

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**COMPARACION DE LA EXPRESION HER2/NEU CON RECEPTORES ESTROGENOS Y
PROGESTERONA EN ADENOCARCINOMA MAMARIO**

JERSON DARIO VILLATORO PEREZ

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la**

Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Patología

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias en Patología

Febrero 2014



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Jerson Dario Villatoro Pérez

Carné Universitario No.: 100018122

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias en Patología, el trabajo de tesis **"Comparación de la expresión HER2/NEU con receptores estrógenos y progesterona en adenocarcinoma mamario"**

Que fue asesorado: Dr. José Rodolfo Gil Greenidge

Y revisado por: Dr. José Rodolfo Gil Greenidge

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2014.

Guatemala, 21 de enero de 2014



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Guatemala 30 de Agosto de 2013

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala.
Hospital Roosevelt

Estimado Dr. Berganza

Por este medio le informo que he sido ASESOR del trabajo de Investigación titulado "Comparación de la Expresión Her2/neu con Receptores Estrógenos y Progesterona en Adenocarcinoma mamario en el Laboratorio de Inmunohistoquímica del Hospital Roosevelt de Enero a Octubre del 2010" correspondiente al estudiante Jerson Darío Villatoro Pérez de la Maestría en Patología.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente



Dr. José Rodolfo Gil Greenidge
Jefe del Departamento de Laboratorio Clínico y Patología
Hospital Roosevelt
ASESOR



Guatemala 30 de Agosto de 2013

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala.
Hospital Roosevelt

Estimado Dr. Berganza

Por este medio le informo que he sido REVISOR del trabajo de Investigación titulado "Comparación de la Expresión Her2/neu con Receptores Estrógenos y Progesterona en Adenocarcinoma mamario en el Laboratorio de Inmunohistoquímica del Hospital Roosevelt de Enero a Octubre del 2010" correspondiente al estudiante Jerson Darío Villatoro Pérez de la Maestría en Patología.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente



Dr. José Rodolfo Gil Greenidge
Jefe del Departamento de Laboratorio Clínico y Patología
Hospital Roosevelt
REVISOR



INDICE

RESUMEN	i
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	2 - 28
III. OBJETIVOS	29
IV. MATERIAL Y METODOS	30 - 35
V. RESULTADOS	36 - 39
VI. DISCUSION Y ANALISIS	40
6.1 Conclusiones	41
6.2 Recomendaciones	41 - 42
VII.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43 - 47
VIII ANEXO	48

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla No. 1	36
Tabla No. 2	37
Tabla No. 3	38
Tabla No. 4	38 – 39
Tabla No. 5	39
Tabla No. 6	39

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Grafico No. 1	36
Grafico No. 2	37

RESUMEN

En las últimas dos décadas la mortalidad por cáncer de mama ha aumentado en los países en desarrollo. Actualmente, 31% se encuentran en estos países. El cáncer de mama, junto con el cáncer uterino, es la principal causa de muerte en mujeres entre los 35 y 64 años en América Latina. En nuestro País no se tienen datos exactos. El Hospital Roosevelt no tiene registros de estudios de Inmunohistoquímica sobre cáncer de Mama a través de los anticuerpos Her2/neu, Estrógenos y progesterona, sabiendo que hay alta incidencia en Guatemala semejante al resto de los países Latinoamericanos cuya tasa oscila entre los 40 a 59 años de edad.

El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo y prospectivo con una población total de todas las piezas enviadas para estudio al Departamento de Patología, cuyos objetivos fue determinar la frecuencia y la positividad de ambos Receptores con Her2/neu en pacientes con Cáncer de Mama, correlacionando la positividad y diferencia de ambos Receptores durante los últimos 5 años, estableciendo la Relación con la secuencia del daño histológico. Encontrando que la media de edad fue de 58 años de 43 casos 21 fueron positivos para Estrógenos y Progesterona (48.84%) y 14 para Her2/neu (32.56%). La correlación de positividad y diferencia en ambos Receptores con Her2/neu durante los últimos 5 años fue 12 casos (40%) para Receptores y 7 (24.21%) para Her2. La secuencia de daño histológico fue de 10 casos de 43 estudiados que respondieron a triple negativo (34.5%) por mal pronóstico.

I INTRODUCCION

Desde el año 2003 que inicia el funcionamiento del laboratorio de Inmunohistoquímica en el Hospital Roosevelt, no se han realizado estudios que correlacionen el diagnóstico histopatológico con el efectuado por técnicas de Inmunohistoquímica. El presente estudio da conocer la incidencia de Carcinoma de glándula mamaria en Laboratorios de Patología del Hospital Roosevelt, mediante marcadores de Estrógenos y Progesterona y positividad a la Proteína Her2/neu. El tratamiento será el adecuado según resultados de Inmunohistoquímica para los clínicos, así como para conocimiento de estadistas a nivel nacional. Según estadísticas a nivel mundial varios autores opinan que el porcentaje de estas anomalías es de un 45% de positividad para Estrógenos, 30% para Progesterona y un 22% para HER2/neu así como una mínima parte la expresión Triple proteína. Todos los autores coinciden con los resultados de esta investigación

El año 2010 es el de máxima afluencia de casos presentados, siendo positivos al 100% a Adenocarcinoma Ductal Infiltrante para los Receptores Estrógenos y Progesterona en un 48.84% y negativos para solo el 51.16%. Para la Proteína Her2 el 32.56% fueron positivos y el 67.44% fueron negativos. Es el año de mayor incidencia de los estudios reportados hasta el momento en el Hospital Roosevelt desde el año 2006 hasta el año 2010. El 32.56% de los casos estudiados son positivos a la proteína Her2/neu y son candidatos a estudios especiales como FISH. El 81.40% de la totalidad de los casos son diagnósticos de Adenocarcinoma ductal infiltrante en los diferentes grados de invasividad dado por la positividad y porcentajes

Con los resultados que se obtuvieron a través de este estudio trato de incentivar a los clínicos y ginecoobstetras que se le de seguimiento a los casos de las pacientes positivas para su respectivo tratamiento, además lograr en nuestro laboratorio estudios especializados con FISH e inmunofluorescencia con el propósito de ayudar fomentar y prolongar la vida a nuestras pacientes que por desconocimiento no luchan por sobrevivir, además incentivar mediante próximos estudios el interés a nuestras generaciones venideras a lograr nuevos avances en nuestro laboratorio a crear nuevas dependencias y personal altamente calificado.

II ANTECEDENTES

HER2/neu en CANCER DE MAMA

HER2 significa Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Cada célula mamaria normal contiene copias del gen HER2, lo cual ayuda al crecimiento de las células normales. El gen HER2 se encuentra en el ADN de una célula y este gen contiene la información para fabricar la proteína HER2. (1)

La proteína HER2, también llamada receptor HER2, se encuentra sobre la superficie de algunas células normales del cuerpo. En las células normales, la proteína HER2 ayuda a enviar señales de crecimiento desde el exterior de la célula hacia el interior de la misma. Estas señales le indican a la célula que crezca y se divida.

En el caso del cáncer de mama HER2+, las células cancerosas tienen una cantidad anormalmente alta de genes HER2 por célula. Cuando esto sucede, aparece demasiada proteína HER2 en la superficie de las células cancerosas. A este fenómeno se lo llama sobre expresión de la proteína HER2. Se estima que el exceso de proteína HER2 hace que las células cancerosas crezcan y se dividan más rápidamente. Es por esto que el cáncer de mama HER2+ generalmente es más agresivo que el cáncer de mama que no es HER2+.(2)

Prueba de HER2/neu: otra sustancia que hay que examinar, durante la biopsia, es la cantidad de la proteína HER/2nu, una proteína promotora del crecimiento celular, y los genes responsables de la producción de más o menos cantidad de esa proteína. La presencia elevada de la proteína o de los genes, indica un peor pronóstico del cáncer pues tienden a crecer y a propagarse más rápidamente. Este oncogén se da en el 20%-25% de todos los casos. Una vez conocida la presencia de éstas proteínas, y sólo en determinadas situaciones, puede administrarse un medicamento llamado Herceptin que evita que la proteína HER/2nu estimule el crecimiento de las células cancerosas.

La amplificación y sobreexpresión del HER- 2 en el carcinoma de mama están asociadas a un curso clínico adverso, un menor tiempo de supervivida libre de enfermedad y de supervivida total; pero una mejor respuesta al tratamiento con el anticuerpo específico contra el HER-2 o trastuzumab. (1-3)

HER-2 es un acrónimo de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2. Éste activa una tirosina quinasa que modula la respuesta celular de proliferación, resistencia a la apoptosis y aumento de la angiogénesis. El protooncogén del HER-2 se localiza en el cromosoma 17q21, el cual produce un receptor de membrana de 185Kd (3). En la transformación maligna, aumenta el número de copias del gen HER-2 por célula (amplificación), con un aumento de la transcripción de ARNm y un aumento de diez a cien veces del número de receptores HER-2 expresados en la membrana celular por célula (sobrexpresión). El 90% de la sobreexpresión es causada por una amplificación genómica; sin embargo, puede ocurrir una discordancia entre la expresión y amplificación en 3 a 15%. La hibridización *in situ* detectada por fluorescencia (FISH, de sus siglas en inglés *fluorescence in situ hybridization*) es la prueba estándar de referencia para determinar la amplificación del gen HER-2 con una sensibilidad de 96,5% y una especificidad de 100% (3). La sobreexpresión de la proteína HER-2 es determinada por Inmunohistoquímica. No obstante, existen en el mercado muchos anticuerpos para determinar la sobreexpresión del HER-2, que difieren en su sensibilidad y están sujetos a variación por el procesamiento. La principal ventaja de la Inmunohistoquímica sobre el FISH es que es más rápida, más económica y puede ser hecha de rutina en cualquier laboratorio de patología. Sin embargo, su precisión está sujeta a la sensibilidad de la prueba y el método de evaluación utilizado para interpretar los resultados. En el año 2000, mil casos en los Estados Unidos fueron erróneamente calificados como positivos por la variabilidad de interpretación de los resultados de amplificación/ sobreexpresión de HER-2 (4). Al evaluar 94 laboratorios, se encontró una concordancia inter observador de 86% para la sobreexpresión del HER-2 cuando se utilizó la prueba de Inmunohistoquímica *HercepTest*. La cantidad de receptores expresados en las células tumorales se refleja en el patrón y la intensidad de marcación en la membrana celular. (4)

Los criterios de *HercepTest*, *Dako Cytomation* considera 0 cuando no se observa marcación o está presente en menos de un 10% de las células tumorales, 1+ cuando se observa una marcación parcial de membrana débil en más de 10% de las células tumorales, 2+ si se observa una marcación completa de membrana débil o moderada en más de 10% de las células tumorales, y 3+ cuando se observa una marcación completa de membrana fuerte en más de 10% de las células tumorales (4). La sobreexpresión del HER-2 varía entre 20 y 30% de los carcinomas de mama, con un rango de 9 y 39% (4).

La mayor concordancia entre la Inmunohistoquímica con el *HercepTest* y el FISH se da en los casos negativo y positivo 3+. Un 15% de los casos positivos 2+ no muestra amplificación genómica (6). La sobreexpresión del HER-2 está asociada a la pre menopausia (45% vs. 39%) el grado histológico 3 (59% vs. 33%), la mitosis (79% vs. 55%), infiltración linfocítica (27% vs. 13%), tumores mayores de 2 cm (68% vs. 55%) e inversamente asociada a la expresión de receptores de progesterona (69% vs. 32%). Son factores predictivos de sobreexpresión del HER-2 el grado del tumor, el compromiso ganglionar y el estado de los receptores hormonales estrógenos y progesterona. Sin embargo, algunos estudios muestran resultados contradictorios de la relación de estos factores (4).

