

# Expresión de marcadores neuroendócrinos en cáncer de mama triple-negativo, luminal-A, luminal-B y HER2neu

Aportación original  
Vol. 62  
Núm. 1

Neuroendocrine expression markers in triple-negative, luminal-A, luminal-B and HER2neu breast cancer

Yesica Guadalupe Barboza-García<sup>1a</sup>, Lázaro Ramírez-Balderrama<sup>1b</sup>, Mario Murguía-Pérez<sup>1c</sup>, Martha Alicia Hernández-González<sup>2d</sup>, Isette Yunue Landeros-Navarro<sup>3e</sup>

## Resumen

**Introducción:** los tumores primarios de mama con diferenciación neuroendócrina (NEBC por sus siglas en inglés) son un grupo heterogéneo de tumores con diversidad de comportamiento biológico, con prevalencia y pronóstico poco definido.

**Objetivo:** evaluar la prevalencia de la expresión de los marcadores cromogranina, sinaptofisina, CD56, INSM1 y la asociación entre la diferenciación neuroendócrina y el tipo molecular del tumor.

**Material y métodos:** estudio observacional, transversal que incluyó 110 muestras de tejido mamario con carcinoma invasor primario. Se realizó inmunohistoquímica para los marcadores cromogranina, sinaptofisina, CD56 y INSM1. La presencia 10-90% de células positivas se consideró diferenciación neuroendócrina y tumor neuroendócrino con > 90% de células positivas.

**Resultados:** el 26.3% mostró diferenciación neuroendócrina. De estos, 48.2% fueron tipo luminal-A, 24.1% luminal-B, 11.5% HER2neu y 17.2% triple-negativo; 1.8% resultaron tumores neuroendócrinos. Los tumores presentaron marcadores positivos y de estos, 24.5% fueron a cromogranina, 28.2% a sinaptofisina, 2.7% a CD56 y 16.4% a INSM1. La sinaptofisina se expresó en 17.3% del tipo luminal-A, 6.4% luminal-B, 0.9% HER2neu, 3.6% triple-negativo. La diferenciación neuroendócrina mostró asociación con la expresión de sinaptofisina ( $r = 0.586$ ,  $p = 0.0001$ ).

**Conclusión:** la prevalencia de la diferenciación neuroendócrina fue del 26.3% en los cánceres invasores primarios de mama, con predominio en el tipo molecular luminal-A.

## Abstract

**Background:** Primary breast tumors with neuroendocrine (NE) differentiation are a heterogeneous tumor group with diversity of biological behavior, with poorly defined prevalence and prognosis.

**Objective:** To evaluate the chromogranin, synaptophysin, CD56, INSM1 markers expression prevalence and the association between NE differentiation and tumor molecular type.

**Material and methods:** Observational, cross-sectional study which included 110 breast tissue samples with primary invasive carcinoma. Immunohistochemistry was performed for chromogranin, synaptophysin, CD56 and INSM1 markers. NE differentiation was considered with 10-90% positive cells, and NE tumor with > 90% positive cells.

**Results:** 26.3% showed neuroendocrine differentiation. Out of these, 48.2% were luminal-A type, 24.1% luminal-B, 11.5% HER2neu, 17.2% triple-negative; 1.8% were NE tumors. Tumors were marker positive, and out of these to chromogranin in 24.5%, synaptophysin in 28.2%, CD56 in 2.7%, INSM1 in 16.4%. Synaptophysin was expressed in 17.3% luminal-A type, 6.4% luminal-B, 0.9% HER2neu, 3.6% triple-negative. NE differentiation showed association with synaptophysin expression ( $r = 0.586$ ,  $p = 0.0001$ ).

