

## La expresión del Ki67 y su correlación con factores pronósticos clásicos del carcinoma mamario

### *The expression of Ki67 and its correlation with classic prognostic value factors*

Raisel García-Pérez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8966-5193>

Llanuris Llanes-García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5536-9361>

María del Carmen Agüero-Arboláez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7957-3669>

Disney Borrego-Gutiérrez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2714-0084>

Yunexy Aguado-Besú<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4476-3328>

Carmen Patricia Alfonso-González<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1468-4661>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas Morfológicas. Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Celestino Hernández Robau. Departamento de Anatomía Patológica. Villa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia (email): [raiselg@infomed.sld.cu](mailto:raiselg@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** El Ki67 es una proteína reguladora del ciclo celular asociada a la proliferación de las células tumorales. Su expresión siempre ha tenido un papel en la clasificación tumoral, constituye uno de los factores pronósticos y predictivos en el carcinoma mamario.

**Objetivo:** Determinar la relación entre la expresión del marcador de Ki67 y otros factores pronósticos clásicos del cáncer de mama.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo analítico, de corte transversal, realizado en el Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Celestino Hernández, Villa Clara, entre enero 2017 y mayo de 2019. Se incluyeron 286 mujeres con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante, a cuyas biopsias se les realizó estudio inmunohistoquímico. La expresión del marcador celular Ki67 fue categorizado como baja (Ki67<20 %) y alta (Ki67>20 %). Se analizó la relación entre el nivel de expresión de Ki67 con otros factores pronósticos y predictivos del carcinoma mamario.

**Resultados:** El tipo histológico no especial (carcinoma ductal) fue el que se reportó con mayor frecuencia. Los niveles de expresión altos del marcador celular Ki67 ( $Ki67 \geq 20\%$ ) se asociaron con el grado histológico alto (grado 3) y la sobreexpresión de Her2. La expresión baja del Ki-67 ( $< 20\%$ ) se asoció con la expresión de los receptores de estrógeno y progesterona. No se demostró asociación significativa entre la talla tumoral y la expresión de Ki67.

**Conclusiones:** Los niveles de expresión del Ki67 mostraron una asociación significativa con varios factores predictivos y pronósticos clásicos del cáncer de mama.

**DeCS:** NEOPLASIAS DE LA MAMA; PRONÓSTICO; ANTÍGENO KI-67; PROLIFERACIÓN CELULAR; CORRELACIÓN DE DATOS.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Ki67 is a regulatory protein of cellular cycle which is associated to the proliferation of tumoral cells. Its expression has always had an important role at the tumor classification and it is one of the prognostic and predictive factors in breast carcinoma.

**Objective:** To determine the relationship between the expression of Ki67 and other classic prognostic factors used in breast cancer.

**Methods:** A cross-sectional, analytic and descriptive study was carried out at the Teaching Clinic-Surgical Hospital Celestino Hernández, Villa Clara, from January 2017 to June 2019. It was included 286 women with diagnosis of infiltrating breast carcinoma, whose biopsies were studied by immunohistochemistry. The Ki-67 cell marker expression was categorized as low ( $Ki-67 < 20\%$ ) and high ( $Ki-67 > 20\%$ ). It was analyzed the relationship between level of expression of Ki67 and other classical prognostic and predictive factors.

**Results:** The no special histological type (ductal carcinoma) was the type more often reported. High expression level of Ki67 was associated with the high histological grade (grade 3) and the overexpression of Her2. Low expression of Ki-67 ( $< 20\%$ ) was associated with the expression of estrogen and progesterone receptors. There was not significant association between the tumor size and the expression of Ki67.

**Conclusions:** The levels of expression of Ki67 showed significant association with several predictive and prognostic factors of breast carcinoma.

**DeCS:** KI67; CELLULAR PROLIFERATION; PROGNOSTIC FACTORS; IMMUNOHISTOCHEMISTRY STUDY; BREAST CANCER.

---

Recibido: 21/08/2022

<http://revistaamc.sld.cu/>



---

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente y la más frecuente en mujeres, por lo que es considerado un importante problema de salud, con una incidencia anual de más de 1 000 000 de casos nuevos.<sup>(1,2)</sup>

En Cuba, según el anuario estadístico del año 2021, en las féminas existió una incidencia de cáncer localizada en primer lugar en la piel y como segunda localización la mama con 3 886 casos nuevos. En cuanto a la mortalidad, el cáncer de mama se ubicó en el segundo lugar en el sexo femenino con una tasa de 30,4 por cada 100 000 mujeres, es desplazado solo por los tumores de tráquea, bronquios y pulmón (tasa de 38,1 por cada 100 000 habitantes del sexo femenino).<sup>(3)</sup>

En la actualidad, las pautas del tratamiento en el cáncer de mama se basan en las características tumorales o biomarcadores, también llamados factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama, los que no solo permiten diseñar estrategias de tratamiento, sino también conocer mejor el pronóstico de cada paciente. Entre ellos los más utilizados en la práctica diaria son: edad, talla tumoral, afectación ganglionar, tipo histológico, grado histológico, presencia de receptores hormonales, sobre-expresión de *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) y perfil inmunohistoquímico.<sup>(4,5)</sup>