El estado de HER2 es una característica importante del cáncer de mama. Porque aparece un exceso de proteína HER2 en la superficie de las células cancerosas. Se piensa que esto causa que las células cancerosas crezcan y se dividan más rápidamente, razón por la cual el cáncer de mama HER2+ es agresivo (5)

Además, el tratamiento del cáncer de mama HER2+ puede ser diferente del tratamiento de otros tipos de cáncer de mama. puede beneficiarse con la **terapia biológica orientada** diseñada para bloquear los efectos de HER2. (5)

Herceptin es una terapia biológica orientada que se usa para tratar el cáncer de mama HER2, existen pruebas disponibles para determinar el estado de HER2 incluidas Hibridación in situ por fluorescencia (FISH) e Inmunohistoquímica (IHC). La prueba de FISH realiza una verificación para ver si las células cancerosas tienen o no una cantidad normal de genes HER2 (5).

Usando un microscopio especial, el patólogo observa las células cancerosas para ver si allí hay un exceso de genes HER2, en comparación con algunos otros genes normales. Una prueba de IHC mide la cantidad de proteína HER2, presente en la superficie de las células cancerosas. La prueba se evalúa en una escala del 0 al 3+. Se considera que cuando una paciente tiene un tumor 3+, su cáncer de mama es HER2+ La realización de pruebas exactas es importante (5)

A veces, una prueba puede resultar insuficiente para determinar con certeza si su tumor es HER2+. Pídale al médico que le hable sobre los resultados de su prueba HER2, que le explique cómo se determinó el estado de HER2 del tumor y que le informe si es necesario realizar otra prueba (5).

La mayoría de las mujeres con cáncer de mama son sometidas a una intervención quirúrgica para extirpar la mayor parte posible del cáncer. La cirugía será una lumpectomía o una mastectomía. La lumpectomía, o cirugía conservadora de la mama, es un procedimiento para retirar solamente el tumor más cierta cantidad de tejido normal circundante. Una mastectomía es una cirugía para retirar la mama completa.

El tratamiento con Herceptin puede derivar en problemas cardíacos, incluidos aquellos sin síntomas (disminución de la función cardíaca) y aquellos con síntomas (insuficiencia cardíaca congestiva). Algunos pacientes han tenido reacciones graves a la infusión y problemas pulmonares; se han informado reacciones fatales a la infusión. También en algunos casos han empeorado los recuentos bajos de glóbulos blancos asociados con la quimioterapia. Los efectos secundarios más comunes asociados con Herceptin fueron fiebre, náuseas, vómitos, reacciones a la infusión, diarrea, infecciones, aumento de tos, dolor de cabeza, fatiga, dificultad para respirar, erupción, bajo recuento de glóbulos blancos y rojos, y dolor muscular (5).

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA DETERMINACIÓN DE Her-2/neu POR INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE (FISH) EN EL CARCINOMA DE MAMA.

El estudio de Her-2/neu tiene valor pronóstico y terapéutico en el cáncer de mama ya que en la actualidad esta proteína se utiliza como diana en el tratamiento con anticuerpos monoclonales (Trastuzumab) en casos de enfermedad metastásica. La determinación del estado de Her -2/neu es importante para discriminar el grupo de pacientes susceptible de recibir esta terapia.

Se realizó un estudio sobre la expresión de Her -2/neu en 262 carcinomas primarios de mama mediante IHQ (HercepTest™, Dako) y FISH (INFORM™, Oncor) (6).

En los casos valorados como 3+ por IHQ se consideró que existía sobreexpresión de Her-2/neu y no se realizó confirmación por FISH. En los casos valorados como 0 el investigador consideró que no había sobreexpresión de Her-2/neu y tampoco se realizó estudio por FISH. Los casos valorados como 1+ (negativo) y 2+ (débilmente positivo) no fueron concluyentes y fueron analizados por FISH. Al final se obtuvo que: El 18,70% de los tumores (49 casos) fueron positivos para Her-2/neu por IHQ y/o FISH. De los casos positivos, el 73,47% (36 tumores) fueron valorados como 3+ por IHQ. El 80% de los 15 casos valorados como 2+ presentó amplificación de Her-2/neu por FISH, mientras que 3 casos (20%) fueron negativos. Tres de los 47 tumores (6,38%) valorados como negativos (1+) por IHQ demostraron amplificación de Her-2/neu por FISH. Se observó positividad para Her-2/neu en el 49% de los carcinomas ductales G3, en el 26,5% de los G2 y en el 4% de los G1. Sólo un caso de los 18 carcinomas lobulillares de nuestra serie (5,5%) demostró sobreexpresión de Her-2/neu (3+ por IHQ). El 50% de los carcinomas con diferenciación apocrina (5 de 10 casos) y el 37,5% de los tumores con patrón de infiltración micropapilar (3 de 8 casos) presentaron sobreexpresión/amplificación de Her-2/neu. (6)

La valoración de la expresión de Her-2/neu por IHQ fue correcta en la mayoría de los casos por lo que este método debe considerarse válido como primera aproximación a la determinación de Her-2/neu.

Los tumores 2+ representan un grupo heterogéneo de valoración no concluyente por IHQ. El uso combinado de IHQ y FISH es aconsejable para optimizar la valoración del Her-2/neu en el cáncer de mama (6).

El cáncer de mama representa un gran problema sanitario. En términos generales, se ha observado un aumento global en su incidencia, lo que pudiera ser debido al desarrollo de campañas más intensas de detección, sin embargo, existe evidencia de que se está produciendo un incremento real, cuyas causas son en gran parte desconocidos (2)

En los países industrializados el cáncer de mama representa la principal causa de muerte oncológica en la población femenina, se ha observado un incremento en el diagnóstico de esta patología en los estadios I y II, que representan aproximadamente el 75% de la totalidad de los casos que se diagnostican; esta realidad es muy diferente en Venezuela, donde el mayor porcentaje de los diagnósticos de cáncer de mama se realiza en los estadios III y IV.

La evolución clínica de las pacientes con cáncer infiltrante de la glándula mamaria es muy variable, debido en parte, a diversos patrones de crecimiento y variadas respuestas al tratamiento sistémico, así como a múltiples factores que se han implicado en el pronóstico de estas pacientes. En el caso particular del carcinoma infiltrante de mama localmente avanzado (estadios IIb, IIIa y IIIb), un tercio de las pacientes presentará recidiva y aproximadamente la mitad de ese tercio morirá de la enfermedad (6).

El conocer el pronóstico de un paciente con cáncer permite, entre otras cosas, elegir la terapéutica más apropiada, evaluar la eficacia del tratamiento, informar al paciente o a sus familiares acerca de la posible evolución, y manejar racionalmente las eventuales complicaciones que puedan aparecer en el curso de la enfermedad. (6)

Entre los principales elementos para establecer un pronóstico se encuentran la extensión anatómica de la enfermedad y las características biológicas del tumor. En el cáncer de mama, el tamaño de la neoplasia (T) y la presencia o no de metástasis axilares (N) o a distancia (M), es decir, el estadio clínico, ha demostrado una estrecha asociación con la evolución de la enfermedad. (6)

Las características biológicas del tumor incluyen el tipo y grado histológicos, la invasión vascular, la actividad proliferativa de las células neoplásicas, la presencia de receptores hormonales (estrogénicos y progestágenos), marcadores genéticos tales como la amplificación de oncogenes (HER-2/neu), detección de genes supresores, mutaciones (p53, bcl2), presencia de nuevos vasos sanguíneos próximos al tumor (angiogénesis) y la presencia de micrometástasis en médula ósea, detectada por anticuerpos monoclonales. Así mismo, deben ser considerados otros factores pronósticos, entre ellos la edad de la paciente. (6)

En virtud de la necesidad de desarrollar tratamientos más efectivos y específicos, se requieren marcadores que permitan predecir más acertadamente el beneficio terapéutico. El HER-2/neu es un oncogén localizado en el cromosoma 17, que se expresa en aproximadamente el 30% de las pacientes con cáncer de mama. La expresión de este oncogén está asociada a la progresión y evolución desfavorable del cáncer de mama. (7)

A nivel nacional no se conocen trabajos publicados sobre su utilidad como factor pronóstico, por lo tanto y conociendo que el mismo es susceptible de ser una diana terapéutica, se plantea como propósito, de este trabajo, analizar su valor pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer localmente avanzado, tratadas en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia, Venezuela, para así contribuir a establecer si las pacientes venezolanas se comportan de forma similar a las de otros países. (2)

Mundialmente, el cáncer de mama es la neoplasia más común entre las mujeres; durante el año 2002 se registró más de un millón de casos nuevos y 410 712 muertes por esta enfermedad. En Estados Unidos de Norteamérica, durante el mismo año se identificaron 209 995 casos nuevos, de los cuales fallecieron casi 43 mil mujeres. En México, la incidencia del cáncer de mama es menor, sin embargo, se informaron 11,064 casos y 4,310 muertes.

Debido a su detección en etapas más tempranas así como por los avances en la quimioterapia adyuvante, se ha logrado reducir la recurrencia y la mortalidad. La enfermedad micrometastásica es la causa de la recurrencia y sugiere el uso de la terapia adyuvante. El cálculo del riesgo de recurrencia en el cáncer mamario temprano se establece a través del análisis de diversas características de la paciente y del tumor; la edad al diagnóstico, tamaño tumoral, estado de los ganglios axilares, grado de diferenciación y la presencia o ausencia de invasión vascular o linfática, han sido algunos factores pronósticos extensamente validados. El estado de los receptores hormonales (receptores de estrógenos y de progesterona) y la sobreexpresión de la proteína o la amplificación del oncogén HER2 han mostrado ser de utilidad para establecer el pronóstico y predecir la respuesta a modalidades específicas de tratamiento. (2)

El informe del estudio NSABP-B06 mostró el valor pronóstico de receptores de estrógeno, ya que en las mujeres con carcinoma mamario tratado con cirugía seguida de radioterapia se observó 74% de supervivencia libre de enfermedad a cinco años y sobrevida global en 92% de aquellas con receptores de estrógeno positivos, mientras que en las mujeres con receptores de estrógeno negativos estos parámetros fueron 66 y 82%, respectivamente. El protooncogén HER2 se encuentra amplificado en 20 a 30% de las pacientes con cáncer de mama, su presencia se asocia con mayor agresividad tumoral manifestada por mayor incidencia de recurrencia y mayor mortalidad, predominantemente en pacientes con ganglios axilares positivos. (7).

Este oncogén ha mostrado capacidad para predecir la respuesta a distintos esquemas de quimioterapia en enfermedad avanzada o metastásica, convirtiéndose en el foco de investigación como blanco terapéutico para el desarrollo del anticuerpo monoclonal trastuzumab, el cual ha modificado las expectativas de vida en este grupo de pacientes. Los avances tecnológicos en años recientes han permitido incorporar métodos novedosos para analizar el comportamiento genético del cáncer mamario mediante la determinación de perfiles de expresión génica. Pero algunos colaboradores describieron la heterogeneidad molecular del cáncer mamario al agrupar cinco subtipos detectados a través de un estudio de arreglos de la expresión de ácido ribonucleico (ARN) —luminal (A y B), HER2, basal, normal.(2)

Actualmente se reconocen tres perfiles genéticos que han modificado la taxonomía del carcinoma mamario: subtipo luminal, HER2 y basal; cada uno de estos perfiles muestra características clínicas y pronóstico diferentes. El carcinoma mamario basal se ha caracterizado por la ausencia de receptores hormonales y de HER2, está representado por genes involucrados en la proliferación y diferenciación celular, vías mediadas por p21 así como vías de señalización del ciclo celular. (7)

Un estudio mexicano en 10 mujeres con cáncer de mama determinó, a través de técnicas de micro arreglos de ácido desoxirribonucleico (ADN) clonado e hibridación genómica comparativa, la sobreexpresión de nueve genes relacionados con el ciclo celular, la adhesión celular y el factor de crecimiento fibroblástico. (7)

También se observó subexpresión de seis genes asociados con la apoptosis, reparación de ADN y ocho genes apagados involucrados en la apoptosis, reparación de ADN, interacción célula-célula y producción de interleucina-2. (7)

El costo y la falta de infraestructura requerida para realizar perfiles de expresión genética permitieron que se utilizara la Inmunohistoquímica como un medio para caracterizar los subtipos de cáncer mamario. El Dr. Nielsen documentó que un panel consistente en RE, HER1, HER2 y cito queratinas era suficiente para identificar cánceres subtipo basal. (7)

La ausencia de tinción Inmunohistoquímica a los receptores hormonales y la proteína del HER2, o de su amplificación, define al grupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo; este fenotipo triple negativo ha sido asociado con peor pronóstico tanto en recurrencia como en supervivencia. (7)

El objetivo es analizar el comportamiento clínico, recurrencia y sobrevida del cáncer mamario en etapas tempranas con fenotipo triple negativo, y compararlo con otros inmunofenotipos. estado de receptores de estrógeno y progesterona y la expresión de la proteína HER2 a través de Inmunohistoquímica. Se excluyeron los casos donde los datos del tumor primario o del estado de los receptores estrógeno y progesterona y HER2, no fueron disponibles aquellos que continuaban en tratamiento adyuvante, mientras se realizó el análisis estadístico así como los que fueron tratados con quimioterapia primaria, diagnóstico de carcinoma in situ, y presentación del cáncer mamario como una segunda neoplasia o asociación con embarazo, histología diferente al carcinoma ductal o lobular, cáncer inflamatorio (uno), etapa clínica superior a IIB al momento del diagnóstico inicial (dos) o seguimiento inferior a seis meses. De acuerdo con el estado de los receptores de estrógeno y progesterona y la expresión de HER2 se definieron cinco inmunofenotipos. (7)

La amplificación y sobreexpresión del HER- 2 en el carcinoma de mama están asociadas a un curso clínico adverso un menor tiempo de sobrevida libre de enfermedad y de sobrevida total, pero una mejor respuesta al tratamiento con el anticuerpo específico contra el HER-2 o trastuzumab (1,6). HER-2 es un acrónimo de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2.

