		≥14		TOTAL	
Tumor primario	f	%	f	%	f	%
T1	10	6,80	17	5,07	27	5,60
T2	53	36,05	117	34,93	170	35,27
T3	50	34,02	113	33,73	163	33,82
T4	34	23,13	88	26,27	122	25,31
TOTAL	147	100	335	100	482	100

*Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño

Gráfico No. 4

Relación entre el Ki67 y el status del tumor primario (T) en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez

Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015



Entre las pacientes con Ki67 ≥14% fueron más frecuentes aquellas con tamaño tumoral clasificado como T2 (34,93%= 117 casos) seguidas de aquellas con T3 (33,73%= 113 casos) y

T4 (26,27%= 88). Por el contrario, en pacientes con Ki67 <14 hubo mayor frecuencia de T2 (36,05%= 53 casos) y T3 (34,02%= 50 casos).

Cuadro No. 5

Relación entre el Ki67 y el status axilar (N) en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo

Enero 2005 - Diciembre 2015

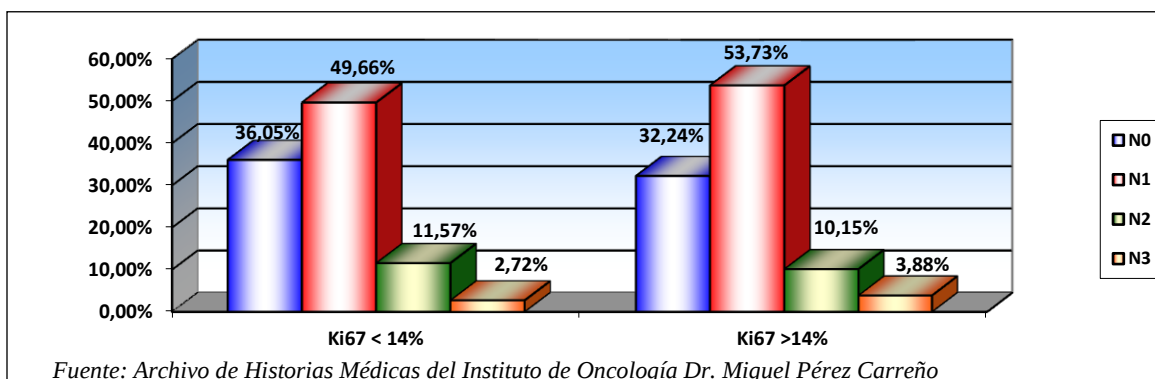
Ki67 Status axilar (adenopatía)	<14		≥14		Total	
	f	%	f	%	f	%
N0	53	36,05	108	32,24	161	33,40
N1	73	49,66	180	53,73	253	52,49
N2	17	11,57	34	10,15	51	10,58
N3	4	2,72	13	3,88	17	3,53
TOTAL	147	100	335	100	482	100

*Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño

Gráfico No. 5

Relación entre el Ki67 y el status axilar (N) en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo

Enero 2005 - Diciembre 2015



Entre las pacientes con Ki67 $\geq 14\%$ fueron más frecuentes aquellas con status axilar clasificado como N1 (53,73%= 180), seguido de N0 (32,24%= 108). Mientras que en las que presentaron Ki67 $< 14\%$ fue más frecuente N1 (49,66%= 73), seguido de N0 (36,05% = 53 casos).