La proliferación celular siempre ha tenido un papel en la clasificación tumoral y por lo tanto, es parte de los factores pronósticos y predictivos. Está incluida dentro del grado histológico tumoral, al tomar en cuenta las mitosis del tumor.<sup>(5)</sup> Según cita Nielsen et al.,<sup>(6)</sup> el Ki67 es una proteína nuclear descubierta por Gerdes y colaboradores en los años 80 que expresa proliferación celular pues se identifica en las células en fase activa de mitosis pero no puede identificarse durante la fase G<sub>0</sub> en la cual la célula permanece en estado vegetativo y no se divide. El gen de Ki67 está ubicado en el brazo largo del cromosoma humano número 10. La determinación del Ki67 se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica y es considerado uno de los indicadores más confiables en la determinación del status proliferativo de las células tumorales.<sup>(5,7,8,9)</sup>

En las pasadas tres décadas se han realizado grandes esfuerzos para estimar el valor predictivo del Ki67, sin embargo, hasta el momento su uso como factor pronóstico o predictivo es aún controvertido.<sup>(4,10)</sup> Esto se debe principalmente a una falta de consenso sobre qué niveles de Ki67 son considerados de peor pronóstico y a que se basa en un método que genera mucha variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores.<sup>(5)</sup> Sin embargo, su valor predictivo se evidencia en su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante, además, altos niveles de Ki67 predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia. De igual forma, su papel como factor pronóstico también es notable, si se tiene en cuenta que altos niveles de Ki67 se asocian

se asocian a mayor probabilidad de recaída y un peor pronóstico en carcinomas mamarios en estadios tempranos, independientemente de la afectación axilar.<sup>(4,5,8)</sup>

Aunque los subtipos moleculares del carcinoma de la mama son utilizados ampliamente en la actualidad para mayor precisión en el pronóstico de la enfermedad, y predecir el comportamiento frente a los tratamientos adyuvantes de una manera más certera, el Consenso Internacional de Expertos de Saint Gallen,<sup>(11)</sup> realizado en el año 2013, incluyó el nivel de expresión de Ki67 como marcador fenotípico para diferenciar entre los subtipos moleculares del cáncer de mama.<sup>(4,5)</sup>

En ese consenso de Saint Gallen 2013, se definió un valor de referencia del Ki-67 para definir los subtipos moleculares hormonales luminal A y luminal B en dependencia de que el índice de Ki-67 fuera mayor o menor del 14 %; este valor fue modificado por el grupo de expertos en el 2015 modificando el punto de corte del Ki-67 en 20 %.<sup>(12)</sup>

Si bien se ha demostrado que el Ki-67 es un factor pronóstico y predictivo importante en el cáncer de mama, de gran utilidad para direccionar los casos que necesitan tratamiento quimioterápico adyuvante, los estudios para determinar el comportamiento de este marcador en los carcinomas mamarios diagnosticados en la provincia de Villa Clara han sido muy escasos y limitados.

La investigación tuvo como objetivo determinar la asociación entre la expresión del marcador de Ki-67 con otros factores pronósticos clásicos del cáncer de mama en el Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Celestino Hernández, en la provincia de Villa Clara.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo analítico, de corte transversal en el Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Celestino Hernández Robau, de la provincia Villa Clara, en el período comprendido de enero de 2017 a mayo de 2019. La población de estudio estuvo conformada por las pacientes con el diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama infiltrante atendidas en el hospital en ese período de tiempo y la muestra a criterio de los autores la conformaron 286 pacientes cuyas biopsias fueron sometidas a estudio inmunohistoquímico.

No fueron incluidas en el estudio las pacientes con:

- Diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario *in situ* (no invasivo).
- Estudio inmunohistoquímico incompleto por encontrarse en falta de algún marcador en el momento del procesamiento o presentar la muestra de tejido algún artefacto que imposibilitara su adecuado estudio.

Las variables de interés fueron obtenidas de los informes anatomopatológicos de las boletas de solicitud de biopsia archivados en el departamento de Anatomía Patológica de la institución hospitalaria. La información fue complementada con las historias clínicas de las pacientes.

VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO:

1. Edad de la paciente.

2. Tipo histológico: variable cualitativa nominal. Se refiere al tipo morfológico del tumor diagnosticado por microscopía óptica convencional. La histología de cada lesión tumoral diagnosticada se determinó de acuerdo a su morfología evaluada con la técnica de tinción de rutina (hematoxilina-eosina). Se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente de 2019.<sup>(13)</sup>

3. Talla tumoral: variable cuantitativa continua. Se refiere al tamaño de la lesión tumoral en el momento del diagnóstico. Fue dada en centímetros (cm). Aunque cada lesión fue medida en las tres dimensiones en el momento del estudio anatomopatológico, el diámetro mayor de cada lesión diagnosticada fue el que se tomó como referencia en la investigación. En el análisis de la talla tumoral se utilizaron los rangos siguientes los cuales fueron tomados de la clasificación TNM de los carcinomas mamarios:<sup>(5)</sup>

- menor o igual a 2 cm ( $\leq 2$  cm).

- mayor de 2 y menor o igual a 5 cm ( $> 2$  y  $\leq 5$  cm).

- mayor de 5 cm ( $> 5$  cm).