Éste activa una tirosina quinasa que modula la respuesta celular de proliferación, y resistencia a la apoptosis y aumento a la angiogénesis. (7)

El protooncogén del HER-2 se localiza en el cromosoma 17q21 el cual produce un receptor de membrana de 185 Kd. En la transformación maligna, aumenta el número de copias del gen HER-2 por célula (amplificación), con un aumento de la trascrición de ARNm y un aumento de diez a cien veces del número de receptores HER-2 expresados en la membrana celular por célula (sobreexpresión). El 90% de la sobreexpresión es causada por una amplificación genómica; sin embargo, puede ocurrir una discordancia entre la expresión y amplificación en 3 a 15%. (8)

La hibridización *in situ* detectada por fluorescencia (FISH, de sus siglas en inglés *fluorescence in situ hybridization*) es la prueba estándar de referencia para determinar la amplificación del gen HER-2 con una sensibilidad de 96,5% y una especificidad de 100%. La sobreexpresión de la proteína HER-2 es determinada por Inmunohistoquímica. (8)

No obstante, existen en el mercado muchos anticuerpos para determinar la sobreexpresión de HER-2, que difieren en su sensibilidad y están sujetos a variación por el procesamiento. La principal ventaja de la Inmunohistoquímica sobre el FISH es que es más rápida, más económica y puede ser hecha de rutina en cualquier laboratorio de patología. Sin embargo, su precisión está sujeta a la sensibilidad de la prueba y el método de evaluación utilizado para interpretar los resultados. En el año 2000, mil casos en los Estados Unidos fueron erróneamente calificados como positivos por la variabilidad de interpretación de los resultados de amplificación/ sobreexpresión de HER-2 (13). Al evaluar 94 laboratorios, se encontró una concordancia interobservador de 86% para la sobreexpresión del HER-2 cuando se utilizó la prueba de Inmunohistoquímica *HercepTest*. La cantidad de receptores expresados en las células tumorales se refleja en el patrón y la intensidad de marcación en la membrana celular. (8)

Los criterios de *HercepTest*, *Dako Cytomation* considera 0 cuando no se observa marcación o está presente en menos de un 10% de las células tumorales, 1+ cuando se observa una marcación parcial de membrana débil en más de 10% de las células tumorales, 2+ si se observa una marcación completa de membrana débil o moderada en más de 10% de las células tumorales, y 3+ cuando se observa una marcación completa de membrana fuerte en más de 10% de las células tumorales. La sobreexpresión del HER-2 varía entre 20 y 30% de los carcinomas de mama), con un rango de 9 y 39%. La mayor concordancia entre la Inmunohistoquímica con el *HercepTest* y el FISH se da en los casos negativo y positivo 3+. Un 15% de los casos positivos 2+ no muestra amplificación genómica (6).

La sobreexpresión del HER-2 está asociada a la pre menopausia (45% vs. 39%), el grado histológico 3 (59% vs. 33%), la mitosis (79% vs. 55%), infiltración linfóide (27% vs. 13%), tumores mayores de 2 cm (68% vs. 55%) e inversamente asociada a la expresión de receptores de progesterona (69% vs. 32%). Son factores predictivos de sobreexpresión del HER-2 el grado del tumor, el compromiso ganglionar y el estado de los receptores hormonales estrógenos y progesterona. Sin embargo, algunos estudios muestran resultados contradictorios de la relación de estos factores al compromiso ganglionar. (6)

ENSAYOS CLINICOS PARA UN TIPO DE CANCER DE MAMA " Triple Negativo"

Más de 1100 mujeres de 13 países de América Latina y España participan de un ensayo clínico que evaluará la eficacia de un tratamiento para un tipo de cáncer de mama: el "triple negativo", un tipo de tumor que sólo puede tratarse con quimioterapia.

El estudio se realizará durante en los próximos cuatro años y pretende comparar la quimioterapia estándar que reciben actualmente las mujeres, con una combinación que añadirá a estos fármacos uno nuevo: la capecitabina. (9)

La droga ya conocida para el tratamiento del cáncer de mama no causa la caída del cabello que provoca la doxorrubicina, pero tiene efectos colaterales: el "síndrome mano-pie", diarrea, estomatitis y mielosupresión, según explicó el profesor doctor Jorge Zimmerman, docente de la Cátedra de Oncología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste, Jefe del Departamento de Oncología del Hospital Vidal de la ciudad de Corrientes y presidente de la Sociedad de Oncología de Corrientes (SOC).(9)

Capecitabina se administra por vía oral y carece de algunos efectos tóxicos más conocidos de la quimioterapia, como es la caída del cabello. "La experiencia permitirá obtener cada vez mayores éxitos terapéuticos, evitará el sobre tratamiento de pacientes a las que no sería necesario administrarles ciertas terapias", publicó recientemente un medio porteño. Un autor patólogo consultó al profesor doctor Jorge Zimmerman, presidente de la Sociedad de Oncología de Corrientes quien manifestó que la biología molecular ha cambiado la clasificación clásica de los distintos tipos de cánceres de mama. "Hoy se habla de alteraciones moleculares", dijo y agregó que son tres las sustancias que deciden la terapéutica del "triple negativo": los receptores de estrógenos y progesterona y la positividad del Oncogén Her 2 Neu. sobre los tipos y características de la patología, Zimmerman aseguró que se encuentran en cuatro grupos. "El más numeroso es el carcinoma luminal, que se caracteriza por ser hormonodependiente, ya sea del receptor de estrógenos, de progesterona o de ambos", explicó. (9)

El segundo grupo lo conforman los tumores con positividad al her 2. en tercer lugar los triple negativos, que no obtienen positividad ni para el Her 2 ni para los receptores hormonales. Y el cuarto y último grupo formado por luminales tipo B y que constituyen los hormonodependientes con negativos a receptores de progesterona. (9)

Triple negativo

Refiriéndose al tipo de cáncer que se estudia actualmente a través de un ensayo en 13 países de América Latina y España, el Jefe del Departamento de Oncología del Hospital Vidal de la ciudad de Corrientes sostuvo que son los tumores que no expresan her 2, estrógenos y progesterona y que al respecto actualmente no hay nada claro sobre cuál es el mejor tratamiento para ese tipo de tumores. "Afectan aproximadamente un poco menos del 15 por ciento de las mujeres con cáncer y hasta ahora era conocido por su mal pronóstico", indicó el profesional correntino y añadió que se sabe que son muy sensibles a la quimioterapia, y que dejan de responder muy pronto.

Acerca del nombre que recibe, Zimmerman señaló que se debe a los tumores basal-like: "RE (-), RP (-) y HER-2 (-), de ahí proviene su nombre", ilustró. (10)

Quimioterapia

Independientemente del tipo en el que se encuadre el tumor, la quimioterapia, siempre y cuando esté indicada, es la misma. "El estándar actual en cáncer de mama está basado en un taxano y una antraciclina. Cuatro ciclos de taxanos más el clásico AC x 4, justamente sobre la base que son pacientes que no harán tratamiento endócrino y solamente se beneficiarán de la QT intensa", explicó el titular de la SOC.

"La indicación de la quimioterapia se basa más en la clasificación antigua, no la necesitarían tumores de menos de un cm de diámetro y sin afectación ganglionar que se resecan bien quirúrgicamente. Hoy en día el 90 por ciento de los casos siguen necesiándola. Para los tumores triple negativos se investiga si otros citostáticos, como el cisplatino, son mejor opción", finalizó. (11)

A continuación presento una publicación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en su revista Anales de La Facultad de Medicina, publicación del 30 de junio del 2005 por el Dr. Carlos Alberto Gonzalez Muller, del departamento de Anatomia Patologica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Peru en su tema **Características patológicas asociadas al carcinoma de mama HER-2 positivo. (2)**

Resumen

Objetivos: Determinar la prevalencia y las características patológicas asociadas a la sobreexpresión del HER-2 en el cáncer de mama infiltrante primario. **Materiales y Métodos:** Se realizó una evaluación de 274 casos de carcinoma infiltrante de mama primario diagnosticados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo correspondiente a los meses de octubre de 2003 a mayo del 2004, correlacionando las características patológicas con la sobreexpresión 3+ del HER-2. **Resultados:** Se encontró la sobreexpresión 3+ en 64 (23,4%), 2+ en 9 (3,3%) y negativo (1+ ó 0) en 201 (73,4%) casos. El tipo histológico ductal infiltrante no especificado se presentó en 211 (77%) y el lobulillar infiltrante en 27 (9,9%). Los factores que al análisis estadístico aparecieron asociados a la sobreexpresión 3+ fueron: el tipo histológico carcinoma ductal infiltrante no especificado ($p=0,0001$), la enfermedad de Paget de pezón ($p<0,0001$) y la ausencia de expresión tumoral de receptores de estrógenos ($p<0,0001$). Sólo la ausencia de expresión de receptores de estrógenos resultó una característica asociada independientemente ($p<0,0001$). **Conclusiones:** La prevalencia de sobreexpresión 3+ fue de 23,4% y sus características asociadas fueron el tipo histológico ductal infiltrante no especificado, la presencia de enfermedad de Paget de pezón y la ausencia de expresión de receptores de estrógenos. **Palabras clave** Neoplasmas de la mama; enfermedad de Paget mamaria; proteínas de protooncogeno HER-2. (2)

HER-2 positive breast carcinoma associated pathological characteristics

Abstract Objective: To determine the prevalence and associated characteristics of HER-2 overexpression in infiltrative primary breast cancer. **Materials and Methods:** From October through December 2003 and from May through December 2004, 274 cases of infiltrative primary breast carcinoma were studied and pathological characteristics correlation with HER-2 overexpression 3+ was determined at Edgardo Rebagliati Martins National Hospital's Pathological Anatomy Department. **Results:** Three plus HER-2 overexpression was found in 64 (23,4%) cases, 2+ in 9 (3,3%) and negative (1+ or 0) in 201 (73,4%) cases. The non-specified infiltrative ductal histology type was present in 211 (77%) cases, and the infiltrative lobulillar in 27 (9,9%). We determined associated 3+ overexpression in non-specified infiltrative ductal carcinoma ($p=0,0001$), nipple Paget's disease ($p <0,0001$), and when estrogen receptors tumor expression was absent ($p <0,0001$). Only the absence of estrogen receptors expression was an independent associated characteristic ($p <0,0001$). (2)

Conclusions: The prevalence of 3+ overexpression occurred in 23,4% of the cases, and the associated characteristics were the non-specified infiltrative ductal histology type, nipple Paget's disease, and the absence of estrogen receptors expression. Keywords: Breast neoplasms; Paget's disease mammary; protooncogene proteins HER-2. Carlos González-Müller 90 An Fac Med Lima 2005; 66(2)

INTRODUCCIÓN

La amplificación y sobreexpresión del HER-2 en el carcinoma de mama están asociadas a un curso clínico adverso, un menor tiempo de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia total; pero una mejor respuesta al tratamiento con el anticuerpo específico contra el HER-2 o trastuzumab. HER-2 es un acrónimo de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2. Éste activa una tirosina quinasa que modula la respuesta celular de proliferación, y resistencia a la apoptosis y aumento a la angiogénesis. El protooncogén del HER-2 se localiza en el cromosoma 17q21, el cual produce un receptor de membrana de 185 Kd. En la transformación maligna, aumenta el número de copias del gen HER-2 por célula (amplificación), con un aumento de la transcripción de ARNm y un aumento de diez a cien veces del número de receptores HER-2 expresados en la membrana celular por célula (sobreexpresión). El 90% de la sobreexpresión es causada por una amplificación genómica; sin embargo, puede ocurrir una discordancia entre la expresión y amplificación en 3 a 15%. La hibridación *in situ* detectada por fluorescencia (FISH), de sus siglas en inglés *fluorescence in situ hybridization*) es la prueba estándar de referencia para determinar la amplificación del gen HER-2 con una sensibilidad de 96,5% y una especificidad de 100%.