Cuadro No. 6

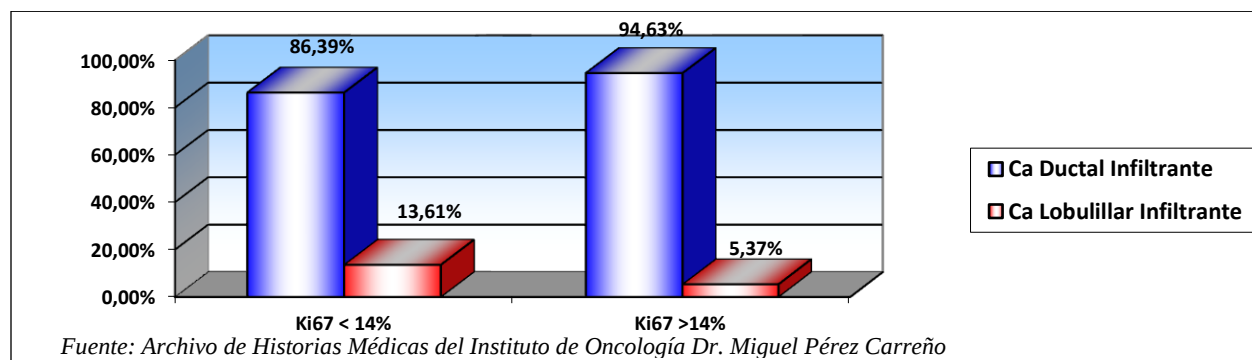
Relación entre el Ki67 y tipo histológico en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015

Ki67	< 14 %		≥ 14 %		TOTAL	
Tipo histológico	f	%	f	%	f	%
CA ductal infiltrante	127	86.39	317	94,63	444	92,12
CA Lobulillar infiltrante	20	13.61	18	5,37	38	7,88
TOTAL	147	100	335	100	482	100%

*Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño

Gráfico No. 6

Relación entre el Ki67 y tipo histológico en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015



En pacientes con $Ki67 \geq 14\%$ el tipo histológico más frecuente fue el Ca. ductal infiltrante (317 casos= 94,63%) seguido del Lobulillar infiltrante (5,37% =18). En las de $Ki67 < 14$, fue más frecuente el Ca. Ductal infiltrante con 86,39%= 127, con 13,61% para el Lobulillar infiltrante. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el nivel de KI67 y el tipo histológico ($X^2=8,43$; 1 gl; P valor=0,0037 < 0,05)

Cuadro No. 7

Relación entre el Ki67 y el Grado Histológico (GH) en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño.

Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015

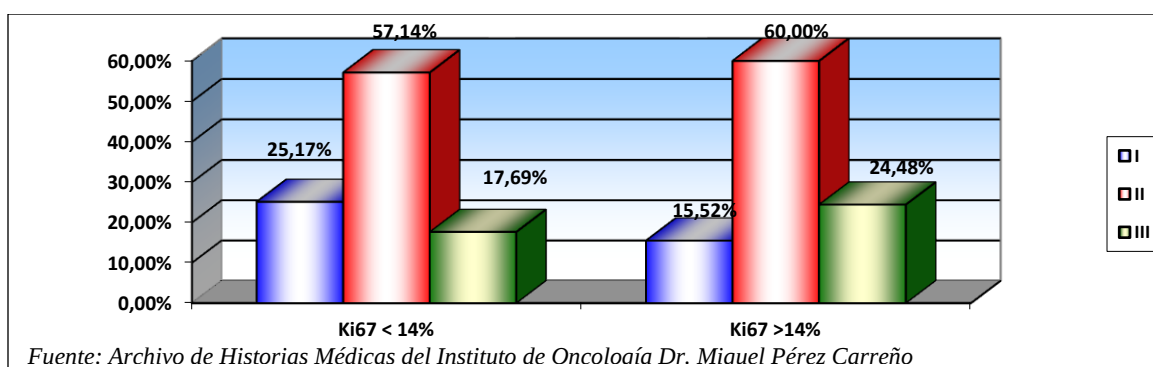
Ki67	<14		≥ 14		TOTAL	
Grado histológico	f	%	f	%	f	%
I	37	25,17	52	15,52	89	18,46
II	84	57,14	201	60	285	59,13
III	26	17,69	82	24,48	108	22,41
TOTAL	147	100	335	100	482	100%

*Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño

Gráfico No. 7

Relación entre el Ki67 y el Grado Histológico (GH) en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño.

Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015



En relación al Ki67 ≥ 14 se encontró mayor frecuencia en GH II (60%= 201 casos), GH III (24,48%= 82), GH I (15,52%= 52). En aquellas con Ki67 < 14 se reportó GH II (57,14%= 84). Hubo menor relevancia en el resto de grados histológicos. Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($X^2=7,39$; 2 gl; P valor=0,0248 $< 0,05$).

Cuadro No. 8

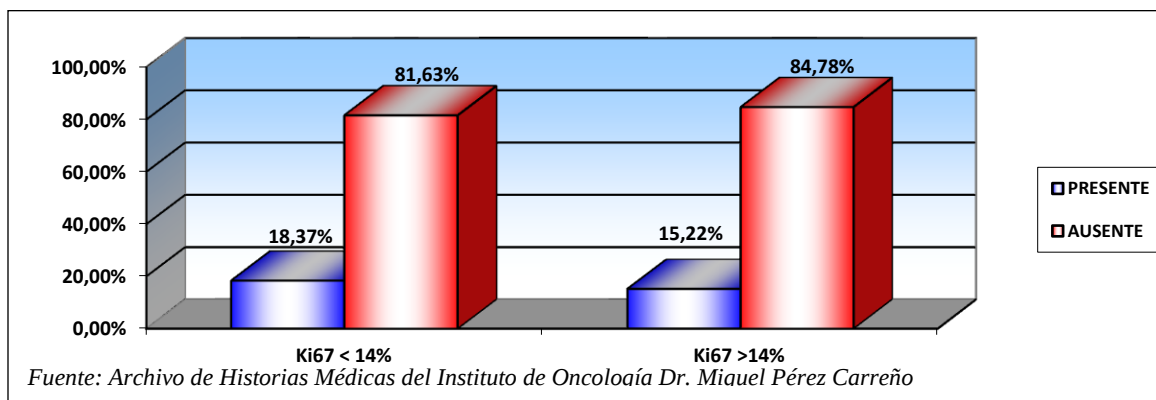
Relación entre el Ki67 y la invasión vascular en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015

Ki67	Ki67 < 14		Ki67 ≥ 14		TOTAL	
Invasión vascular	f	%	f	%	f	%
Presente	27	18,37	51	15,22	78	16,18
Ausente	120	81,63	284	84,78	404	83,82
TOTAL	147	100	335	100	482	100%

*Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño

Gráfico No. 8

Relación entre el Ki67 y la invasión vascular en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015



En el grupo con $Ki67 \geq 14$ hubo ausencia de invasión vascular en 84,78% (284 casos) y estuvo presente en 15,22% (51 casos), mientras que en aquellas con $Ki67 < 14$ estuvo ausente en 81,63% (120 casos) y presente sólo en 18,37% (27 casos).

Cuadro No. 9

Relación entre el Ki67 y la invasión linfática en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo

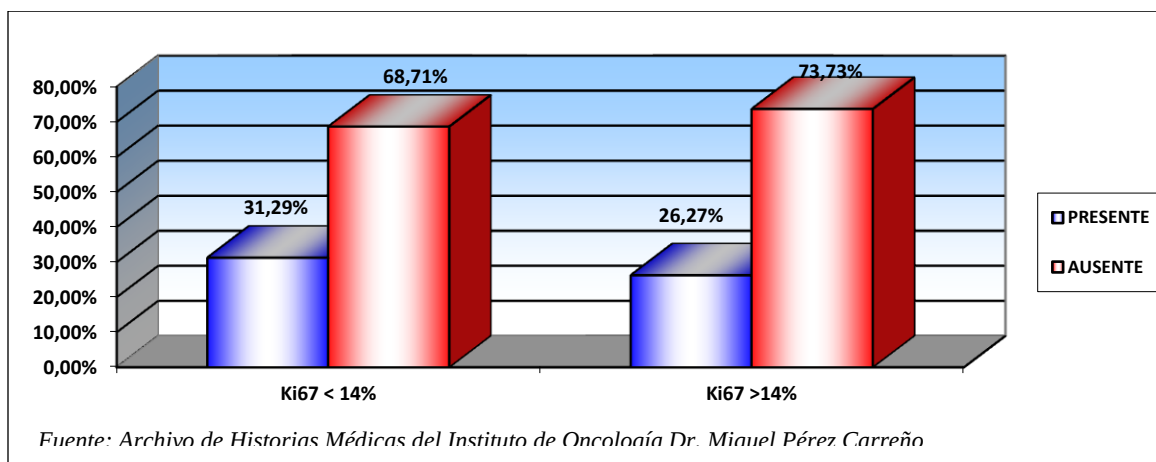
Enero 2005 - Diciembre 2015

Ki67	<14		≥14		TOTAL	
Invasión linfática	f	%	f	%	f	%
Presente	46	31,29	88	26,27	134	27,80
Ausente	101	68,71	247	73,73	348	72,20
TOTAL	147	100	335	100	482	100%

Gráfico No. 9

Relación entre el Ki67 y la invasión linfática en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo

Enero 2005 - Diciembre 2015



En pacientes con Ki67 ≥ 14 hubo ausencia de invasión vascular en 73,73% (247 casos) y estuvo presente en 26,27% (88 casos), mientras que en aquellas con Ki67 <14 estuvo ausente en 68,71% (101 casos) y presente sólo en 31,29% (46 casos).

Cuadro No. 10

Relación entre el Ki67 y el tipo molecular en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo

Enero 2005 - Diciembre 2015

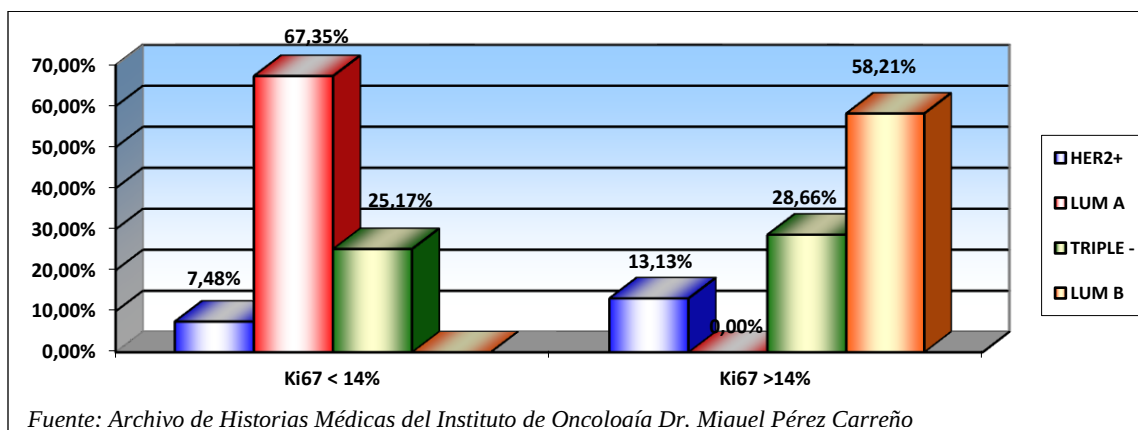
Ki67	<14		≥ 14		TOTAL	
Tipo Molecular	f	%	f	%	f	%
HER2+	11	7,48	44	13,13	55	11.41
Luminal A	99	67,35	0	0	99	20.53
Triple -	37	25,17	96	28,66	133	27.6
Luminal B	0	0	195	58,21	195	40.45
TOTAL	147	100	335	100	482	100%

*Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño

Gráfico No. 10

Relación entre el Ki67 y el tipo molecular en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo

Enero 2005 - Diciembre 2015



En el grupo de pacientes con Ki67 ≥ 14 se encontró que tipo molecular más común fue el Luminal B (58,21%= 195 casos), seguido de Triple negativo (28,66%=96 casos), mientras que en el grupo con Ki67 <14 fue más frecuente el Luminal A (67,35%=99 casos). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el Ki 67 y el perfil inmunohistoquímico ($X^2=274,35$; 3 gl; P valor=0,0000 < 0,05).