1. Grado histológico: variable cualitativa ordinal. Se refiere al grado de diferenciación del tumor. Las lesiones diagnosticadas fueron graduadas histológicamente a través del *Score Histológico de Nottingham*,<sup>(5)</sup> que corresponde al sistema de graduación de *Scarff - Bloom - Richardson*, modificado por Elston y Ellis. De acuerdo a este *score* se evaluó la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el conteo mitótico del tumor. A cada variable se le dio el *score* 1, 2 o 3 y con la suma de los mismos, se obtuvo el grado histológico total, según el cual, el grado 1 (*score* total=3 a 5 puntos), se corresponde con tumores bien diferenciados con un pronóstico favorable; el grado 2 (*score* total=6 a 7 puntos), con tumores moderadamente diferenciados con pronóstico intermedio y el grado 3 (*score* total=8 a 9 puntos), se corresponde con lesiones tumorales poco diferenciadas, con un comportamiento biológico más agresivo y un pronóstico desfavorable.<sup>(5,14,15)</sup>

2. Expresión de receptor de estrógeno (RE): variable cualitativa nominal. Es un receptor hormonal presente en el núcleo de las células tumorales. Fueron considerados positivos aquellos tumores con tinción nuclear mínima del 1 % de las células tumorales (independientemente de la intensidad del marcaje) y negativos a aquellos con menos del 1 % de los núcleos teñidos.<sup>(5)</sup>

3. Expresión de receptor de progesterona (RP): variable cualitativa nominal. Se interpretó de modo similar al del receptor de estrógeno, pues se consideró positivos a la expresión de este receptor aquellos tumores con tinción nuclear mínima del 1 % de las células tumorales.<sup>(5)</sup>

4. Sobreexpresión del receptor Her2: variable cualitativa ordinal. Se refiere a la presencia o no del producto del oncogén Her2 en las membranas de las células tumorales. Para evaluar la positividad o negatividad de las células tumorales para el oncogén Her2 se utilizó la siguiente escala:<sup>(5,16,17)</sup>

- 0 (negativo): No hay tinción o existe tinción débil de membrana celular en menos de un 10 % de las células tumorales.

- 1+ (negativo): tinción débil, apenas perceptible en más de un 10 % de las células tumorales. Las membranas celulares se observan teñidas parcialmente observándose en la misma célula porciones de su membrana que están teñidas y otras no.

- 2+ (equivoco o dudoso): Se observa una tinción débil o de intensidad moderada de toda la membrana celular en más del 10 % de las células tumorales. En estos casos se utilizaron estudios moleculares adicionales con hibridación in situ fluorescente o técnica de FISH para determinar si el oncogén HER2 estaba realmente sobre expresado.

- 3+ (positivo): Se observa una tinción intensa a nivel de toda la superficie celular en más del 30 % de las células tumorales.

1. Expresión de Ki67 (índice de proliferación): variable cuantitativa discreta. Fue estudiada a través de técnicas inmunohistoquímicas. Debido a la falta de consenso que aún existe sobre los puntos de corte para la evaluación del Ki67 y la variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores, en este estudio se categorizó la expresión de Ki67 en dos subgrupos aplicando el punto de corte del 20 % de acuerdo al consenso de expertos para el tratamiento del cáncer de mama de Saint Gallen 2015:

- Expresión baja de Ki67 ( $Ki-67 < 20\%$ ): índice de proliferación bajo.

- Expresión alta de Ki67 ( $Ki-67 \geq 20\%$ ): índice de proliferación alto.

La información se incluyó en una base de datos y se procesó en el programa estadístico SPSS versión 20.

Para el análisis de las variables se utilizó estadística descriptiva para distribución de frecuencias absolutas y porcentajes como medidas de resumen. La media y el rango se utilizaron en el análisis para las variables cuantitativas.

Se realizó la prueba chi cuadrado para el estudio de asociación de la expresión del Ki67 con las variables: talla tumoral, grado histológico, expresión de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y sobreexpresión de Her2. La significación estadística se estableció con un valor  $p < 0,05$ .

El análisis fue documental por lo que no se violó ninguno de los principios de la ética en la investigación al no intervenir pacientes directamente en el estudio. Se garantizó el anonimato de las identidades de los historiales utilizados. El acceso a las historias clínicas se realizó previa aprobación y el permiso de la dirección de la institución.

## RESULTADOS

En la investigación fueron incluidas 286 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario invasivo. La edad promedio de las pacientes fue 60,28 años (rango 26-89 años), la mayoría de las pacientes presentaban edades entre 50 y 69 años en el momento del diagnóstico. Se observó un predominio de las tallas tumorales entre 2-5 cm (50,7 %). El carcinoma tipo no especial (carcinoma ductal) fue el tipo histológico predominante (79,72 %) mientras que el grado histológico 2 (moderadamente diferenciado) fue el que se reportó con mayor frecuencia (59,72 %). La expresión del receptor de estrógeno estuvo presente en 211 casos (73,78 %), la del receptor de progesterona en 191 casos (66,78 %) y la sobreexpresión del oncogén Her2 se reportó en el 18,88 % de los casos (Tabla 1).