La sobreexpresión de la proteína HER-2 es determinada por inmunohistoquímica. No obstante, existen en el mercado muchos anticuerpos para determinar la sobreexpresión de HER-2, que difieren en su sensibilidad y están sujetos a variación por el procesamiento. La principal ventaja de la inmunohistoquímica sobre el FISH es que es más rápida, más económica y puede ser hecha de rutina en cualquier laboratorio de patología. Sin embargo, su precisión está sujeta a la sensibilidad de la prueba y el método de evaluación utilizado para interpretar los resultados (2).

En el año 2000, mil casos en los Estados Unidos fueron erróneamente calificados como positivos por la variabilidad de interpretación de los resultados de amplificación/sobreexpresión de HER-2.

Al evaluar 94 laboratorios, se encontró una concordancia interobservador de 86% para la sobreexpresión del HER-2 cuando se utilizó la prueba de inmunohistoquímica *HercepTest*. La cantidad de receptores expresados en las células tumorales se refleja en el patrón y la intensidad de marcación en la membrana celular.

Los criterios de *HercepTest*, *Dako Cytomation* considera 0 cuando no se observa marcación o está presente en menos de un 10% de las células tumorales, 1+ cuando se observa una marcación parcial de membrana débil en más de 10% de las células tumorales, 2+ si se observa una marcación completa de membrana débil o moderada en más de 10% de las células tumorales, y 3+ cuando se observa una marcación completa de membrana fuerte en más de 10% de las células tumorales. La sobreexpresión del HER-2 varía entre 20 y 30% de los carcinomas de mama, con un rango de 9 y 39%. La mayor concordancia entre la inmunohistoquímica con el *HercepTest* y el FISH se da en los casos negativo y positivo 3+. Un 15% de los casos positivos 2+ no muestra amplificación genómica (12).

La sobreexpresión del HER-2 está asociada a la premenopausia (45% vs. 39%), el grado histológico 3 (59% vs. 33%), la mitosis (79% vs. 55%), infiltración linfóide (27% vs. 13%), tumores mayores de 2 cm (68% vs. 55%) e inversamente asociada a la expresión de receptores de progesterona (69% vs. 32%). Son factores predictivos de sobreexpresión del HER-2 el grado del tumor, el compromiso ganglionar y el estado de los receptores hormonales estrógenos y progesterona. Sin embargo, algunos estudios muestran resultados contradictorios de la relación de estos factores al compromiso ganglionar. (12)

MATERIALES Y MÉTODOS

Entre los meses de octubre de 2003 y diciembre de 2004, en el Departamento de *Características patológicas asociadas al carcinoma de mama* An Fac Med Lima 2005; 66(2) 91 Anatomía Patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de ESSALUD, se diagnosticó 429 casos de carcinoma infiltrante de mama primario. Sólo se realizó de forma rutinaria la determinación de la sobreexpresión del HER-2 por el *HercepTest* (*Dako Corporation, Glostrup*, Dinamarca), entre los meses de octubre a diciembre de 2003 y mayo a diciembre de 2004; resultando un total de 274 casos. (2)

Se consideró 0 cuando no se observó marcación o estuvo presente en menos de 10% de las células tumorales, 1+ cuando se observó una marcación parcial de membrana débil en más de 10% de las células tumorales, 2+ si se observó una marcación completa de membrana débil o moderada en más de 10% de las células tumorales, y 3+ cuando se observó una marcación completa de membrana fuerte en más de 10% de las células tumorales.

Un caso fue negativo si la marcación fue 0 ó 1+, débilmente positivo si fue 2+ o fuertemente positivo si fue 3+.

El análisis estadístico realizó utilizando programa de ordenador SPSS® versión 10,0. Las características evaluadas fueron descritas en frecuencia y porcentaje si fueron categóricas; o en media, desviación estándar y mediana si fueron numéricas. La sobreexpresión del HER-2 fue considerada variable dependiente, clasificándola en 3+ o negativo, según los criterios de *HercepTest*, *DakoCytomation*, antes descritos (2). Se estudió la relación entre la sobreexpresión del HER-2 con un conjunto de posibles factores asociados expresados en forma categórica, mediante un análisis bivariado para determinar su asociación; se utilizó la prueba de Fisher, si tuvieron dos categorías, o Chi cuadrado, si tuvieron más de dos categorías. El grupo control en cada factor fue la categoría con menor riesgo de sobreexpresión 3+ del HER-2, según lo descrito en la literatura; o aquella con menor prevalencia de sobreexpresión 3+ del HER-2. En el análisis bivariado de las variables numéricas, se determinó inicialmente su distribución normal y homogeneidad de varianza.

Aquellas variables con distribución normal y con varianza homogénea fueron analizadas evaluando la diferencia de medias con la t de student para muestras independientes. Mientras que, aquellas variables numéricas no normales o sin homogeneidad de varianza fueron analizadas evaluando la diferencia de medianas con la prueba U de Mann-Whitney.

Las variables que resultaron asociadas a la sobreexpresión del HER-2 en el análisis bivariado fueron incluidas posteriormente para el análisis multivariado utilizando el modelo de regresión logística, para determinar las variables independientemente asociadas a la sobreexpresión del HER-2. En todos los casos se tomó como significativo un valor de $p \leq 0,05$. (2)

RESULTADOS

La edad promedio de los casos descritos fue 56,8 años (desviación estándar [DE] 13,1 años; mediana 56 años).

En 271 casos se tuvo conocimiento del procedimiento de obtención de espécimen; la mayoría de pacientes fue sometida a mastectomía (47,2%) y tumorectomía (21,4%); otras sólo a biopsia (15,5%) o procedieron de revisión de casos (15,9%). La mama afectada fue la derecha en 125 de 251 (49,8%) casos e izquierda en 126 de 251 (50,2%). (2)

La localización mamaria (126 casos) más afectada fue el cuadrante superoexterno (47,6%), seguido por el superointerno (14,3%), inferoexterno (12,7%), retroareolar (12,7%), inferointerno (9,5%) y otras localizaciones (3,2%). El tamaño tumoral (165 casos) fue 24,7 mm (DE 12,6 mm; mediana 22 mm) y la mayoría consistió en tumores de 20 mm o más (64,8%). Los tipos histológicos más frecuentes fueron el carcinoma ductal infiltrante no especificado (77%) y el lobulillar infiltrante (9,9%). El número de ganglios comprometidos (184 casos) en promedio fue 3,5 (DE 7,4; mediana 0).(2)

La mayoría de casos (104 de 129, 80,6%) no mostró compromiso del pezón; se encontró compromiso periductal en 12 de 129 (9,3%), compromiso del conducto principal en 6 de 129 (4,7%) y *Carlos González-Müller* 92 An Fac Med Lima 2005; 66(2) enfermedad de Paget en 7 de 129 (5,4%). Se evaluó el estadiaje patológico en 170 casos, encontrándose pT1 en 45,9% y pT2 en 50%. La minoría fue pT3 (1,8%) y pT4 (2,4%). El compromiso ganglionar linfático fue evaluado en 184 casos. El estadio pN1 se halló en 30,4%, el pN2 en 6,5% y el pN3 en 12,5%. Hubo sobreexpresión 3+ del HER-2 en 23,4%, 2+ en 3,3%, mientras en los casos negativos se la observó en 73,4%; se halló expresión de receptores de estrógenos en 161 de 274 (58,8%) casos, mientras la de receptor de progesterona en 192 de 273 (70,3%). Con relación a la sobreexpresión 3+ del HER-2 en el carcinoma infiltrante de mama, la edad al momento del diagnóstico fue menor en los pacientes con dicha sobreexpresión 3+ ($55,5 \pm 12,4$ años, mediana 54,5 años; 64 casos) que en los negativos ($57,4 \pm 13,3$ años, mediana 57 años; 201 casos); sin embargo, esta diferencia no fue significativa. El tamaño tumoral promedio fue mayor en los pacientes con sobreexpresión 3+ (40 casos) que en aquellos sin expresión (117 casos): $26,4 \pm 14,5$ mm (mediana 25 mm) versus $23,6 \pm 11,6$ mm (mediana 20 mm). No obstante, esta diferencia tampoco resultó estadísticamente significativa. Tanto la presencia como el número de ganglios linfáticos comprometidos fueron similares para aquellos con sobreexpresión 3+ ($3,3 \pm 6,5$; mediana 0,5; 50 casos) y para aquellos sin expresión ($3,6 \pm 7,8$; mediana 0; 127 casos). (2)

Se encontró asociación con el tipo histológico con el carcinoma ductal infiltrante no especificado ($p=0,0001$), la presencia de enfermedad de Paget ($p<0,0001$) y de forma inversa la expresión de receptores estrogénicos ($p<0,0001$).

No se encontró asociación con los estadios patológicos pT ni pN, como tampoco con la expresión de receptor de progesterona. Al análisis multivariado, sólo la expresión de receptores de estrógenos resultó estar asociada de forma independiente (ver más adelante). Entre las pacientes con carcinoma ductal infiltrante no especificado (211 casos), la edad fue $55,2 \pm 13$ años (mediana 54 años).