**Conclusion:** The NE differentiation prevalence was 26.3% in primary invasive breast cancers, with luminal-A molecular type predominance.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades, Servicio de Anatomía Patológica. León, Guanajuato, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades, División de Investigación en Salud. León, Guanajuato, México

<sup>3</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades, Servicio de Anestesiología. León, Guanajuato, México

ORCID: 0000-0002-9626-1832<sup>a</sup>, 0000-0002-6721-3508<sup>b</sup>, 0000-0003-4260-389X<sup>c</sup>, 0000-0002-6903-2233<sup>d</sup>, 0000-0002-8970-843X<sup>e</sup>

**Palabras clave**  
Neoplasia de la Mama  
Prevalencia  
Sinaptofisina  
Antígeno CD56

**Keywords**  
Breast Neoplasms  
Prevalence  
Synaptophysin  
CD56 Antigen

**Fecha de recibido:** 28/08/2023

**Fecha de aceptado:** 25/09/2023

**Comunicación con:**

Isette Yunue Landeros Navarro

✉ isette.landeros@gmail.com

☎ 477 283 3054

**Cómo citar este artículo:** Barboza-García YG, Ramírez-Balderrama L, Murguía-Pérez M, *et al.* Expresión de marcadores neuroendócrinos en cáncer de mama triple-negativo, luminal-A, luminal-B y HER2neu. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(1):e5622. doi: 10.5281/zenodo.10278131

## Introducción

El cáncer de mama es uno de los problemas de salud pública más desafiantes para México y en el mundo es la primera causa de muerte por neoplasia en mujeres mayores de 25 años,<sup>1</sup> con una clara vinculación con los factores hormonales y reproductivos de las pacientes.<sup>2</sup>

A pesar de ser una enfermedad típicamente femenina, puede presentarse en varones; sin embargo, es un tumor raro en el espectro de los cánceres masculinos que aparece en la edad promedio de 60 años y representa menos del 1% de los tumores en el hombre.<sup>3,4</sup>

La clasificación molecular del cáncer de mama ha sido establecida en el consenso mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama de la siguiente manera:<sup>5</sup>

- Luminal A: RE (+); RP > 20%, Ki67 < 20%, grado histológico 1 o 2 y HER2 (-).
- Luminal B (HER2-): RE (+); HER2 (-), RP < 20% o Ki67 > 20%, grado histológico 3.
- Luminal B (HER2+): RE (+); HER2 (+), RP y Ki67 cualquier valor.
- HER2/neu: RE (-); RP (-); HER2 (+).
- Basal (triple negativo): RE (-); RP (-); HER2/neu (-).

Hay un grupo de tumores primarios de mama caracterizados por la diferenciación neuroendócrina y con amplia diversidad en su comportamiento biológico y pronóstico.<sup>6</sup>

El carcinoma neuroendócrino primario de mama fue descrito por primera vez en 1963 por Feyrter y Hartman como un cáncer invasor similar al cáncer de intestino. En 1997 Cubilla y Woodruff proporcionaron por primera vez una clasificación histológica y fue hasta 2003 cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció la diferenciación neuroendócrina como una identidad separada, la cual clasificó como carcinoma neuroendócrino sólido, de células pequeñas y células grandes. Posteriormente en 2012 se clasificaron en tres grupos: tumor neuroendócrino (bien y pobremente diferenciado), tumor con diferenciación neuroendócrina y carcinoma invasor; en 2019 se clasificaron en dos grandes grupos: neoplasia neuroendócrina y carcinoma neuroendócrino (célula pequeña y célula grande).<sup>7</sup> En 2022 se clasificó como tumor neuroendócrino pobremente diferenciado y bien diferenciado.<sup>8</sup>

La histogénesis de los tumores primarios de mama con diferenciación neuroendócrina (NEBC) aún no es clara. Una

teoría menciona que surgen a partir de células neuroendócrinas nativas presentes en la mama; otra teoría plantea que son resultado de la diferenciación temprana de las células madre del cáncer de mama hacia líneas celulares neuroendócrinas y epiteliales.<sup>7</sup> Las principales alteraciones moleculares son la pérdida de la función en RB1 y TP53, mutaciones en el *DAXX*, *ATRX*, *GATA3*, *FOXA1*, *TBX3*, *ARID1A*, *PIK3CA*, *AKT1* y *CDH1*.<sup>8</sup>

Su incidencia se reporta entre el 1 y el 20% de los tumores de mama; sin embargo, actualmente hay dificultad para determinar su incidencia real debido a que los marcadores neuroendócrinos de inmunohistoquímica no se realizan de forma rutinaria. Los NEBC se presentan en mujeres de la sexta y séptima década de vida y principalmente se presentan tumores mucinosos y carcinomas papilares sólidos.<sup>7,9</sup>