Tabla 1 Factores pronósticos del carcinoma de la mama. Hospital Clínico-Quirúrgico  
Docente Celestino Hernández Robau, 2017-2019

Factores pronósticos	Características	Frecuencia	%
Grupos de edades (años)	< 40	10	3,5
	40-49	45	15,73
	50-59	94	32,87
	60-69	64	22,38
	≥ 70	73	25,52
Talla tumoral (cm)	≤ 2	118	41,26
	>2 y ≤5	145	50,7
	> 5	23	8,04
Tipo histológico	No especial (ductal)	228	79,72
	Lobulillar	37	12,94
	Papilar	15	5,24
	Mucinoso	4	1,4
	Medular	2	0,7
Grado histológico	Bien diferenciado (Grado 1)	34	11,89
	Moderadamente diferenciado (Grado 2)	171	59,79
	Poco diferenciado (Grado 3)	81	28,32
Receptor de estrógeno	Positivo	211	73,78
	Negativo	75	26,22
Receptor de progesterona	Positivo	191	66,78
	Negativo	95	33,22
Sobreexpresión de Her2	Positivo	54	18,88
	Negativo	232	81,12

Fuente: Historias clínicas y registro de Anatomía Patológica.

De las 286 pacientes estudiadas, 61 (21,23 %) tuvieron una expresión baja de Ki67 (Ki-67 < de 20 %) y 225 (78,67 %) presentaron una expresión alta (Ki-67 ≥ 20 %). Se representó la distribución de la expresión del Ki67 según los factores pronósticos. Las lesiones tumorales con expresión baja de Ki67 (Ki-67 < de 20 %), se reportaron con mayor frecuencia en pacientes con edades entre 60 y 69 años, sin embargo, los tumores con índice de proliferación alto (Ki67 ≥ 20 %) fueron observadas con mayor frecuencia en pacientes con edades entre 50 y 59 años (Tabla 2).

Tabla 2 Distribución de la expresión de Ki67 según edad, tipo histológico y talla tumoral

Factores pronósticos	Ki67 < 20 %		Ki67 ≥ 20 %		Valor de p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
<b>Grupos de edades</b>					
< 40	0	0	10	4,44	0
40-49	13	21,31	32	14,22	
50-59	14	22,95	80	35,55	
60-69	20	32,79	44	19,56	
≥ 70	14	22,95	59	26,22	
<b>Tipo histológico</b>					
No especial (ductal)	39	63,93	189	84	0
Lobulillar	15	24,59	22	9,78	
Papilar	4	6,56	11	4,89	
Mucinoso	3	4,92	1	0,44	
Medular	0	0	2	0,89	
<b>Talla tumoral (cm)</b>					
≤ 2	33	54,1	85	37,78	0,07
>2 y ≤5	24	39,34	121	53,78	
> 5	4	6,56	19	8,44	

Fuente: Historias clínicas y registro de Anatomía Patológica.

La edad media de las pacientes diagnosticadas de tumores con expresión baja de Ki67 fue de 60,72 (rango 41-87 años) mientras que en las mujeres con tumores con expresión alta de Ki67 la edad media fue discretamente inferior: 58,7 años (rango 26-89 años).

En relación al tipo histológico, el carcinoma de tipo no especial (carcinoma ductal) fue el que se reportó con mayor frecuencia (63,93 %) en lesiones tumorales con expresión baja de Ki67, seguido del carcinoma lobulillar (24,59 %). En tumores con expresión alta de Ki67, se observó un predominio aún mayor del tipo histológico no especial (84 %), sin embargo, el tipo histológico lobulillar, aunque también se observó en segundo lugar con orden de frecuencia, presentó un porcentaje de incidencia mucho menor (9,78 %). Otros tipos histológicos poco frecuentes que también se observaron fueron el papilar y el mucinoso y el medular.

Con respecto a la talla tumoral, el 54,1 % de las lesiones tumorales con expresión baja de Ki67, tuvieron tallas inferiores a 2 cm en el momento del diagnóstico. Sin embargo, en los tumores con expresión alta de Ki67, predominaron las tallas tumorales entre 2-5 cm, las que se reportaron en el 53,78 % de los casos. La talla tumoral media en los tumores con expresión baja de Ki67 fue de 2,22 cm (rango 0,4-7,2 cm), mientras que en las neoplasias con expresión alta de Ki67, la talla tumoral media fue superior: 2,57 cm (rango 0,3-7,2 cm).

La expresión media de Ki67 fue de 34 % (rango 4-90 %) en los tumores de talla inferior o igual a 2 cm, 39 % (rango 9-90 %) en las lesiones con talla entre 2-5 cm y 42 % (rango 15-80 %) en las de

talla superior a 5 cm, por lo que se demostró una relación directamente proporcional entre la talla tumoral y el nivel de expresión medio de Ki67.

En la tabla 3, se observó la distribución de la expresión del Ki67 de acuerdo a los factores pronósticos: grado histológico, expresión de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y sobreexpresión de Her2. En los tumores con índice de proliferación bajo, hubo un predominio del grado histológico 2 (72,13 %) seguido del grado 1 (21,31 %). Sin embargo, en las lesiones tumorales de índice de proliferación alto, aunque también predominó el grado histológico 2 (56,44 %), en segundo lugar por orden de frecuencia, se reportaron los tumores poco diferenciados con grado histológico 3 (34,22 %)(Tabla 3).