Cuadro No. 11

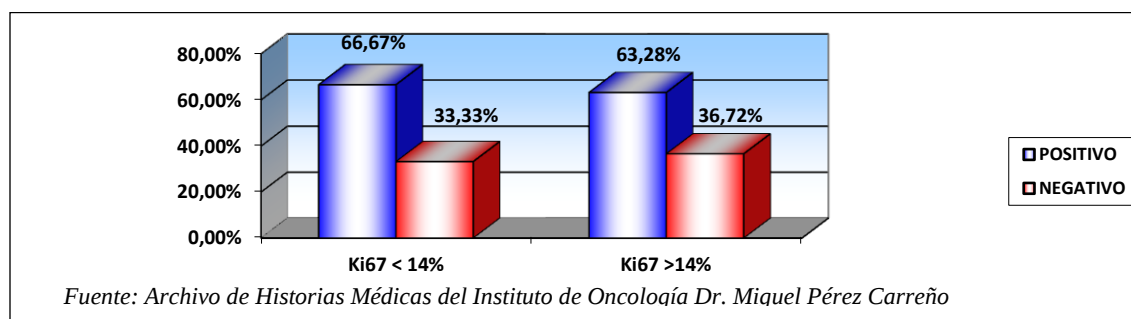
Relación entre el Ki67 y la expresión de receptores de estrógeno en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015

Ki67	<14		≥ 14		TOTAL	
Receptor de estrógeno	f	%	f	%	f	%
Positivo	98	66,67	212	63,28	310	64,32
Negativo	49	33,33	123	36,72	172	36,68
TOTAL	147	100	335	100	482	100%

*Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño

Gráfico No. 11

Relación entre el Ki67 y la expresión receptores de estrógeno en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015



En el grupo con Ki67 ≥ 14 se encontró que 63,28% (212 casos) presentaron receptores de estrógeno positivos y 36,72% (123) negativos. En el de Ki67 < 14 , un 66,67% (98 casos) correspondió a Receptores de estrógeno positivos y 33,33% (49 casos) negativos. Sin asociación estadísticamente significativa según KI67REC ($X^2=0,37$; 1 gl; P valor=0,5415 $> 0,05$).

Cuadro No. 12

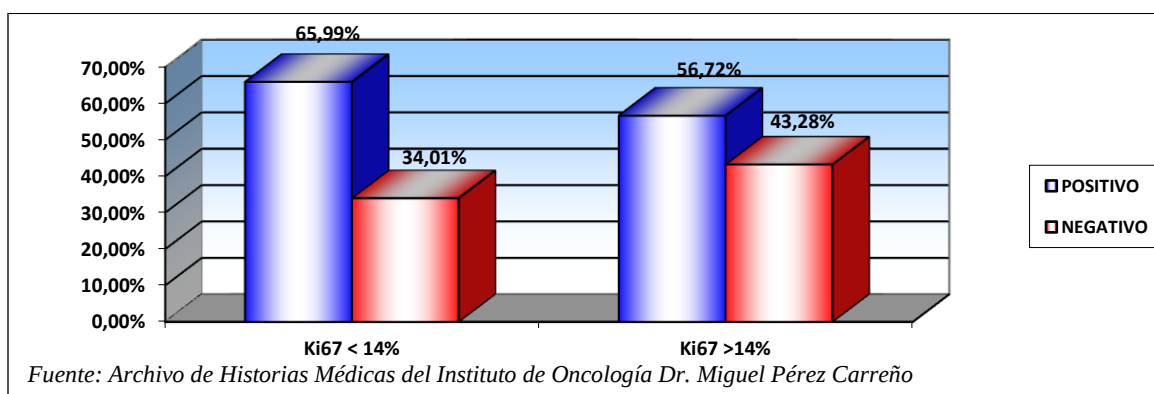
Relación entre el Ki67 y la expresión de receptores de progesterona en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015