Su diagnóstico se basa en características morfológicas similares a los tumores neuroendócrinos del tracto gastrointestinal y pulmonar, además de la expresión de marcadores neuroendócrinos en no más del 90% de las células sin que haya un punto de corte definido.<sup>10</sup> Cuando estos se expresan en más del 90%, se clasifican como tumores neuroendócrinos.<sup>11</sup>

Se ha visto que la cromogranina A y la sinaptofisina tienen mejor sensibilidad y especificidad como marcadores inmunohistoquímicos neuroendócrinos. En algunos casos la enolasa y CD56 pueden ser positivos pero son menos específicos y sensibles.<sup>12</sup>

La cromogranina A es una glicoproteína fosforilada con gen localizado en el cromosoma 14q32 y expresión citoplasmática; se utiliza como biomarcador de enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas.<sup>13</sup>

La sinaptofisina es una glicoproteína transmembrana que se encuentra en vesículas presinápticas de las células nerviosas. Pertenece a una familia de proteínas con cuatro dominios transmembrana que incluye sinaptogirina y SCAM, con positividad membranosa. Tiene mayor sensibilidad pero no es tan específica, con tasas de expresión general de 30 a 72%.<sup>7,14</sup>

La molécula de adhesión de células neurales CD56 es miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas que participa en las denominadas interacciones homófilas y heterófilas, y se expresa de manera citoplasmática.<sup>15</sup> Se ha visto que tiene una sensibilidad de 58.2% y una especificidad de 92.4%.<sup>16</sup>

La proteína 1 asociada al insulinooma (INSM1) es un factor de transcripción que se expresa en los tejidos neuroendócrinos fetales con expresión nuclear que ha demostrado

mayor sensibilidad y especificidad en tumores neuroendócrinos en comparación con la cromogranina, la sinaptofisina y la CD56.<sup>17</sup> Tiene una sensibilidad de 99% y especificidad de 97.6%.<sup>18</sup>

Aun cuando se ha evidenciado que los pacientes con NEBC tienen una supervivencia más corta y se asocia a factores como la edad, el tamaño tumoral, el estado ganglionar, el grado histológico, los receptores hormonales y la terapia, la evidencia sobre su incidencia y relevancia pronóstica es controversial, ya que la mayoría de ellos se encuentran en informes de casos.<sup>7,19</sup>

La clasificación de la diferenciación neuroendócrina se ha basado en las características histológicas que presentan los tumores de mama; sin embargo, el estudio de la clasificación molecular mediante la expresión de marcadores neuroendócrinos aún es limitado.<sup>14</sup>

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de la expresión de los marcadores cromogranina, sinaptofisina, CD56, INSM1 y la asociación entre la diferenciación neuroendócrina y el tipo molecular del tumor.

## Material y métodos

Se hizo un estudio observacional, comparativo, transversal y ambielectivo, autorizado por el Comité de Ética e Investigación con el número de registro R-2021-1001-136. Se incluyeron 110 casos de cáncer de mama primario invasor, diagnosticados mediante biopsia por aguja y resección quirúrgica en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades No. 1 del Centro Médico Nacional del Bajío (CMN Bajío), en León, Guanajuato, entre enero de 2020 y diciembre de 2021. Se excluyeron aquellos carcinomas de mama *in situ*, microinvasores y metastásicos, muestras y material inadecuados, tejido viable escaso y fallas técnicas al momento de realizar la inmunohistoquímica. La clasificación del tumor se realizó de acuerdo con lo establecido por la OMS.<sup>20</sup> La información personal, como edad y sexo, se obtuvo del sistema de reporte de anatomía patológica y del expediente clínico.

Las características histológicas que se analizaron fueron: patrón histológico, tamaño celular, hiper cromasia, pleomorfismo (G1, G2 y G3), bordes citoplasmáticos, mitosis (0-10, 11-20, > 20), formación vascular, necrosis, invasión linfovascular, invasión perineural, apoptosis, así como el análisis de marcadores para la clasificación molecular, como el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP), HER2neu y Ki67, lo cual se estableció según los criterios del Consenso de Colima.<sup>5</sup>

## Muestra de tejido e inmunohistoquímica

Se analizaron las laminillas para identificar aquellas que cumplieran con los criterios de inclusión. Después, se localizaron los bloques de parafina y se evaluó su conservación. Más tarde, se les hizo *punch* de 4 mm en las áreas de interés y se organizaron en bloques de 12 casos, cada uno con su debida identificación. Enseguida se les realizó tinción de inmunohistoquímica para marcadores neuroendócrinos como sinaptofisina, cromogranina, CD56 e INSM1.