El procedimiento de obtención de espécimen fue descrito en 209 casos: 93 casos fueron sometidos a mastectomía (44,5%), 47 casos a tumorectomía (22,5%), 32 sólo tuvieron biopsia (15,3%), mientras 37 casos procedieron de revisión de Tabla 1. Características del carcinoma infiltrante de mama. n %

Tipo histológico (n=274)	n	%
Carcinoma ductal infiltrante, no especificado	211	77
Carcinoma lobulillar infiltrante	27	9,9
Carcinoma medular	7	2,6
Carcinoma papilar infiltrante	7	2,6
Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina	5	1,8
Carcinoma micropapilar infiltrante	5	1,8
Carcinoma metaplásico	4	1,5
Otros	5	1,8

Tamaño tumoral (mm) (n=165) ≥ 20 107 64,8 < 20 58 35,2

Expresión de HER-2 (n=274)

Expresión de HER-2	n	%
3+	64	23,4
2+	9	3,3
1+	27	9,9
0	174	63,5

Expresión de receptores de estrógenos (n=274)

Expresión de receptores de estrógenos	n	%
Positivo	161	58,8
Negativo	113	41,2

Expresión de receptor de progesterona (n=273)

Expresión de receptor de progesterona	n	%
Positivo	192	70,3
Negativo	81	29,7

Características patológicas asociadas al carcinoma de mama An Fac Med Lima 2005; 66(2) 93. Características asociadas a la sobreexpresión de HER-2 del carcinoma infiltrante de mama. Expresión de HER-2 p 3+ Negativo (a 2 colas)

Tipo histológico (n=265)	n	p
Carcinoma ductal infiltrante, no especificado	57	145 0,0001
Carcinoma lobulillar infiltrante	0	27 grupo control
Carcinoma medular	3	4 0,006
Carcinoma papilar infiltrante	0	7 -
Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina	0	5 -
Carcinoma micropapilar infiltrante	2	3 0,02
Carcinoma metaplásico	1	3 ns
Carcinoma apocrino	1	1 ns
Carcinoma tubular	0	1 -
Carcinoma cribiforme infiltrante	0	1 -
Carcinoma mixto	0	1 -

Compromiso de pezón (n=122) 0,001 Enfermedad de Paget 7 0 <0,0001

Compromiso del conducto principal 1 4 ns Compromiso periductal 4 7 ns No comprometido 27 72 grupo control

Expresión de receptores de estrógenos (n=264)

Expresión de receptores de estrógenos	n	%
Positivo	16	138 <0,0001
Negativo	48	63 -

Expresión de receptor de progesterona (n=264)

Expresión de receptor de progesterona	n	%
Positivo	42	144 ns
Negativo	22	56 -

casos (17,7%). (2)

No hubo diferencia en cuanto a la mama afectada de 194 casos: 94 correspondieron a la mama derecha y 100 a la izquierda.

La localización mamaria (94 casos) más afectada fue el cuadrante superoexterno, con 50% de casos, seguido de los cuadrantes inferoexterno y superoexterno, con 12,8% cada uno, el cuadrante inferointerno con 11,7% y la localización retroareolar con 8,5%. Se dispuso de información del tamaño tumoral en 125 casos, que fue $24,7 \pm 13,2$ mm (mediana 22 mm); 64,8% de los tumores fue mayor de 20 mm.

El grado histológico fue evaluado en 181 casos, encontrándose G3 en 41,4%, G2 en 50,3% y G1 en 8,3%.

El compromiso ganglionar linfático, evaluado en 139 casos, se observó en 51,1%, presentando afectación de uno a tres ganglios linfáticos en 30,9% de los casos, de cuatro a nueve en 7,9% y de diez a más ganglios en 12,2%. El número de ganglios linfáticos comprometidos fue $3,4 \pm 6,9$ (mediana 1). Entre 94 casos evaluados hubo compromiso del pezón en 18,1%: la enfermedad de Paget en 5,3%, compromiso del conducto principal en 4,3% y compromiso de la dermis de pezón en 8,5%. En 130 casos incluidos, el estadio patológico pT1 se presentó en 45,4% y el pT2 en 50%, mientras pocos casos fueron pT3 y pT4; 2,3% en cada uno. Como se mencionó antes, la mayoría de casos no tuvo compromiso ganglionar linfático; pero, entre aquellos con ganglios linfáticos positivos, fue más frecuente el compromiso de uno a tres (pN1 en 30,9%). La sobreexpresión 3+ del HER-2 se presentó en 27% de los casos diagnosticados como carcinoma ductal infiltrante especificado. La sobreexpresión 2+ ocurrió en 4,3%. Los casos negativos representaron 68,7%. La expresión de receptores estrogénicos se presentó en 55,9% y la de receptor de progesterona en 72%.

La edad al momento del diagnóstico, evaluada en 202 casos, fue similar en los casos con sobreexpresión 3+ del HER-2, $55,7 \pm 12,6$ años (mediana 55 años; 57 casos), y los negativos: $55,2 \pm 13,1$ años (mediana 54 años; 145 casos).

Carlos González-Müller 94 An Fac Med Lima 2005; 66(2) Se evaluó el tamaño tumoral promedio en 117 casos, siendo mayor en los tumores que sobreexpresaron 3+ ($27,8 \pm 14,5$ mm; mediana 25 mm; 34 casos) que en los negativos ($22,8 \pm 12,2$ mm; mediana 20 mm; 83 casos), pero quedando en el límite de la significancia estadística ($p=0,05$). En 177 casos, los tumores ≥ 20 mm sobreexpresaron HER-2 más frecuentemente que los tumores < 20 mm (Tabla 4). En cuanto al grado histológico (172 casos), tomando como referencia al grado 1, la sobreexpresión 3+ del HER-2 fue más frecuente en el grado histológico 3 ($p=0,009$) y en el grado histológico 2 ($p=0,04$).

No se encontró mayor frecuencia de sobreexpresión 3+ del HER-2 al comparar la presencia del compromiso ganglionar linfático (132 casos); así, entre los tumores con sobreexpresión 3+ del HER-2 (44 casos) hubo $3,3 \pm 6,4$ (mediana 0,5) ganglios linfáticos comprometidos, mientras entre los tumores negativos (88 casos) hubo $3,4 \pm 7,1$ (mediana 1) ganglios linfáticos comprometidos.

En cuanto al compromiso de pezón, los cinco casos con enfermedad de Paget mostraron una fuerte asociación ($p=0,005$). Cuando el compromiso fue del conducto principal o de la dermis, no hubo asociación (Tabla 4). No hubo asociación entre los estadios tumorales (pT) y el compromiso ganglionar linfático (pN). En el presente estudio, la expresión de receptores de estrógenos se asoció inversamente con la sobreexpresión del HER-2 ($p<0,0001$). Sin embargo, no hubo asociación cuando se evaluó la expresión de receptor de progesterona (Tabla 4). Al análisis multivariado, sólo la expresión de receptores de estrógenos fue un factor asociado en forma independiente. (2)

DISCUSIÓN

La edad promedio en la población estudiada fue 56,8 años; en las pacientes que sobreexpresaron 3+, fue 55,5 años, mientras en aquellas sin sobreexpresión fue 57,4 años. Un estudio previo realizado en nuestro medio refiere una edad promedio de 53,9 años, y 48,2 años en las pacientes que tuvieron sobreexpresión de HER-2 (20). Rafael realizó un estudio en el HNERM, encontrando que 11,8% de los casos fue mayor de 40 años (19). En otros estudios nacionales, la edad de presentación fue, Tabla 3.

Características del carcinoma ductal infiltrante, no especificado de mama. n %

Tamaño tumoral (mm)	n	%
≥ 20 mm	107	64,8
< 20 mm	58	35,2

Grado histológico	n	%
1	15	8,3
2	91	50,3
3	75	41,4

Compromiso de pezón	n	%
Enfermedad de Paget	5	5,3
Compromiso del conducto principal	4	4,3
Compromiso periductal	8	8,5
No comprometido	77	81,9

Expresión de HER-2	n	%
3+	57	27
2+	9	4,3
1+	24	11,4
0	121	57,3

Expresión de receptores de estrógenos	n	%
Positivo	118	55,9
Negativo	93	44,1

Expresión de receptor de progesterona	n	%
Positivo	152	72
Negativo	59	28

Características patológicas asociadas al carcinoma de mama
An Fac Med Lima 2005; 66(2) 95 T. Características asociadas a la sobreexpresión de HER-2 del carcinoma ductal infiltrante, no especificado de mama. (2)

Expresión de HER-2 p 3+ Negativo (a 2 colas) Tamaño tumoral (n=177) ≥ 20 mm 27 48
 0,03 < 20 mm 7 35 - Grado histológico (n=172) 0,04 1 0 14 grupo control 2 23 62 0,04 3 24
 49 0,009 Compromiso ganglionar Presente 22 45 ns linfático regional (n=132) Ausente 22 43
 - Compromiso de pezón (n=87) 0,02 Enfermedad de Paget 500,005 Compromiso del
 conducto principal 1 2 ns Compromiso periductal 43 ns, no comprometido 23 49 grupo
 control Expresión de receptores de Positivo 15 96 <0,0001 estrógenos (n=202) (2)
 Negativo 42 49 – Expresión de receptor de Positivo 37 109 ns progesterona (n=202)
 Negativo 20 36 -según Guevara, 50,6 años (21) y según Rozas, 49 años, con un rango de 11
 a 89 años. (2)

Sin embargo, en el presente estudio, cuando se tomó sólo los casos del tipo histológico carcinoma ductal infiltrante no especificado, no hubo variación entre la edad y la sobreexpresión del HER-2. Diversos estudios sitúan la edad de presentación entre los 50 a 60 años. Birner describió un promedio de 51,8 años. En 2003, un estudio multicéntrico australiano que reunió trece laboratorios encontró una edad promedio de 58 años. También, se ha encontrado mayor cantidad de mujeres premenopáusicas que posmenopáusicas que expresan HER-2 (18). Birner encontró entre las mujeres con tumor mamario con sobreexpresión del HER-2 que 49,5% fueron pacientes posmenopáusicas y 45,2% premenopáusicas (16). El tipo histológico más prevalente fue el ductal infiltrante no especificado (77%), seguido del lobulillar infiltrante (9,9%). Rafael describió una proporción de carcinoma ductal infiltrante de 70,8%. mientras Rozas refirió un porcentaje de 74,5% (22). Observación similar fue informada por Bilous, siendo el 81,5% de tipo ductal infiltrante no especificado y 10% de tipo lobulillar infiltrante (23). El tipo histológico, independientemente de la expresión de HER-2, es un factor pronóstico y es más favorable si es tubular, mucinoso o medular (24). En el presente estudio, estos tipos histológicos alcanzaron una frecuencia de 0,4%; 1,8% y 2,6%, respectivamente.

La asociación con la sobreexpresión 3+ del HER-2, en nuestro estudio, resultó alta con el tipo ductal infiltrante no especificado, mientras por el contrario la ausencia de expresión de HER-2 fue significativa en el tipo lobulillar infiltrante. Usualmente, el carcinoma lobulillar infiltrante no muestra amplificación del HER-2, a menos que sea la variante pleomórfica, lo cual concuerda con los presentes resultados. Bilous describió entre los casos con sobreexpresión 3+ del HER-2 que 95,5% presentó carcinoma ductal infiltrante no especificado y sólo 0,8% carcinoma lobulillar infiltrante, observación que está de acuerdo con los hallazgos del presente estudio. *Carlos González-Müller* 96 An Fac Med Lima 2005; 66.

El tamaño tumoral promedio encontrado en el estudio fue 24,7 mm: 26,1 mm en los tumores con sobreexpresión 3+ del HER-2 y 23,6 mm en los tumores negativos. Los tumores mayores de 20 mm representaron 64,8%, mientras los menores de 20 mm 35,2%. (2)

Respecto a estudios similares, Rozas encontró 63% de tumores mayores de 20 mm (22). En los casos de tipo histológico ductal infiltrante no especificado, hubo una diferencia significativa en el tamaño descrito: 27,8 mm en aquellos con sobreexpresión 3+ del HER-2 y 22,8 mm en los negativos. En ese sentido, Bilous describió un tamaño tumoral de 21,7 mm (23). El tamaño tumoral se correlaciona con la presencia y número de los ganglios linfáticos comprometidos (factor pronóstico más utilizado para utilizar terapia adyuvante). La tasa de recurrencia a distancia es superior de 20% en tumores mayores de 20 mm (14). Swede encontró asociación entre el tamaño tumoral y la sobreexpresión del HER- 2; cuando hubo sobreexpresión, el tamaño fue 38 mm y cuando ésta estuvo ausente, 26 mm. Los tumores de un tamaño menor de 20 mm HER-2 positivos tuvieron catorce veces mayor riesgo de recurrencia que los negativos; por otro lado, no hubo mayor riesgo de recurrencia entre los tumores mayores de 20 mm (15). Aziz refirió asociación entre el tamaño tumoral y la sobreexpresión del HER-2 y, a diferencia del Tabla 5. Procedimientos multivariados para el estudio de factores independientemente asociados a la sobreexpresión HER-2.