Ki67	<14		≥ 14		TOTAL	
Receptor de progesterona	f	%	f	%	f	%
Positivo	97	65,99	190	56,72	287	59,54
Negativo	50	34,01	145	43,28	195	40,46
TOTAL	147	100	335	100	482	100%

*Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño

Gráfico No. 12

Relación entre el Ki67 y la expresión de receptores de progesterona en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015



En el grupo con Ki67 ≥ 14 se encontró que 56,72% (190 casos) presentaron receptores de progesterona positivos y 43,28% (145 casos) negativos. En el de Ki67 < 14 , un 65,99% (97 casos) correspondió a Receptores de progesterona positivos y 34,01% (50 casos) negativos. Sin asociación estadísticamente significativa según RP según KI67REC ($X^2=3,27$; 1 gl; P valor=0,0706 $> 0,05$).

Cuadro No. 13

Relación entre el Ki67 y la progresión a distancia en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño.

Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015

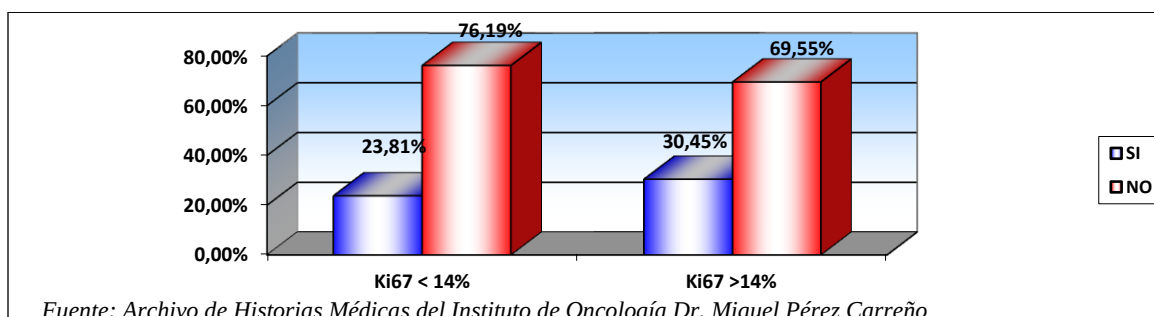
Ki67	<14		≥ 14		TOTAL	
	f	%	f	%	f	%
Si	35	23,81	102	30,45	137	28,42
No	112	76,19	233	69,55	345	71,58
TOTAL	147	100	335	100	482	100

*Fuente: Archivo de Historias Médicas del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño

Gráfico No. 13

Relación entre el Ki67 y la progresión a distancia en pacientes con cáncer de mama tratadas por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño.

Periodo Enero 2005 - Diciembre 2015



En el grupo con $Ki67 \geq 14$ se reportó progresión a distancia en 30,45% (102 casos) y no hubo progresión en 69,55% (233). En pacientes con $Ki67 < 14$ hubo progresión en 23,81% (35 casos) y ausencia de progresión en 76,19% (112 casos). No se encontró asociación estadísticamente significativa PROGDIS according to KI67REC ($X^2=1,90$; 1 gl; P valor=0,1682 > 0,05).

DISCUSIÓN

Luego del análisis de la información obtenida, se encontró que en los pacientes con Ki67 ≥ 14 la mayoría tenían edades por encima de los 40 años (81,19%= 272 casos). Lo cual coincide con la literatura revisada en la presente investigación.