Se consideró que un tumor tenía diferenciación neuroendócrina con la presencia entre 10 y 90% de las células tumorales con la expresión de dos marcadores o INSM1 por sí solo. Aquellos tumores que tuvieran más del 90% de las células tumorales con inmunomarcación se consideraron tumores neuroendócrinos.<sup>14</sup> Los resultados se expresaron en los informes de manera cualitativa, de modo que los datos fueran extraídos e interpretados con base en directrices para este estudio.

Por último, se hizo la comparación entre los diagnósticos iniciales y los finales de acuerdo con los criterios establecidos por la OMS para cada uno de los diagnósticos y así ver la concordancia que existió.

## Análisis estadístico

Los datos se importaron y fusionaron en el programa estadístico SPSS, versión 29.0 para el sistema operativo Windows 7. El análisis incluyó estadística descriptiva expresada en mediana y rango mínimo-máximo, número y porcentaje. Se realizó prueba chi cuadrada con tablas de contingencia para el análisis de los marcadores neuroendócrinos y la clasificación molecular. La asociación entre las variables, edad, diagnóstico inicial, diagnóstico final, patrón, apoptosis, reacción inflamatoria, RE, RP, HER2neu, Ki67, clasificación molecular, CrA, Syn, CD56 e INSM1 se realizó mediante el coeficiente de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* bilateral < 0.05.

## Resultados

Se incluyeron 110 muestras de tejido de mama con diagnóstico de cáncer de mama primario invasor, de los cuales el 100% fueron del sexo femenino con una mediana de edad de 55 (32-88) años. Se observaron 29 (26.3%) casos con NEBC y de estos 14 (48.2%) casos fueron luminal A, 7 (24.1%) luminal B, 3 (11.5%), HER2neu y 5 (17.2%) triple negativo, y se identificaron 2 (1.8%) tumores neuroendócrinos que fueron en su totalidad luminal A (cuadro I).

**Cuadro I** Frecuencia de diferenciación y tumor neuroendócrinos en los diferentes grupos moleculares del cáncer de mama

Variable	n = 110 n (%)
Diferenciación neuroendócrina	29 (26.3)
Luminal A	14 (48.2)
Luminal B	7 (24.1)
HER2neu	3 (11.5)
Triples negativos	5 (17.2)
Neuroendócrino	2 (1.8)
Luminal A	2 (100)
Luminal B	0 (0)
HER2neu	0 (0)
Triples negativos	0 (0)

HER2neu: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

### Características histológicas

Los tipos histológicos de los 29 tumores con NEBC se clasificaron como carcinoma invasor del tipo no especial en 20 (68%) casos, 4 (13.7%) carcinoma lobulillar, 1 (3.4%) carcinoma mucinoso, 1 (3.4%) carcinoma micropapilar, 1 (3.4%) carcinoma pobremente diferenciado, 1 (3.4%) carcinoma apocrino, 1 (3.4%) carcinoma tubular.

La diferenciación neuroendócrina estuvo presente en 22.9% (20/87) de los carcinomas invasores del tipo no especial, 11.1% (1/9) de los carcinomas lobulillares, 50% (1/2) de los mucinosos, 100% (1/1) de los papilares sólidos, 100% (1/1) de los carcinomas pobremente diferenciados, 100% (1/1) de los carcinomas apocritos y 50% (1/2) de los carcinomas tubulares.

De los 110, 45 casos (40.9%) fueron luminal A, 28 (25.5%) luminal B, 11 (10%) HER2neu y 26 (23.6%) triples negativos. Las características histológicas y morfológicas sobresalientes fueron el patrón organoide en 47.3% (52/110), la presencia de neovascularidad en el 90% (99/110) y necrosis en 62.7% (69/110) (cuadro II).

Las características citológicas observadas fueron células grandes en 79 (71.8%), pleomorfismo intenso en 42 (38.2%), bordes indistintos en 80 (72.7%), citoplasma escaso en 62 (56.4%), mitosis en un conteo > 20 en 10 campos de alto poder en 48 (43.6%), y apoptosis en 91 (82.7%) (cuadro III).