**Tabla 3 Distribución de la expresión de Ki67 según grado histológico, expresión de receptores hormonales y sobreexpresión de Her2**

Factores pronósticos	Ki67 < 20 %		Ki67 ≥ 20 %		Valor de p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
<b>Grado histológico</b>					
Grado 1	13	21,31	21	9,33	<0,0001
Grado 2	44	72,13	127	56,44	
Grado 3	4	6,56	77	34,22	
<b>Receptor de estrógenos</b>					
Positivo	56	91,8	155	68,89	0,0003
Negativo	5	8,2	70	31,11	
<b>Receptor de progesterona</b>					
Positivo	54	88,52	137	60,89	<0,0001
Negativo	7	11,48	88	39,11	
<b>Sobreexpresión de Her2</b>					
Positivo	2	3,28	52	23,11	0,0004
Negativo	59	96,72	173	78,89	

Fuente: Historias clínicas y registro de Anatomía Patológica.

La expresión media de Ki67 fue de 24 %(rango 5-70 %) en las lesiones tumorales bien diferenciadas (grado 1), 33 % (rango 4-90 %) en las moderadamente diferenciadas y 50 % (rango 10-90 %) en las poco diferenciadas (grado 3), por lo que se observó un aumento progresivo de la expresión media del Ki67 en la medida que se incrementó el grado histológico.

La expresión de receptor de estrógenos se demostró en el 91,8 % de los tumores con expresión baja de Ki67, mientras que en las lesiones tumorales con expresión alta de Ki67, se observó en un porcentaje muy inferior (68,89 %). Es necesario destacar que la gran mayoría de los tumores negativos a la expresión de receptores de estrógeno (RE negativos) tuvieron un índice de proliferación alto (Ki≥20 %).

La expresión media de Ki67 fue de 33 % (rango 4-90 %) en tumores positivos a la expresión de receptores estrógenos y de 49 % (rango 5-90 %) en lesiones tumorales negativas a la expresión de

ese receptor hormonal. Estos resultados mostraron una expresión media de Ki67 mucho mayor en tumores negativos a la expresión de receptor de estrógenos.

La expresión de receptor de progesterona se reportó en el 88,52 % de los tumores con índice de proliferación bajo, mientras que en las lesiones con expresión alta de Ki67, la positividad para este receptor hormonal se reportó en un porcentaje de casos mucho menor (60,89 %).

La expresión media de Ki67 fue de 32 % (rango 4-90 %) en tumores positivos a la expresión de receptores de progesterona y de 47 % (rango 9-90 %) en lesiones tumorales negativas a la expresión de ese receptor.

La sobreexpresión de la proteína Her2 en las membranas de las células neoplásicas fue reportada en solo 2 lesiones tumorales (3,28 %) con expresión baja de Ki67 y en 52 tumores (23,11 %) con expresión alta de Ki67.

El nivel de expresión del Ki-67 mayor del 20 % tuvo una asociación estadísticamente significativa con el grado histológico ( $p < 0,0001$ ) y la sobreexpresión de Her2 ( $p = 0,0004$ ), en cambio, la expresión baja del Ki-67 ( $< 20\%$ ) se asoció con la expresión de receptores hormonales de estrógeno ( $p = 0,0003$ ) y de progesterona ( $p < 0,0001$ ). No se demostró asociación estadística entre la expresión de Ki-67 y la talla tumoral ( $p = 0,07$ ).

## DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados de la investigación, el 78,67 % de las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama tuvieron una de expresión alta de Ki67 ( $Ki67 \geq 20\%$ ) y un 21,23 % presentaron una expresión de Ki67 inferior al 20 %. En un estudio realizado por Mayanga,<sup>(7)</sup> en Perú, también predominaron las lesiones tumorales con expresión de Ki67 mayor del 20 %, las que representaron un 56 % de los casos estudiados. Sin embargo, en otra investigación realizada por Panal et al.,<sup>(4)</sup> en España, la gran mayoría de los tumores mostraron valores de expresión de Ki67 inferiores al 20 %. Esas diferencias en cuanto a los niveles de expresión de Ki67 en las distintas investigaciones realizadas a nivel mundial pueden ser explicadas por las variaciones en la expresión genética del carcinoma mamario en las diferentes áreas geográficas.

La edad de las pacientes con cáncer de mama se ha relacionado con la agresividad tumoral y el pronóstico del mismo, sobre todo en los grupos con edades extremas.<sup>(5,18)</sup> El cáncer de mama en pacientes jóvenes se ha asociado a un crecimiento más rápido de las lesiones tumorales secundario a una mayor expresión de Ki67.<sup>(18,19)</sup> En el estudio se observó que las lesiones tumorales con expresión alta de Ki67 ( $Ki67 \geq 20\%$ ) tuvieron una ligera tendencia a presentarse en pacientes con edades más jóvenes.

También la edad media de las pacientes con tumores con índice de proliferación alto fue discretamente inferior. Estos hallazgos son compatibles con los obtenidos en un estudio realizado por Galve,<sup>(18)</sup> en el Hospital Nuestra Señora de Zaragoza, en el que se observó que los tumores diagnosticados en pacientes con edades más jóvenes presentaban valores más altos de Ki67. Así también, en la investigación realizada por Mayanga,<sup>(7)</sup> se observó que la edad media de las pacientes con lesiones tumorales con niveles de Ki67 mayor de 20 %, fue ligeramente inferior a la de las pacientes con tumores con índice de proliferación bajo: 58,74 años y 62,09 años respectivamente.