En relación al estadio TNM son pocos los trabajos que incluyeron esta variable para su correlación con el Ki67. En la presente investigación se evidencia que los pacientes con Ki alto pertenecieron en su mayoría a estadios localmente avanzados de la enfermedad, lo cual coincide con los resultados obtenidos por Chien Yang Hung y colaboradores. Así mismo, cuando evaluamos el tamaño tumoral, la mayor parte de las pacientes con un Ki por encima del punto de corte, presentaron dimensiones categorizadas como T2 o más. Esto último también coincide con los resultados de la mayor parte de los trabajos tomados como referencia en la presente investigación.

Entre las pacientes con Ki67 $\geq 14\%$ fueron más frecuentes aquellas con status axilar clasificado como N1, a diferencia de las series revisadas, en las cuales predominaron los N0.

Similar a lo descrito en la literatura mundial, el tipo histológico más frecuente fue el Ca. ductal infiltrante, independientemente del valor de Ki67.

En las pacientes con Ki67 ≥ 14 predominó el grado histológico II encontrándose una asociación estadísticamente significativa ($X^2=7,39$; 2 gl; P valor=0,0248 < 0,05) y coincidiendo con el estudio de Panal y colaboradores donde al comparar linealmente los niveles de expresión

de Ki67 con el grado histológico se observó que a mayor grado histológico, los tumores expresaron mayor nivel de Ki67.

En pacientes con $Ki67 \geq 14$ hubo ausencia de invasión vascular en 84,78% y de invasión linfática en 73,73%, coincidiendo también con lo encontrado en los resultados de la serie de Panal y colaboradores.

En el grupo con $Ki67 > 14$ se encontró que el tipo molecular más común fue Luminal B (58,21%), seguido de Triple negativo (28,66%), mientras que en el grupo con $Ki67 < 14$ fue más frecuente el Luminal A (67,35%). Se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el Ki 67 y el tipo molecular. Chien Yang y colaboradores reportan la existencia de una asociación entre las clases moleculares de mejor pronóstico (luminal A y B) con índices de Ki-67 bajo y clases moleculares de peor pronóstico (HER2 y triple negativo) con altos índices de proliferación, así como también deducen que cuando hay positividad de receptores hormonales (RE+, RP+) existe la tendencia a una menor proliferación celular, conllevando a índices bajos de antígeno Ki-67. En el presente trabajo la mayoría de los casos reportaron positividad de receptores hormonales independientemente del valor de Ki67.

La relación entre el Ki67 y la progresión a distancia no fue estadísticamente significativa para ninguno de los dos grupos estudiados.

CONCLUSIÓN

Según los resultados obtenidos en la presente investigación, la población estudiada se logra dividir dependiendo de la asociación del Ki67 con los factores pronósticos en tres categorías: mal pronóstico, pronóstico intermedio y buen pronóstico.

Los niveles altos de Ki67 tuvieron una asociación de gran importancia con aquellas pacientes que presentaron estadios localmente avanzados y tamaño tumoral clasificado en nuestra base de datos de T2 en adelante, lo que se puede definir como una asociación que demarca mal pronóstico.

Los niveles de Ki67 mayores a 14 estuvieron asociados en su mayoría a grado histológico II (moderadamente diferenciado), categorizándose en este sentido como de pronóstico intermedio, ya que es bien conocido que a mayor grado histológico peor es el pronóstico.

Factores que tradicionalmente han sido asociados a un pronóstico favorable como: edad superior a los 40 años, status axilar N0-N1, ausencia de invasión vascular y linfática, tipo molecular luminal B, expresión de receptores hormonales y ausencia de progresión a distancia; se presentaron en la mayoría de nuestras pacientes con Ki67 elevado.

En conclusión, en base a todo lo anteriormente expuesto y según nuestra experiencia, los niveles de Ki67 no deben ser tomados como factor pronóstico individual, sino en contexto con otros factores.