Hubo 31 casos que fueron positivos a marcadores neuroendócrinos, el 24.5% (27/110) de los casos fueron positivos a cromogranina, 28.2% (31/110) a sinaptofisina, (figura 1) 2.7% (3/110) a CD56 y 16.4% (18/110) a INSM1 (figura 2). La expresión de sinaptofisina fue significativa ( $p = 0.03$ ) entre los tipos moleculares y se observó en 17.3%

**Cuadro II** Características morfológicas y moleculares del cáncer de mama en mujeres con edad de 31 a 90 años

Variable	n = 110 n (%)
Hipercromasia	39 (35.5)
Neovascularidad	99 (90)
Necrosis	69 (62.7)
Invasión linfovascular	51 (46.4)
Invasión perineural	22 (20)
Apoptosis	91 (82.7)
Patrón	
Organoide	52 (47.3)
Sólido	32 (29.1)
Nidos	5 (4.5)
Trabecular	7 (6.4)
Difuso	12 (10.9)
Papilar	1 (0.9)
Micropapilar	1 (0.9)
Clasificación molecular	
Luminal A	45 (40.9)
Luminal B	28 (25.5)
HER2neu	11 (10)
Triple negativo	26 (23.6)

HER2neu = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

**Cuadro III** Características citológicas del cáncer de mama en mujeres de 31 a 90 años

Variable	n = 110 n (%)
Tamaño celular	
Pequeñas	29 (26.4)
Grandes	79 (71.8)
Mixto	2 (1.8)
Pleomorfismo	
Leve	31 (28.2)
Moderado	37 (33.6)
Intenso	42 (38.2)
Bordes	32 (29.1)
Indistintos	80 (72.7)
Distintos	30 (27.3)
Citoplasma	
Escaso	62 (56.4)
Abundante	48 (43.6)
Mitosis (número)*	
0-10	42 (38.2)
11-20	20 (18.2)
≥ 21	48 (43.6)

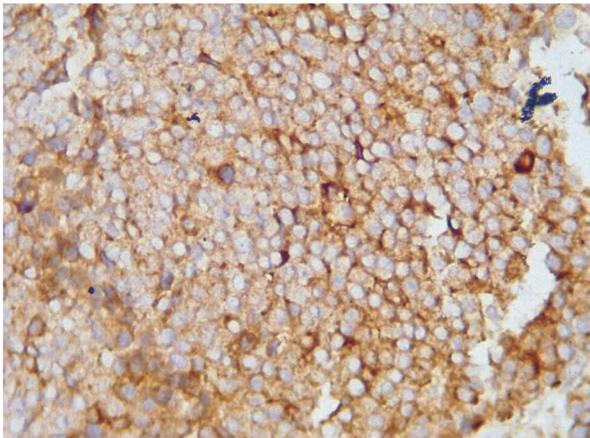
\*Las mitosis se cuantificaron en 10 campos de alto poder

de los luminal A, 6.4% de los luminal B, 0.9% de los HER2neu y 3.6% de los triples negativos (cuadro IV).

La cromagranina tuvo una inmunomarcación en 10% de los luminal A, 7.3% de los luminal B, 3.6% de los HER2neu y 3.6% de los triples negativos. Por otro lado, el CD56 se expresó en 0.9% de los luminal A, 0.9% de los luminal B y 0.9% de los triples negativos con un 0% en los HER2neu; el INSM1 se expresó en 8.2% de los luminal A, 3.6% de los luminal B, 2.7% de los HER2neu y 1.8% de los triples negativos (cuadro IV).

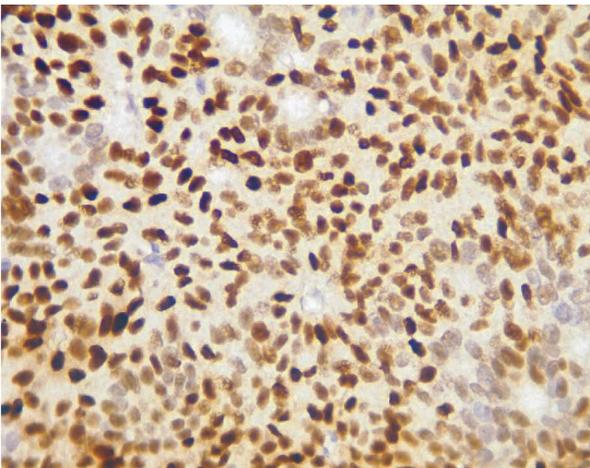
Las variantes que mostraron correlación significativa con NEBC fueron el patrón organoide ( $r = 0.960$ ,  $p = 0.0001$ ),