Factores asociados en el carcinoma infiltrante de mama Tipo histológico Carcinoma ductal infiltrante 12 592,41 0,83

Carcinoma lobulillar infiltrante grupo control Carcinoma papilar infiltrante 1,03 1 Carcinoma cinoso y otros tumores abundantes en mucina 2,52 1 Carcinoma mixto 2,52 1 Carcinoma medular 14 126,11 0,82 Carcinoma tubular 0,93 1 Carcinoma apocrino 11 465,11 0,83 Carcinoma micropapilar infiltrante 1,1 x 108 0,86 Carcinoma metaplásico 0,43 0,99 Carcinoma cribiforme infiltrante 2,52 1 Compromiso de pezón Presencia de enfermedad de Paget 33 015,82 0,86 Infiltración de los conductos principales 1,36 0,82 Infiltración periductal 2,72 0,26 Expresión de receptores de estrógenos 0,17 <0,0001 **Factores asociados en el carcinoma ductal infiltrante, no especificado de mama** Tamaño tumoral \geq 20 mm 2,62 0,3 Compromiso de pezón Presencia de enfermedad de Paget 3 580,28 0,85 Infiltración de los conductos principales 1,31 0,84 Infiltración periductal 1,91 0,49 Grado histológico 1 grupo control 2 2 564,71 0,85 3 1 743,68 0,86 (16)

La Expresión de receptores de estrógenos 0,23 0,03 *Análisis de regresión logística, Exp (β)* es estimación de OR *Características patológicas asociadas al carcinoma de mama* An Fac Med Lima 2005; 66(2) 97 presente estudio, hubo una mayor frecuencia de tumores menores de 20 mm (53,8%) (4). Ménard encontró que 68% de los tumores HER-2 positivos fue mayor de 20 mm, mientras 55% de los tumores HER-2 negativos fue mayor de 20 mm (18).

Los tumores con grado histológico 3 tienen un riesgo 4,4 veces mayor de recurrencia que aquellos con grado 1. (17) En ese sentido, el grado histológico puede ser utilizado como factor decisivo para instaurar terapia adyuvante frente a un tumor de tamaño límite y ausencia de compromiso ganglionar (19). En el presente estudio, se encontró asociación entre la sobreexpresión del HER-2 con los grados 2 y 3, pero no resultaron ser variables independientemente asociadas. De forma similar, el estudio australiano encontró asociación con la sobreexpresión del HER-2 en el análisis univariado, pero no en el multivariado (23). Birner describió resultados similares al presente estudio: grado 1 en 6,6%, grado 2 en 58,1% y grado 3 en 35,3%; también encontró asociación significativa entre la sobreexpresión 3+ del HER-2 y el grado histológico 3. En el análisis multivariado, sólo el grado histológico influenció la sobrevida libre de enfermedad (16). Hay una leve diferencia con lo descrito por Rozas, quien encuentra el grado 1 en 27,6%, el 2 en 41,4% y el 3 en 31% (20). Aziz encontró al grado histológico, junto con el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar linfático, como factores asociados a la sobreexpresión del HER- 2 (21).

Existe una relación directa entre el número de ganglios linfáticos comprometidos y el riesgo de recurrencia a distancia. La sobrevida a cinco años en casos sin compromiso ganglionar es de 82,8%, mientras si tienen de 1 a 3, de 4 a 12 ó de 13 a más ganglios linfáticos, es de 73%, 45,7% y 28,4%, respectivamente (24). En el presente estudio, 49,5% tuvo compromiso ganglionar linfático y no se encontró asociación con la sobreexpresión del HER-2. Schmidt encontró sobreexpresión 3+ del HER-2 en 20% en casos con ganglios linfáticos negativos (2). La enfermedad de Paget consiste de una infiltración de células epiteliales malignas balonadas, grandes y claras en la epidermis del pezón y la areola, la cual causa una erupción eczematoide. Se presenta en 2% de todos los carcinomas de mama (25) y es considerada como un signo de enfermedad local avanzada en pacientes con cáncer de mama. Comúnmente, hay amplificación del HER-2 en más de 80% de los casos con enfermedad de Paget (25).

En el presente estudio, se encontró una frecuencia de 5,4%, siendo la sobreexpresión del HER-2 del 100%. Kothari describió una sobreexpresión del HER-2 en 83%, la cual se asoció a una peor sobrevida. (26)

Sin embargo, al separar a los pacientes con enfermedad de Paget con presencia o ausencia de expresión del HER-2, no hubo diferencias en las tasas de sobrevida total (28). La determinación de factores pronósticos resulta últimamente de importancia. Rafael describió el tamaño tumoral, el estadio clínico, el número de ganglios linfáticos comprometidos y el grado histológico como factores negativos a la sobrevida a diez años (29). La sobreexpresión del HER-2 está asociada con un aumento de la agresividad, tasa de recurrencia, mortalidad en pacientes con ganglios linfáticos comprometidos (29). En los últimos años, su determinación ha adquirido importancia para el pronóstico y el tratamiento de esta enfermedad. En ese sentido, el trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado capaz de localizar el HER-2 expresado en la superficie celular e inducir la muerte celular (30). La amplificación, sobreexpresión o ambas se encuentra en 20 a 30%. En el presente estudio, se encontró sobreexpresión 3+ del HER-2 en 23,4% y 2+ en 3,3%. Estos resultados son distintos de los encontrados en el estudio australiano, en el que la sobreexpresión 3+ fue de 12% y la expresión 2+ 13%. (32) Birner describió una sobreexpresión 3+ en 8,9% (16). Por su parte, Aziz describió una frecuencia de sobreexpresión de HER-2 en 39,4% (4). En estudios anteriores realizados en el Perú, se encontró 11,4% de sobreexpresión *Carlos González-Müller* 98 An Fac Med Lima 2005; 66(2) de HER-2 (20). Sin embargo, los resultados del presente estudio difieren significativamente de lo descrito por Córdova, quien encuentra una sobreexpresión de 54,4% (29). En el presente estudio, tanto al evaluar la expresión de los receptores estrogénicos en la población total de estudio como en los casos del tipo histológico carcinoma ductal infiltrante no especificado, hubo una asociación negativa con la sobreexpresión 3+. Este último resultó ser el único factor asociado de forma independiente. Por su parte, Córdova no encontró asociación con la expresión de receptores de estrógenos ni de progesterona (29). Se sabe que los tumores con expresión de receptores de estrógenos están asociados a una mejor sobrevida libre de enfermedad (74% vs. 66%) y mejor sobrevida total (92% vs. 82%).

En tal sentido, Birner encontró una disminución significativa en la densidad de receptores estrogénicos al comparar los casos con sobreexpresión 3+ ($55,8 \pm 96,7$ fm/l), con 2+ ($117,3 \pm 138,7$ fm/l) y los casos negativos ($85,2 \pm 112,8$ fm/l) evaluados con el *HercepTest* (30).

Un estudio, reciente comunicó una positividad menos frecuente para el receptor de progesterona en los casos con sobreexpresión del HER-2 (4,18,20), esta observación no fue estadísticamente significativa.(32)

Este estudio pretende tener conocimiento de la incidencia de Carcinoma Mamario en el Hospital Roosevelt así como, saber el diagnóstico histopatológico mediante técnicas de Inmunohistoquímica para determinar el grado de lesión que ha abarcado la patología a estudio y definir el tratamiento adecuado por los clínicos ya sea de conservación, medicamentoso, químico y físico así como Quirúrgico en estadios avanzados.

En el caso del cáncer de mama HER2+, las células cancerosas tienen una cantidad anormalmente alta de genes HER2 por célula. Cuando esto sucede, aparece demasiada proteína HER2 en la superficie de las células cancerosas. A este fenómeno se le llama sobreexpresión de la proteína HER2. Se estima que el exceso de proteína HER2 hace que las células cancerosas crezcan y se dividan más rápidamente. Es por esto que el cáncer de mama HER2+ generalmente es más agresivo que el cáncer de mama que no es HER2+.

La presencia elevada de la proteína o de los genes, indica un peor pronóstico del cáncer pues tienden a crecer y a propagarse más rápidamente. Este oncogén se da en el 20%-25% de todos los casos. (34)

Se compararan resultados entre HER2/neu con Receptores de Estrógenos y Progesterona, los cuales pueden ser positivos para solo HER2 y negativos para Receptores de Estrógenos y Progesterona, o ser positivo para uno de los Receptores de Estrógeno o Progesterona e inclusive ser negativo para ambos o sea "Triple Negativo" de ahí la confusión por algunos autores para un eficaz tratamiento. (35)

Según la literatura mexicana en una de sus Revistas Biomédicas Latinoamericanas y mediante investigaciones presentadas en Asco Meetingel triple negativo se da por mutación de un gen llamado BRCA1. (35)

El 90% de las mutaciones del gen *BRCA1* aparecen en pacientes Triple Negativas (ER, PR y HER2 negativos) se realizó un estudio en 200 mujeres. La edad media fue de 49 años (rango 26-79). La mayoría de los tumores fueron de alto grado (89%).

El 50% tenían ganglios positivos. 44% tenían uno o más familiares afectados de cáncer de mama y 12% tenían al menos un familiar con cáncer de ovario.

Se pretende estudiar la pieza quirúrgica como resultado de una mastectomía así como ganglios axilares, como subclaviculares y/u otros que den signos o síntomas a una alteración mamaria. (35)

Se incluirán todas las piezas anatómicas que ingresen al servicio e incluso biopias de ganglios. Se realizara una comparación de HER2 con Receptores de Estrógenos y Progesterona desde que inicio a funcionar el laboratorio de Inmunohistoquímica (2003) para obtener resultados positivos para estos receptores y conocer cuantos fueron negativos, (triple negativo). (35)

Estas alteraciones según otros autores afectan aproximadamente un poco menos del 15 por ciento de las mujeres con cáncer y hasta ahora es conocido por su mal pronóstico", se sabe que son muy sensibles a la quimioterapia, y que dejan de responder muy pronto. (35)

Se hizo un estudio con 271 casos, se tuvo conocimiento del procedimiento de obtención de espécimen; la mayoría de pacientes fue sometida la mastectomía (47,2%) y tumorectomía (21,4%); otras sólo a biopsia (15,5%) o procedieron de revisión de casos (15,9%). La mama afectada fue la derecha en 125 de 251 (49,8%) casos e izquierda en 126 de 251 (50,2%). La localización mamaria (126 casos) más afectada fue el cuadrante superoexterno (47,6%), seguido por el superointerno (14,3%), inferoexterno (12,7%), retroareolar (12,7%), inferointerno (9,5%) y otras localizaciones (3,2%). El tamaño tumoral (165 casos) fue 24,7 mm (DE 12,6 mm; mediana 22 mm) y la mayoría consistió en tumores de 20 mm o más (64,8%). La sobreexpresión de HER2 ha demostrado por otro lado, su utilidad como factor pronostico en enfermas con cáncer de mama avanzado, ya que existe una probabilidad mayor de recaída, de acuerdo a los trabajos presentados en el Congreso Americano de Oncología del 2000 por el Dr. Gaci y Cols. Estas observaciones otorgan información adicional a los médicos responsables de programar los tratamientos de quimioterapia, ya que podrán dirigir un tratamiento más intensivo en estos caos. El Dr. Peter M. Ravdin de la Universidad de Texas, establece que es conveniente que todas las pacientes recién diagnosticadas con Cáncer de Mama podrán ser sujetas a la prueba de HER2 y que probablemente en el pasado uno de los problemas que existía, era el de no contar con pruebas estandarizadas y actualmente se encuentran en HercepTest y el FISH, que vienen a facilitar la evaluación en forma rutinaria para las pacientes afectadas de esta enfermedad. (36)

CÁNCER EN GUATEMALA

Los casos de cáncer registran un incremento en Guatemala, sobre todo dentro de la población femenina, según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

De acuerdo con la OMS, en el último año se reportaron cerca de seis mil nuevos pacientes, de los cuales 57 por ciento son mujeres y el resto hombres y niños, aunque el padecimiento afecta a todos los estratos de la sociedad, quienes tienen menos recursos representan la mayor tasa de mortalidad, indica el Instituto de Cancerología (INCAN).

Eduardo Gharzouzi, oncólogo del INCAN, asegura que cerca del 47 por ciento abandonan la terapia por falta de recursos para hacerse exámenes de rutina, como sangre, heces y radiografías.