En relación al tipo histológico, se observó un predominio del tipo histológico no especial (carcinoma ductal), lo cual se puede explicar por la elevada incidencia de este tipo histológico (aproximadamente el 80 %) dentro del total de carcinomas mamarios diagnosticados cada año,<sup>(15,20)</sup> sin embargo, debe destacarse que este predominio fue aún mayor en las lesiones con expresión elevada de Ki67. El carcinoma lobulillar se reportó en segundo lugar en orden de frecuencia con independencia del nivel de expresión del Ki67, pero en este tipo histológico se apreció la mayor proporción de lesiones con histología lobulillar en los tumores con índice de proliferación bajo.

Hallazgos concordantes fueron obtenidos en los estudios realizados por Panal et al.<sup>(4)</sup> y Mayanga,<sup>(7)</sup> en los que el carcinoma ductal fue el tipo histológico que se reportó con mayor frecuencia seguido por el carcinoma lobulillar. Es importante destacar que, en el primero de los dos estudios antes mencionados, aunque no se encontró una relación estadística significativa entre el tipo histológico y la expresión del Ki67, el 85,7 % de los carcinomas lobulillares reportados presentaron niveles de Ki67 inferiores al 20 % (Ki67 < 20 %).

En la investigación realizada por Galve,<sup>(18)</sup> la media de expresión de Ki67 más elevada correspondió al de los tipos histológicos poco frecuentes del carcinoma mamario que incluyó las variantes histológicas medular, tubular, adenoideo-quístico, metaplásico y de células claras y la expresión media más baja correspondió al carcinoma mucinoso.

Un resultado similar se obtuvo en el estudio, en el que la expresión media más alta de Ki67 correspondió al carcinoma medular (68 %) y la más baja al carcinoma mucinoso (18 %).

La talla tumoral es un factor pronóstico importante ya que tiene una asociación directa con la sobrevida y el estado ganglionar en la paciente.<sup>(5)</sup> Se ha postulado que existe una relación directamente proporcional entre la expresión de Ki67 y el tamaño tumoral con presencia de valores más altos del índice de proliferación en los tumores de mayor tamaño.<sup>(20,21)</sup> En el estudio, se observó una tendencia de las lesiones con expresión alta de Ki67 a presentar mayor tamaño en el momento del diagnóstico. La expresión media de Ki67 fue poco a poco mayor en tumores menores o iguales a 2 cm, entre 2 y 5 cm y mayores de 5 cm. Sin embargo, no se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la talla tumoral y la expresión de Ki67 ( $p=0,07$ ).

Un resultado similar fue obtenido en un estudio realizado por Awadelkarim et al.,<sup>(22)</sup> en Sudán, en el que, tras evaluar 62 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante, con un punto de corte del 10 % para la evaluación del Ki67, no se observó una relación estadísticamente significativa entre la expresión de Ki67 y el tamaño tumoral, aunque es necesario destacar que en el estudio incluyó un número de pacientes relativamente pequeño y el punto de corte para evaluar el Ki67 fue inferior al empleado en la investigación.

En otras investigaciones realizadas a nivel mundial, se han obtenido hallazgos diferentes. Así, por ejemplo, en el estudio realizado por Panal et al.,<sup>(4)</sup> las tallas tumorales fueron agrupadas en menores y mayores de 15 mm y los niveles de expresión de Ki67 por encima o por debajo de 20 %. Al realizar la comparación, se observó que la mayoría de los tumores de menor tamaño 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 % con una asociación estadísticamente significativa. De igual forma, en una investigación llevada a cabo por Thangarajah et al.,<sup>(23)</sup> se correlacionó el Ki67 elevado con mayor tamaño tumoral.

Con respecto al grado histológico, se encontró una relación directamente proporcional con el nivel de expresión del Ki67, ya que, si bien en los dos subgrupos estudiados más del 50 % de las lesiones tumorales fueron grado 2, en el subgrupo con expresión baja del Ki67 hubo un 21,31% de grado histológico 1, mientras que en el grupo con Ki67 más alto un 34,22 % tuvo grado 3. Se observó además una diferencia marcada en la expresión media de Ki67 entre las lesiones bien diferenciadas (grado 1) y las poco diferenciadas (grado 3) y una asociación estadísticamente significativa entre el grado histológico alto y la expresión de Ki67 mayor del 20 % ( $p < 0,0001$ ).

Se podía intuir, que si el grado histológico incluye un marcador de proliferación celular, como lo es la cuantificación de mitosis celulares, debía existir una relación entre ellos, la cual fue confirmado en el estudio. Hallazgos concordantes fueron obtenidos en las investigaciones realizadas por Galve<sup>(18)</sup> y por Li et al.,<sup>(8)</sup> esta última realizada en China, en la que se estudiaron 450 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario y también se demostró una asociación significativa entre el grado histológico y el nivel de expresión de Ki67, aun cuando el punto de corte utilizado para la evaluación del Ki67 fue del 25 %, ligeramente superior al empleado en el estudio.

En cuanto a la expresión de receptores de estrógenos y progesterona (receptores hormonales), se ha postulado que existe una relación inversa entre el Ki67 y la expresión de niveles de estrógenos la cual ha sido observada en otros estudios.<sup>(4,7,18,24)</sup>

Esto fue corroborado en la investigación, pues la expresión media de Ki67 fue mucho mayor en las lesiones tumorales negativas a la expresión de receptores de estrógenos y de progesterona. La mayor parte de los tumores negativos a la expresión de receptores hormonales tuvo una expresión alta de Ki67 ( $Ki67 \geq 20\%$ ), con una relación estadísticamente significativa entre la expresión baja de Ki67

(Ki67<20 %) y la expresión de receptores hormonales de estrógeno ( $p=0,0003$ ) y de progesterona ( $p<0,0001$ ).