**Figura 1** Expresión del marcador sinaptofisina en los tumores con diferenciación neuroendócrina del cáncer de mama



Expresión membranosa y citoplasmática granular de sinaptofisina

**Figura 2** Expresión del marcador INSM1 en los tumores con diferenciación neuroendócrina del cáncer de mama



Expresión nuclear del INSM1

sinaptofisina ( $r = 0.586$ ,  $p = 0.0001$ ), RP ( $r = 0.55$ ,  $p = 0.0001$ ), RE ( $r = 0.60$ ,  $p = 0.0001$ ). Se observó que la correlación entre el diagnóstico inicial y el final fue de  $r = 0.788$ ,  $p = 0.0001$ , con una concordancia del 99.9%.

## Discusión

En este estudio se analizó la expresión de marcadores neuroendócrinos en los diferentes tipos moleculares de cáncer de mama, debido a que los NEBC primarios de mama incluyen un grupo heterogéneo de tumores con diferente comportamiento biológico y pronóstico.<sup>7</sup> Se ha informado que su incidencia oscila entre 1 y 5% de los cánceres de mama.<sup>21</sup> Sin embargo, en nuestro estudio la incidencia fue mayor con un 26.3% en comparación con el de Irelli *et al.*, en el que se identificó solo un 20%<sup>22</sup> y que fue uno de los estudios que mostró mayor incidencia.

Nuestros resultados muestran que los casos de cáncer de mama primario invasor tenían una edad de 55 años al momento del diagnóstico, evidencia acorde con el estudio de Inno *et al.*, en el que mencionan que la edad media es entre la sexta y la séptima década de vida.<sup>21</sup> Se comprobó que el tipo histológico que obtuvo mayor número de casos de diferenciación NE fue el carcinoma invasor sin patrón especial, al igual que en el estudio de Tsang *et al.*<sup>7</sup>

Rosen *et al.* describieron la presencia de NEBC en 100% de los tumores mucinosos hiper celulares.<sup>6</sup> En nuestro estudio solo se presentó en un 50% de los casos; de la misma manera el estudio de Inno menciona que las características histológicas que predominan en estos tumores es el patrón organoide, sólido y trabecular, el citoplasma escaso, el tamaño celular mediado, los bordes indistintos y la apoptosis, lo cual concuerda con lo observado en esta investigación, excepto el pleomorfismo con un grado 3 y las mitosis con un conteo en la mayoría > 20 mitosis en 10 campos a seco fuerte.<sup>21</sup>

Se mostró una expresión de 28.2% de sinaptofisina, 27% cromagranina, 18% de INSM1 y 2.7% de CD56 menores a los resultados mencionados en el estudio de Tsang *et al.*<sup>7</sup> en aquellos tumores de mama con morfología sugestiva de diferenciación neuroendócrina.

La sinaptofisina se expresó con mayor frecuencia, tal como se presenta en el trabajo de Inno *et al.*,<sup>21</sup> mientras que la expresión de CD56 fue menos frecuente, lo que confirma su baja utilidad en estos tumores debido a su dificultad en la interpretación y sus diversas aplicaciones.<sup>15</sup>

A diferencia de los marcadores CrA, Syn y CD56 con expresión citoplasmática y membranosa, la expresión

**Cuadro IV** Expresión de marcadores neuroendócrinos en los grupos moleculares del cáncer de mama

Marcador	Clasificación molecular				p
	Luminal A n =110 n (%)	Luminal B n =110 n (%)	HER2neu n =110 n (%)	Triple negativo n =110 n (%)	
CrA	11 (10)	8 (7.3)	4 (3.6)	4 (3.6)	0.52
Syn	19 (17.3)	7 (6.4)	1 (0.9)	4 (3.6)	0.03
CD56	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0.91
INSM1	9 (8.2)	4 (3.6)	3 (2.7)	2 (1.8)	0.41