El costo mínimo de la quimioterapia es de tres mil quetzales (unos 384 dólares), igual precio de la radioterapia con equipos antiguos, mientras que un tratamiento menos agresivo puede llegar hasta los 22 mil quetzales (casi tres mil dólares).

Agregó el especialista que el INCAN recibe un millón y medio de dólares al año para su trabajo, pero con eso apenas alcanzan a cubrir el 20 por ciento de las necesidades

Según la OMS el cáncer de cérvix, mama, estómago, ovarios y colorrectal son los más comunes entre las féminas guatemaltecas, mientras que el de próstata, pulmón y estómago afectan con más frecuencia a los hombres.

III OBJETIVOS

3.1 GENERAL

- 3.1.1 Comparar la expresión de HER2/neu con Receptores de Estrógenos y Progesterona en Carcinoma Mamario en la sección de Inmunohistoquímica del Departamento de Patología, Hospital Roosevelt.

3.2 ESPECIFICO

- 3.2.1 Determinar la frecuencia y positividad de Receptores Estrógenos, Progesterona y Her2/neu, en biopsias de pacientes con cáncer de mama en el laboratorio clínico de inmunohistoquímica del hospital Roosevelt en el año 2010
- 3.2.2 Correlacionar la positividad y diferencia de Receptores Estrógeno y Progesterona con Her2/neu de los últimos 5 años
- 3.2.3 Establecer relación entre Receptores hormonales y Her2 con secuencias de daño histológico.

IV MATERIAL Y METODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo de la relación entre la expresión Her2/neu con Receptores Estrógeno y Progesterona en Adenocarcinoma Mamario durante los últimos 5 años (Retrospectivo y Prospectivo 2006 – 2010) en el Laboratorio de Inmunohistoquímica del área de Patología del Hospital Roosevelt durante el Periodo de Enero a Octubre del 2010.

4.2 POBLACION

Tota pieza quirúrgica mamaria que se envié para estudio al Laboratorio de Inmunohistoquímica del Departamento de Patología del Hospital Roosevelt, periodo de Enero a Octubre del 2010.

4.3 SUJETO DE ESTUDIO

Pieza quirúrgica mamaria que presente positividad ante el Gen Her2/neu, Estrógenos y Progesterona para Adenocarcinoma mamario.

4.4 CALCULO DE MUESTRA

Se tomaran la totalidad de piezas quirúrgicas mamarias durante el periodo de estudio y que cumplan los criterios de inclusión.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSION

- ✓ Piezas Quirúrgicas mamarias de pacientes adultas
- ✓ Quirúrgicas positivas a Her2/neu, Estrógenos y Progesterona
- ✓ Mujeres mayores o iguales a 15 años de edad
- ✓ Con o sin enfermedad crónica de base
- ✓ Mujeres positivas a Adenocarcinoma mamario

4.6 CRITERIOS DE EXCLUSION

- ✓ Quirúrgicas que no dieron positividad a la proteína Her2/neu, Estrógenos y Progesterona.
- ✓ Quirúrgicas que dieron positividad a otro tipo de proteína.
- ✓ Muestras inadecuadas durante su preparación al dejarle burbujas de aire entre porta y cubre objetos
- ✓ Mala técnica de corte de la quirúrgica mamaria.
- ✓ Histológicas de Mama con mala tinción que no reúne los requisitos para su diagnóstico.

4.7 CUADRO DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medida
Edad	Cada uno de los periodos en que se considera dividida la vida humana	Edad de la paciente en el momento de participar en el estudio	Cuantitativa	Numérica	Años
Expresión Her2/neu con Receptores Hormonales	Factores importantes de pronóstico independientes de Cáncer de mama. Son pruebas estandarizadas de Inmunohistoquímica basadas en un anticuerpo policlonal	Positividad del anticuerpo a través de Receptores Hormonales y Her2/neu	Cuantitativa	Numérica	Si/No
Adenocarcinoma de mama	El Cáncer de mama; es la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células	Con tinción de Hematoxilina-eosina, se hará el	Cualitativa	Nominal	Si/No

	<p>con genes mutados, los cuales actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular pertenecientes a distintos tejidos de una glándula mamaria</p>	<p>diagnostico primario, observando deformidad de las glándulas, pleomorfismo celular, figuras de mitosis, atipia nuclear, y los diferentes patrones epiteliales y del estroma que diagnostica n una variante</p>			
--	---	---	--	--	--

4.8 PROCESO Y DESCRIPCION DE SELECCIÓN DE MUESTRAS

Las muestras serán de tejidos de pacientes de cáncer de mama, vivas o aunque no con enfermedad activa, ya sea del tumor primario o del tejido metastático (i.e. Tejidos conservados), fijadas con formaldehído e incluidas en bloques de parafina. Estas se cortaran en secciones de 3-5 μ m. de espesor para obtener tinción y visión óptimas.

4.9 PREPARACION DE MUESTRAS

Las muestras de biopsias deben de ser manejadas para preservar el tejido para tinción IHQ (Inmunohistoquímica). Se deben de usar métodos estándar de procesamiento de tejidos para todas las muestras

Secciones incluidas en Parafina

Los tejidos conservados en formalina amortiguada neutra o Bouin para procesamiento de rutina e incluidas en parafina, son apropiadas para usarse. Por ejemplo, las muestras de biopsia deben de estar bloqueadas dentro de un espesor de 3 o 4mm y fijadas dentro de 18-24 horas en formalina amortiguada neutra.

Subsecuentemente, los tejidos se deshidratan en una serie de alcoholes y xileno, seguidos por infiltración mediante parafina derretida mantenida a no más de 60 grados centígrados. Los tejidos con expresión de proteína HER2 fijados e incrustados apropiadamente, se conservaran indefinidamente antes del seccionamiento y montaje en portaobjetos si se almacenan en un lugar fresco (15-25 C)

Los portaobjetos requeridos para la evaluación de proteína HER2 y presencia de tumor se deben preparar al mismo tiempo. Se recomienda un mínimo de 5 portaobjetos, 1 portaobjetos para presencia de tumor, 2 portaobjetos para evaluación de proteína HER2 y 2 portaobjetos de respaldo. Para conservar la antigenicidad, las secciones de tejidos montadas en portaobjetos (SuperFrost Plus, portaobjetos recubiertos con poli-L-lisina o silanizados), deben someterse a tinción dentro de las 4 a 6 semanas posteriores al seccionamiento cuando se mantienen a temperatura ambiente (20-25 grados centígrados).

Para un óptimo rendimiento del ensayo se usa un método específico de rescate antigénico, hirviendo en buffer de citrato 10mmol/l. La solución de rescate antigénico se suministra en el Kit de Hercep Test. Este procedimiento implica calentamiento de secciones de tejidos montadas en portaobjetos que se sumergen en buffer de citrato 10mmol/l en un baño María calibrado con capacidad para mantener la temperatura requerida 95-99 grados C.

4.10 PASOS PARA LA INMUNOHISTOQUIMICA

- Cortar
- Desparafinar
- Deshidratar Xilol mas Agua destilada
- Citrato de Buffer. Se mete a Baño María por 1 hora cuando son mamas.
- Se enfría en un recipiente con agua hasta que se encuentra a temperatura ambiente (20 min).
- Se lava en Buffer Citrito en agua destilada. 10 sumergidas luego se deja en un pocillo por 5 minutos.
- Se deja por 15 minutos en bloque fondo. 388 ml de Peróxido de hidrogeno. 388 ml de metanol (se coloca en recipiente de batería y se deja por 15 min).
- Lavar en agua en 2 recipientes.
- Colocar proteína bloqueadora en caso se use leche en los Koplín por 5 minutos.
- Se lava otra vez en agua destilada
- 2 Recipientes

- PBS – pasar en esta solución cada uno de los recipientes por 5 minutos.
- Se le administran los anticuerpos primarios (específicos) para cada tejido por 1 hora.
- Se lavara en 2 cambios PBS por 5 minutos cada uno.
- Incubar el anticuerpo secundario por 30 minutos “Link” Kit peroxidasa (frasco amarillo) y agitar.
- Lavar en 2 cambios de PBS por 5 minutos.
- Incubar complejo Streptovidina/peroxidasa por 30 minutos en cámara de humedad y agitar orbita.
- PBS por 5 minutos en cada recipiente.
- Se aplica Cromógeno durante 15 minutos.
- Se vuelven a lavar por 2 veces en agua destilada. 10 sumergidas con soluciones una con DaB (café) es permanente y deshidrata y AEC (rojo) es un montaje acuoso sin alcohol ni xilol.
- Se aplica Hematoxilina de Harris 1-2 min.
- Permanente Deshidratar

Etanol 70% 10 pasadas

Etanol 80% 10 pasadas

Etanol 96% 10 Pasadas

Xilol 1 10 pasadas

Xilol 2 10 pasadas

Seguidamente montar con entellan

Silano: (Aminopropylethoxisilane) para 500 laminas

Silano 10 ml + 490 ml de acetona. Se sumergen las laminillas por 2 minutos en la solución. Luego se lavan en 2 cambios de agua destilada (2 minutos en cada recipiente) Se seca por 12 horas a Temperatura ambiente, se aconseja mantener las laminillas en un lugar fresco, seco y obscuro.

El último paso es pasar la bandeja al patólogo para su respectivo diagnostico e impresión de resultados.

4.11 DESCRIPCION DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizará boleta de recolección de datos, que incluye: edad, sexo, nombre de la paciente, Hospital, Nombre del patólogo, técnico, identificación de la muestra, tipo de muestra, historia de la muestra, fecha y diagnóstico. (Ver anexo #1)

4.12 PROCESO DE RECOLECCION DE DATOS PARA LA CORRELACION DE LOS 5 ULTIMOS CINCO AÑOS

El proceso de recolección de datos para la correlación de estudios histopatológicos positivos por inmunohistoquímica para Receptores Estrógeno y Progesterona más la Proteína Her2 de los últimos 5 años fue a través de archivos en hojas de papel desde el año 2006 hasta el 2009 en la secretaria del Departamento, por lo que se realizó el conteo.

4.13 ASPECTOS ETICOS

Al tener los resultados de la quirúrgica de mama, independientemente cual sea el diagnóstico o pronóstico, si la paciente aún vive se reservara el criterio patológico, quedando a cargo del clínico o cirujano en dar el respectivo diagnóstico.

En algunos casos se tendrá que revisar el expediente y correlacionar con la historia de la paciente mediante algunas preguntas orales (si la paciente está ingresada) que no satisfacen la información plasmada en dicho expediente. Al tener contacto con la paciente viva se le explicara del porque la visita y de los estudios que se les estará realizando a la biopsia mamaria sin otro detalle que venga a perjudicar su estado psicológico.

4.14 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Con base al instrumento de recolección de datos y con la totalidad de las mismas, se ingresara la información obtenida al programa Excel en donde se realizaran medidas de tendencia central y en graficas de columna en tres dimensiones y con tablas de 2 X 2 se tabularan y se darán a conocer los resultados obtenidos, para poder de esta manera obtener las conclusiones y recomendaciones del estudio.