La sobreexpresión de un receptor para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano (receptor Her2) en las membranas de las células tumorales del carcinoma mamario, se asocia a una forma más agresiva de cáncer y a una alta expresión de genes de proliferación.<sup>(5,25)</sup> Esto también se corroboró en el estudio, en el que solo dos de las 54 lesiones tumorales que sobreexpresaron Her2 una expresión de Ki67 inferior al 20 %, el resto presentó un índice de proliferación alto ( $Ki\geq 20$  %) por lo que se observó una relación estadísticamente significativa entre la sobreexpresión de Her2 y la expresión alta de Ki67 ( $p=0,0004$ ).

En otras investigaciones realizadas por Li et al.,<sup>(8)</sup> Galve<sup>(18)</sup> y Makar et al.<sup>(24)</sup> también se demostró una relación estadísticamente significativa entre la expresión de Ki67 y la sobreexpresión de Her2 en las células tumorales. Esta relación no pudo ser demostrada en un estudio realizado por Kamranzadeh et al.<sup>(26)</sup> en Irán, aunque debe destacarse que el número de casos estudiados en ese estudio fue inferior al de las otras investigaciones previamente mencionadas.

La investigación tuvo dos limitaciones importantes. Una de ellas fue el número limitado de casos estudiados en relación con otras investigaciones a nivel mundial y la otra no haber realizado seguimiento en las pacientes para observar supervivencia o respuesta al tratamiento, sin embargo, los autores consideran que proporciona una información muy útil en aras de lograr una mejor comprensión de relación de la expresión del Ki67 con otras variables de valor pronóstico utilizadas en la práctica clínica actual. La investigación puede además ser tomada como base o servir de referencia para otras investigaciones más amplias que puedan realizarse en el futuro acerca de este tema.

## CONCLUSIONES

En el estudio se encontró una relación significativa entre la expresión de Ki67 y varios factores predictivos y pronósticos clásicos del cáncer de mama. Los resultados mostraron que los tumores con un mayor grado histológico y con sobreexpresión de Her2 estuvieron asociados a niveles de expresión elevados de Ki67, sin embargo, la expresión de receptores hormonales de estrógeno y de progesterona se asoció a una expresión baja de Ki67.

## AGRADECIMIENTOS

A los directivos del Hospital Celestino Hernández Robau que dieron la autorización para que este estudio se llevara a cabo.

A los trabajadores de los departamentos de Anatomía Patológica y de Estadísticas y Archivos por toda su cooperación y apoyo en la recolección de los datos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valle-Solís AE, Miranda-Aguirre AP, Mora-Pérez J, Pineda-Juárez JA, Gallardo-Valencia LE, Santana L, et al. Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo. *Gac Med Mex* [Internet]. 2019 [citado 01 Mar 2022];155(Suppl 1):S50-S55. Disponible en: [https://www.gacetamedicademexico.com/files/gmm\\_s1\\_19\\_s50-s55.pdf](https://www.gacetamedicademexico.com/files/gmm_s1_19_s50-s55.pdf)
2. Martínez Navarro J, Socorro Castro C. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. *Medisur* [Internet]. 2018 Ene-Feb [citado 02 Feb 2022];16(1):209-13. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2018000100016](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100016)
3. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico 2020. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2021.
4. Panal Cusati M, Herrera de la Muela M, Hardisson Hernaez D, Choqueneira Dionisio M, Román Guindo A, de Santiago García FJ. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Rev Senol Patol Mamar* [Internet]. 2014 [citado 02 Mar 2022];27(4):163-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-pdf-S0214158214000565>
5. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. Consenso Nacional Inter-Sociedades. *Revista Argentina de Mastología* [Internet]. 2016 [citado 03 Mar 2022];36(128):12-33. Disponible en: [https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2016\\_v36\\_n128/4.pdf](https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2016_v36_n128/4.pdf)
6. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Undated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2021 Jul [citado 04 Feb 2022];113(7):808-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8487652/>
7. Mayanga Sausa SL. Características clínico patológicas del cáncer de mama asociadas a la expresión del marcador celular Ki-67 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2013-2017. *An Fac med* [Internet]. 2019 [citado 04 Feb 2022];80(4):427-31. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v80n4/a03v80n4.pdf>
8. Li FY, Wu S, Zhou JG, Sun JY, Lin Q, Lin HX, et al. Prognostic Value of Ki-67 in Breast Cancer Patients with Positive Axillary Lymph Nodes: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 [citado 03 Mar 2022];9(2):e87264. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3911937/>  
<http://revistaamc.sld.cu/>