CrA: cromogranina, granina de vesículas secretoras de neuronas y células endócrinas; Syn: sinaptofisina, glicoproteína de membrana en vesículas neurosecretoras presinápticas; INSM1: proteína 1 asociada a insulinoma; CD56: isoforma de molécula de adhesión celular neural

nuclear de INSM1 facilita su interpretación como se describe en otros estudios.<sup>22,23</sup>

Al igual que Martínez-Silva *et al.*,<sup>24</sup> el grupo molecular con mayor prevalencia en nuestro estudio fue el luminal A, seguido del luminal B y el triple negativo; el grupo HER2neu presentó menor prevalencia. A diferencia de estos autores, encontramos que el grado histológico que predominó fue un grado III. Los tumores luminal A son los tumores que, de acuerdo con diversos estudios, presentan un mejor pronóstico, mayor supervivencia y bajas tasas de recurrencia entre los tipos moleculares.<sup>25</sup>

Al igual que el estudio de Lai *et al.* encontramos que los carcinomas invasores de mama que expresaban cualquiera de los 4 marcadores NE tenían mayor probabilidad de ser luminales, específicamente luminal A,<sup>26</sup> con lo que se comprueba que existe una variación en la expresión de los marcadores neuroendócrinos en los diferentes tipos moleculares.

Por último, los cánceres de mama analizados tuvieron una correlación del 99.9% entre el diagnóstico inicial y el final, y se reclasificó un solo diagnóstico, lo cual demuestra la adecuada utilización de los criterios establecidos por la OMS.<sup>20</sup>

### Debilidades del estudio

Puesto que el número de muestra es pequeña, los datos histológicos e inmunohistoquímicos son limitados; la incidencia es difícil de evaluar debido a que los marcadores de inmunohistoquímica solo se utilizan en aquellos tumores

que tengan características morfológicas específicas, lo cual limita así su clasificación en los diferentes tipos moleculares.

### Fortalezas

El presente estudio muestra que la diferenciación neuroendócrina en tumores invasores primarios de mama es mayor que la mencionada si se realizan estudios de inmunohistoquímica en aquellos que cumplan características morfológicas específicas y que tengan una predilección por el grupo molecular tipo luminal A. Esto confirma que los marcadores más específicos y sensibles para evaluar la diferenciación neuroendócrina son la sinaptofisina y la INSM1.

### Conclusión

La prevalencia de la diferenciación neuroendócrina alcanza el 26.3% en los cánceres invasores primarios de mama, se asocia con la expresión de los marcadores sinaptofisina e INSM1 y predomina en el grupo molecular luminal A. Los marcadores neuroendócrinos tienen una utilidad para determinar una diferenciación neuroendócrina en tumores primarios de mama.

El tipo histológico ductal infiltrante y el lobulillar presentan diferenciación neuroendócrina con mayor frecuencia.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

### Referencias

1. Álvarez Fernández J, Palacios Ozores P, Cebey López C, et al. Cáncer de mama. *Medicine*. 2021;13(27):1506-17. doi: 10.1016/j.med.2021.03.002

2. Bazar NO, Hernández CB, Bazar LV. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2020; 36(2):1-13.
3. Bonilla-Sepúlveda ÓA. Marcadores tumorales en el cáncer de mama. *Revisión sistemática*. *Ginecol Obs Mex*. 2020;