RECOMENDACIONES

Correlacionar el resultado del Ki67 con los factores pronósticos clínicos, anatomopatológicos e inmunohistoquímicos para poder concluir y predecir la respuesta al tratamiento y posibilidad de recaída, así como realizar nuevas investigaciones en el ámbito que podrían traer beneficios a futuro para las nuevas terapéuticas a desarrollar.

ANEXO

**CORRELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE KI67 CON FACTORES PRONÓSTICOS CLASICOS EN EL CÁNCER
INFILTRANTE DE LA MAMA EN PACIENTES DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PÉREZ
CARREÑO. ENERO 2005-DICIEMBRE 2015.**

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre y Apellidos _____ Historia # _____

Edad ____ años

Sexo:

F ☐ M ☐

Antecedentes _____

Menarquia _____

1er Embarazo _____

Paridad _____

Motivo de consulta _____

Tipo histológico: _____

Grado Histológico: I ☐ II ☐ III ☐

Invasión linfovascular:

Linfática ☐ Vascular ☐

Resultado de la inmunohistoquímica

RE: ____ RP: ____ Her2: ____ Ki67: ____ Perfil IHQ

Tamaño tumoral: T1 T2 T3 T4

Estatus ganglionar: N0 N1 N2 N3

Metástasis a distancia: M0 M1

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Robles, Sylvia y colaboradores. El Cáncer de mama en América Latina y el caribe. Revista Panamericana de Salud Pública. 2002, vol. 12.
- 2) Anuario de Mortalidad M.P.P.S. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela, 2016.
- 3) Poblete, María. Marcadores de utilidad en cáncer mamario. Universidad Austral de Chile. Cuad. Cir. 2001; 15: 74-79.
- 4) Panal Cussatti, María y colaboradores. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. Hospital Universitario La paz. Madrid, España. Revista de Senología y Patología Mamaria. 2014.
- 5) Gerson Cwilich, Raquel y colaboradores. Recurrencia y supervivencia en cáncer de mama temprano en relación a la expresión de Ki-67. Gaceta mexicana de oncología Vol. 13. Núm. 01. Enero 2014.
- 6) Yang Hung, Chien. Expresión de ki-67 como factor pronóstico en las clases moleculares de carcinoma de mama. Revista Venezolana de Oncología 2012;24(2):107-124
- 7) Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. Journal of Cellular Physiology. 2000 Mar;182(3):311-22

- 8) Feig, Barry y colaboradores. Oncología quirúrgica. MD Anderson Cancer Center. Editorial Marban, 2005
- 9) Granados, Martín y colaboradores. Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos. Editorial Mc Graw Hill. Cuarta Edición, 2010
- 10) Principios de la quimioterapia. Un análisis exhaustivo de las técnicas y su papel en el tratamiento del cáncer. American Cancer Society. 2013.
- 11) Chuaqui, B y colaboradores. Manual de Patología General. Técnicas diagnósticas en histopatología. Inmunohistoquímica. Capítulo 6. Universidad católica de Chile, 2007.
- 12) Torres, Francisco y colaboradores. Correlación entre parámetros morfológicos y expresión inmunohistoquímica de factores pronósticos en el carcinoma ductal infiltrante de mama. Revista Española de Patología. 2007, Vol 40, n.º 4: 217-223
- 13) Sirven, J. y cols. Valor pronóstico de los receptores hormonales, índice de proliferación celular (Ki-67) y factores clinicopatológicos en el carcinoma ductal infiltrante de mama. Estudio inmunohistoquímico de 192 pacientes. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. Revista de Senología y Patología Mamaria. 2000;13(4):184-191
- 14) Wang, Wei y cols. Valor pronóstico y predictivo de Ki-67 en cáncer de mama triple negativo. Revista online www.impactjournal.com/Oncotarget. Avances de abril 2016.

- 15) Bustreo, Sara and cols. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat* (2016) 157:363–371. Italy 2016
- 16) Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:736–750.
- 17) Denkert C, Loib and cols. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol* 24:2786–2793. 2013