9. Mannell A. The role of Ki67 in breast cancer. *S Afr j surg* [Internet]. 2016 Jun [citado 03 Mar 2022];54(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0038-23612016000200004](http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0038-23612016000200004)
10. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. *Cancers* [Internet]. 2021 Sep [citado 03 Mar 2022];13(17):4455. doi.org/10.3390/cancers13174455.
11. Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackisch C, Marschner N, Möbus V, et al. 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013: Primary Therapy of Early Breast Cancer Evidence, Controversies, Consensus- Opinion of a German Team of Experts (Zurich 2013). *Breast Care* [Internet]. 2013 Jun [citado 05 Mar 2022];8(3):221-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728634/>
12. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Ago [citado 05 Mar 2022];26(8):1533-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511219/>
13. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and they WHO classification changes over time. *Pathologica* [Internet]. 2020 Mar [citado 04 Feb 2022];112(1):25-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8138497/>
14. Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, García Rubio J, et al. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. *Cir Andal* [Internet]. 2021 [citado 02 Feb 2022];32(2):155-59. Disponible en: [https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2021/Cir\\_Andal\\_vol32\\_n2\\_09.pdf](https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2021/Cir_Andal_vol32_n2_09.pdf)
15. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
16. Aman NA, Doukoure B, Koffi KD, Kouï BS, Traore ZC, Kouyate M, et al. Her2 overexpression and correlation with other significant clinopathologic parameters in Ivorian breast cancer women. *BMC Clin Pathol* [Internet]. 2019 [citado 03 Feb 2022];19:1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6335844/>
17. Gamarra Manrique RR. Evaluación de la sobre-expresión molecular del receptor HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/Neuro Glioblastoma) en cáncer de mama humano, mediante inmunohistoquímica por anticuerpos monoclonales, y su correlación pronóstica con el sistema de estadiaje TNM [tesis doctoral]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2018 [citado 02 Mar 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/5995/BIDgamarr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
18. Galve Agudo B. Valor pronóstico y predictivo del índice de proliferación Ki67 en el carcinoma infiltrante de mama [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2017 [citado 02 Mar 2022]. <http://revistaamc.sld.cu/>

Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/60868/files/TESIS-2017-024.pdf>

19. Yao Y, Cao M, Fang H, Xie J. Breast cancer in 30-year-old or younger patients: clinicopathologic characteristic and prognosis. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2015 Feb [citado 08 Jul 2022];13:38.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25889848/>

20. Ramírez-Torres N, Maycotte-González P, Rivas-Ruiz R. Evaluación de la clasificación molecular por inmunohistoquímica en cáncer de mama avanzado tratado con epirubicina y docetaxel: diferencias clínicas, patológicas, terapéuticas y pronósticas. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2018 [citado 03 Mar 2022];17:15-27. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2018/vol17/no1/2.pdf>

21. Pérez Sánchez VM, Vela Chávez TA, Mora Tiscareño A. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. *Cancerología 3* [Internet] 2008 [citado 20 Abr 2021];7-17. Disponible en:

<https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=21.%09P%C3%A9rez+S%C3%A1nchez+VM%2C+Vela+Ch%C3%A1vez+TA+y+Mora+Tiscare%C3%B1o+A.+Diagn%C3%B3stico+Histopatol%C3%B3gico+y+Factores+Pron%C3%B3stico+en+C%C3%A1ncer+Infiltrante+de+Gl%C3%A1ndula+Mamaria>

22. Awadelkarim KD, Mariani-Costantini R, Osman I, Barberis MC. Ki-67 Labeling Index in Primary Invasive Breast Cancer from Sudanese Patients: A Pilot Study. *ISRN Pathology*. 2012;6. doi.org/10.5402/2012/232171.

23. Thangarajah F, Enninga I, Malter W, Hamacher S, Markiefka B, Richters L, et al. A Retrospective analysis of Ki-67 Index and its prognostic significance in over 800 primary breast cancer cases. *Anti-cancer Res* [Internet]. 2017 Abr [citado 03 May 2022];37(4):1957-64. Disponible en:

<https://ar.iiarjournals.org/content/37/4/1957>

24. Makar W, Lasheen S. Assessment of the Prognostic Role of Ki-67 and Optimal Cutoff Value in Early Breast Cancer: A Retrospective Analysis. *Res Oncol* [Internet]. 2020 Dic [citado 20 May 2022];16(2):35-41. Disponible en: [https://resoncol.journals.ekb.eg/article\\_105973.html](https://resoncol.journals.ekb.eg/article_105973.html)

25. Larios León JE. El estado de los receptores hormonales como factor pronostico en pacientes con cáncer de mama HER2 positivos metastásicos recientemente diagnosticados en el Hospital Almazor Aguinaga Asenjo durante el periodo 2016-2017 [tesis]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2019 [citado 03 Mar 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/4926/BC-3734%20LARIOS%20LEON.pdf?sequence=3&isAllowed=y>

26. Kamranzadeh H, Ardekani RM, Kasaeian A, Sadighi S, Maghsudi S, Jahanzad I, et al. Association between Ki-67 expression and clinicopathological features in prognosis of breast cancer: a retrospective cohort study. *J Res Med Sci* [Internet]. 2019 [citado 22 May 2022];24:30. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521610/>

<http://revistaamc.sld.cu/>

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Raisel García-Pérez (Conceptualización. Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Metodología. Administración del proyecto. *Software*. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).

Llanuris Llanes-García (Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Metodología. *Software*. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).

María del Carmen Agüero-Arboláez (Curación de datos. Análisis formal. Metodología. Recursos).

Disney Borrego-Gutiérrez (Curación de datos. Adquisición de fondos. Recursos).

Yunexy Aguado-Besú (Metodología. Redacción–borrador original).

Carmen Patricia Alfonso-González (Redacción–borrador original).