- 88(12):860-9. Disponible en: [https://www.sespm.es/wp-content/uploads/revista/1996\\_9\\_2/6.pdf](https://www.sespm.es/wp-content/uploads/revista/1996_9_2/6.pdf). DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4269>
4. Yadav S, Karam D, Bin Riaz I, et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. *Cancer*. 2020;126(1):26-36. doi: 10.1002/cncr.32472
  5. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló-Rocha JE, Cervantes-Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Décima actualización. Colima, Colima, México; 2023. Disponible en: [http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO\\_CONSENSO\\_DE\\_CANCER\\_DE\\_MAMA\\_10aRev2023a.PDF](http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_10aRev2023a.PDF)
  6. Rosen LE, Gattuso P. Neuroendocrine tumors of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(11):1577-81.
  7. Tsang JY, Tse GM. Breast cancer with neuroendocrine differentiation: an update based on the latest WHO classification. *Mod Pathol*. 2021;34(6):1062-73. doi: 10.1038/s41379-021-00736-7
  8. Muller K, Jorns JM, Tozbikian G. What's new in breast pathology 2022: WHO 5th edition and biomarker updates. *J Pathol Transl Med*. 2022;56(3):170-1. doi: 10.4132/jptm.2022.04.25
  9. Kreipe HH. Neuroendocrine differentiation in breast cancer. *Pathologe*. 2019;40:325-30. doi: 10.1007/s00292-019-00691-w
  10. Khani F, Wobker SE, Hicks JL, et al. Intraductal carcinoma of the prostate in the absence of high-grade invasive carcinoma represents a molecularly distinct type of in situ carcinoma enriched with oncogenic driver mutations. *J Pathol*. 2019;249(1):79-89. doi: 10.1002/path.5283
  11. Bean GR, Lin CY. Breast neuroendocrine neoplasms: practical applications and continuing challenges in the era of the 5th edition of the WHO classification of breast tumours. *Diagnostic Histopathol*. 2021;27(4):139-47. doi: 10.1016/j.mpdhp.2021.01.001
  12. Sun H, Dai S, Xu J, et al. Primary Neuroendocrine Tumor of the Breast: Current Understanding and Future Perspectives. *Front Oncol*. 2022;12:848485. doi: 10.3389/fonc.2022.848485
  13. Saraiva Siqueira JW, Rodrigues Gontijo B, Ferreira Fratelli C et al. Associação do polimorfismo genético da cromogranina a (chga) e câncer de tireoide. *Rev Multidiscip Em Saúde*. 2020;1(1):12.
  14. Ozaki Y, Miura S, Oki R, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Breast: The Latest WHO Classification and Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2021;14(1):196. doi: 10.3390/cancers14010196
  15. Van Acker HH, Capsomidis A, Smits EL, et al. CD56 in the immune system: More than a marker for cytotoxicity? *Front Immunol*. 2017;8(JUL):1-9. doi: 10.3389/fimmu.2017.00892
  16. Romero AE, Parra Medina R, Chinchilla Olaya SI, et al. Diferencias y controversias entre el reporte de patología y la interpretación clínica en patología tiroidea. II PARTE: Aspectos patológicos y métodos diagnósticos con impacto terapéutico. *Rev Colomb Cancerol*. 2017;21(3):166-72. doi: 10.1016/j.rccan.2016.12.004
  17. Fujino K, Yasufuku K, Kudoh S, et al. INSM1 is the best marker for the diagnosis of neuroendocrine tumors: Comparison with CGA, SYP and CD56. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(5): 5393-405.
  18. Rooper LM, Bishop JA, Westra WH. INSM1 is a Sensitive and Specific Marker of Neuroendocrine Differentiation in Head and Neck Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5):665-71. doi: 10.1097/PAS.0000000000001037
  19. Özdirik B, Kayser A, Ullrich A, et al. Primary neuroendocrine neoplasms of the breast: Case series and literature review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3). doi: 10.3390/cancers12030733
  20. World Health Organization. WHO classification of tumors of the breast. Lyon: IARC; 2022.
  21. Inno A, Bogina G, Turazza M, et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: Current Evidence and Future Perspectives. *Oncologist*. 2016;21(1):28-32. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0309
  22. Irelli A, Sirufo MM, Morelli L, et al. Neuroendocrine Cancer of the Breast: A Rare Entity. *J Clin Med*. 2020;9(5):1452. doi: 10.3390/jcm9051452
  23. Mukhopadhyay S, Dermawan JK, Lanigan CP, et al. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a sensitive and highly specific marker of neuroendocrine differentiation in primary lung neoplasms: an immunohistochemical study of 345 cases, including 292 whole-tissue sections. *Mod Pathol*. 2019; 32(1):100-9. doi: 10.1038/s41379-018-0122-7
  24. Martínez-Silva M, García-Chagollán M, Aguilar-Lemarroy A, et al. Subtipos moleculares y características clinicopatológicas de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(Supl 1):S21-31. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000112
  25. Maycotte P, Medina-Benítez D, Ramírez-Torres N. Diagnóstico molecular del cáncer de mama : implicaciones pronósticas y terapéuticas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020; 58 Supl 1:S62-74. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000116
  26. Lai BS, Tsang JY, Poon IK, et al. The Clinical Significance of Neuroendocrine Features in Invasive Breast Carcinomas. *Oncologist*. 2020;25(9):e1318-29. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0081