V RESULTADOS

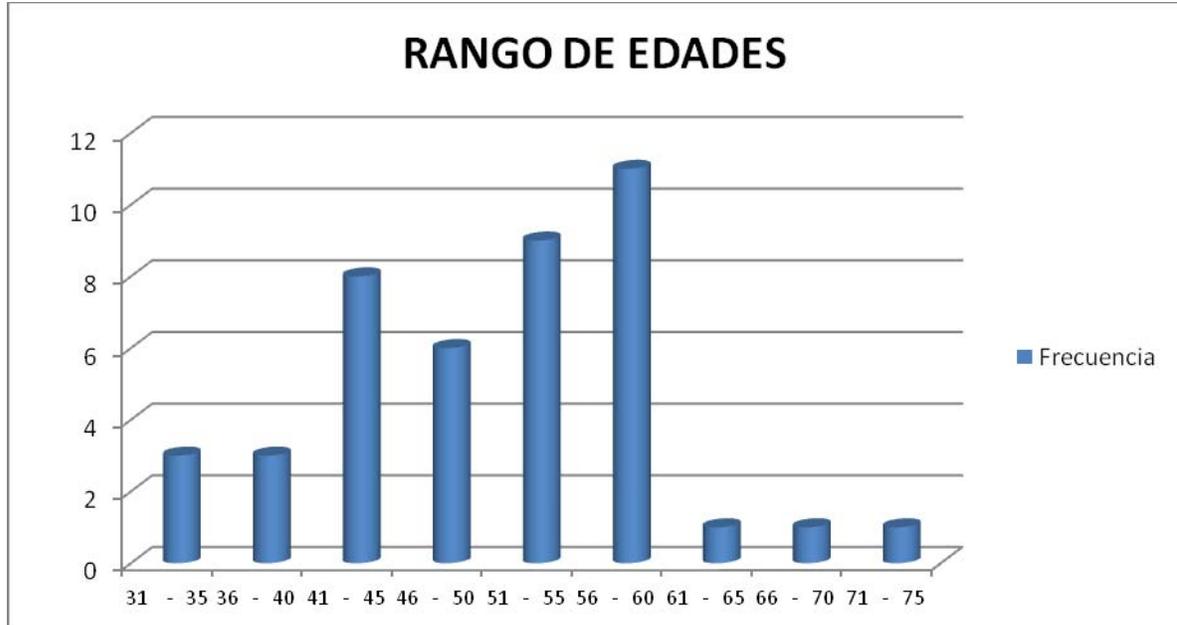
TABLA DE RANGO DE EDADES

Tabla No.1

Valores	Frecuencia
31 - 35	3
36 - 40	3
41 - 45	8
46 - 50	6
51 - 55	9
56 - 60	11
61 - 65	1
66 - 70	1
71 - 75	1

Fuente: Distribución de valores de rango de edades con su respectiva frecuencia desmostrando que el rango de edades más vulnerable a padecer Adenocarcinoma mama en su variedad ductal esta entre 56 a 60 años.

Grafico No. 1



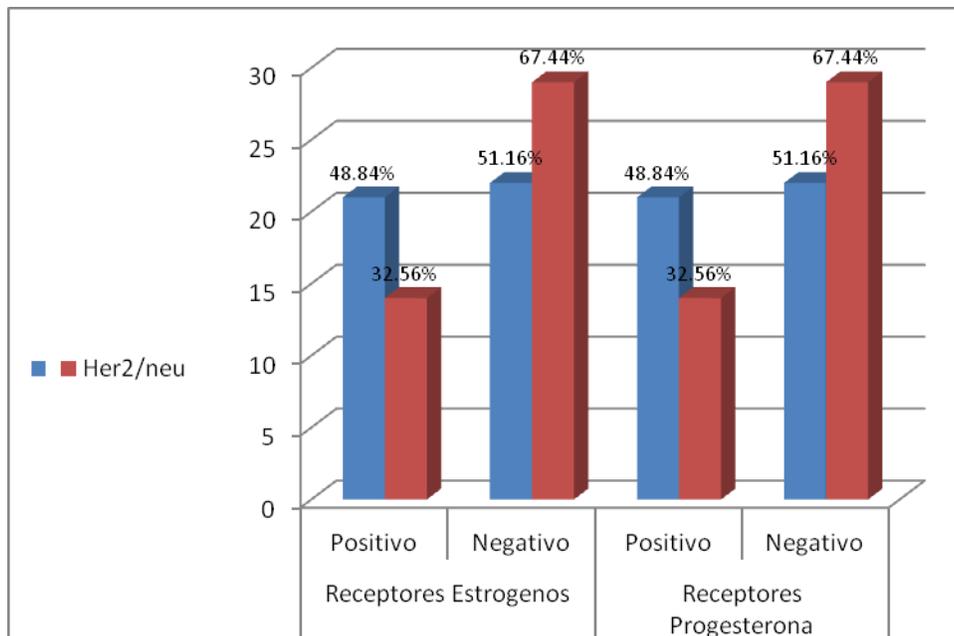
Fuente: Grafico que representa los valores por rango de edades y su respectiva frecuencia

Tabla No.2

Marcadores	Positivo	Negativo	Total
RE	21	22	43
RP	21	22	43
Her2	14	29	43

Fuente: En esta tabla se correlaciona la positividad y negatividad de la Proteína Her2 con Receptores Estrógenos y Progesterona, de 43 casos que se dieron; Positivos fueron 21 que representan el 48.84% para Receptores Hormonales y 14 que representan el 32.56% para Her2 y Negativos 22 que representan el 51.16% para Receptores Hormonales y 29 que representan el 67.44% para Her2

Grafico No. 2



Fuente: Grafico que visualiza los porcentajes de la tabla No. 1 que representan los resultados durante el año 2010.

Tabla No. 3

HER2 +	RE + RP	RE _ RP
1		1
2		1
3		1
4		1
5		1
6		1
7		1
8		1
9		1
10	1	
11		1
12		1
13		1
14		1
TOTAL	1	13

Fuente: La relación de Her2 positivo que representa el 100% de 14 casos con RE y RP positivo es 7% de 1 caso y RE y RP negativo es 93% de 13 casos

Tabla No. 4

HER2 -	RE + RP	RE _ RP
1		1
2	1	
3		1
4		1
5	1	
6	1	
7	1	
8		1
9	1	
10		1
11		1
12	1	
13		1
14	1	
15		1
16		1
17	1	
18	1	
19	1	
20		1
21	1	

22	1	
23	1	
24	1	
25	1	
26	1	
27	1	
28	1	
29	1	
TOTAL	19	10

Fuente; La relación de Her2 negativo que representa el 100% de 29 casos con RE y RP positivo es 65.5% de 19 casos y RE y RP negativo es 34.5% de 10 casos.

Tabla No. 5

Proteína/Año	2006		2007		2008		2009		2010	
Receptores de Estrógeno y Progesterona	11	17	12	15	6	6	12	15	21	21
Her2	16		6		1		7		14	
Total	33		29		23		30		43	

Fuente: Correlación de los resultados de los Receptores Hormonales con la Proteína Her2 para los casos positivos únicamente, de los años anteriores.

Tabla No.6

Año	Marcadores	Receptores Estrógenos	Receptores Progesterona	Her2/neu
2006		33.33%	51.51%	48.48%
2007		41.37%	51.72%	20.68%
2008		26.09%	26.09%	4.35%
2009		40%	50%	23.33%

Fuente: Porcentajes de la tabla anterior de la positividad de Receptores Hormonales y la Proteína Her2.

VI DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Del estudio prospectivo como mencione anteriormente en la grafica se recibieron 43 casos 21 fueron positivos para Receptores Hormonales y 14 para Her2, determinándose que dentro las variables el Carcinoma Ductal Infiltrante predomina con un porcentaje 16.28% para los Receptores Hormonales y un 6.98% para la Proteína Her2. El Rango de edad más vulnerable a padecer Adenocarcinoma mama en su variedad Ductal esta entre 56 a 60 años.

A mayor grado histológico de afectación, mayor será la positividad de expresión para la proteína Her2/neu, muy contrario a lo que pasa con los Receptores hormonales. A mayor expresión de positividad para receptores menor será la afectación histológica.

Del estudio Retrospectivo, desde el año 2006 al 2009 hubieron variaciones entre la positividad de ambos receptores.

La Sobreexpresión de Her2 ha demostrado por otro lado, su utilidad como factor pronostico en enfermas con cáncer de mama avanzado; ya que existe una probabilidad mayor de recaída.

De acuerdo a los trabajos presentados en el Congreso Americano de Oncología del 2000. por el Dr. Gaci y Cools. Estas observaciones otorgan información adicional a los médicos responsables de programar sus tratamientos respectivos.

El objetivo fue analizar el comportamiento y recurrencia en nuestro centro de sobre vida frente al Carcinoma Ductal infiltrante en etapas tempranas con fenotipo triple negativo y comparación con otros inmunofenotipos, estado de Receptores Hormonales y la expresión de la Proteina Her2 a través de estudios de Inmunohistoquímica.

Se determinaron los receptores hormonales para estrógeno, progesterona y Her 2 neu por Inmunohistoquímica. De 43 casos estudiados de pacientes con cáncer de mama, la media de edad fue de 52 años. La relación de Her2 positivo que representa el 100% de 14 casos con RE y RP positivo es 7% que representa 1 caso y RE y RP negativo es 93% de 13 casos y La relación con Her2 negativo que representa el 100% de 29 casos con RE y RP positivo es 65.5% de 19 casos y RE y RP negativo es 34.5% de 10 casos.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Se determinó que la frecuencia y positividad de Receptores Estrógenos y Progesterona y Her2/neu de 43 muestras fueron 21 casos para Receptores Hormonales que representan el 48.84% y 14 para la Proteína Her2/neu que representan 32.56% .
- 6.1.2 La correlación de positividad y diferencia en ambos Receptores con Her2/neu durante los últimos 5 años fue la media para Estrógenos y Progesterona de 12 casos (40%) y Her2/neu de 7 casos.
- 6.1.3 La relación entre Receptores Estrógeno y Progesterona con Her2/neu a triple Negativo (daño histológico severo para Carcinoma Ductal Infiltrante de Mama) es de 10 casos que representan 34.5% de 43 estudiados.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Que las Autoridades pongan énfasis en el Laboratorio de Inmunohistoquímica del Departamento de Laboratorios Clínicos y Patología del Hospital Roosevelt a lo importante que es en trabajo técnico como médico y los diagnósticos que se dan a través de las tinciones de Inmunohistoquímica dado por patólogos a fin de proveer los suministros necesarios como reactivos e implementar nuevos equipos así como nuevas pruebas estandarizadas como FISH e inmunofluorescencia e incluso mejorar su infraestructura.
- 6.2.2 Capacitar al personal técnico, para obtener los mejores bloques y cortes de tejidos y sus respectivas tinciones siendo de vital importancia para la obtención de resultados satisfactorios y sin complicaciones para el patólogo. Además implementar más personal de alta eficiencia y extensión de áreas de trabajo.
- 6.2.3 Realizar un protocolo desde la entrega de las muestras debidamente fijadas a formol con su respectiva tarjeta que incluya el resumen de historia y los datos completos de la paciente en secretaría hasta la entrega del informe en dicha área. El cual incluirá Recepción de muestras, Corte macroscópico, Inclusión, Corte, tinción y diagnóstico.

- 6.2.4 Establecer un programa computarizado que fortalezca la comunicación e interés de los diagnósticos de las muestras patológicas desde el departamento de patología hacia los servicios.

VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; American Cancer Society. Facts and Figures, 2000 [pamphlet]. 2000.
2. Carlos González-Müller 98 An Fac Med Lima 2005; 66
3. Ross JS, Fletcher JA. Her2/neu (c-erbB-2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 1999;112(suppl 1):S53-S67.
4. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer.* 1957;11:359-377.
5. Schechter AL, Hung MC, Vaidyanathan L, et al. The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Science.* 1985;229:976-978.
6. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. Her-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1989;7:1120-1128.
7. Ratcliffe N, Wells W, Wheeler K, Memoli V. The combination of in situ hybridization and immunohistochemical analysis: an evaluation of Her2/neu expression in paraffin-embedded breast carcinomas and adjacent normal-appearing breast epithelium. *Mod Pathol* 1997;10:1247-52.
8. Mommers EC, van Diest PJ, Leonhart AM, Meijer CJ, Baak JP. Expression of proliferation and apoptosis-related proteins in usual ductal hyperplasia of the breast. *Hum Pathol* 1998;29:
9. Stark A, Hulka BS, Joens S, Novotny D, Thor AD, Wold LE, et al. HER-2/neu amplification in benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:267-74.

10. Tabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, et al.: Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 (2): 373-80, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
11. Mesley HD, Kadar N, Barrett RJ, et al.: Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 167 (5): 1225-30, 1992. [\[PUBMED Abstract\]](#)
12. Abeler V, Kolstad P, et al.: Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 56 (4): 419-27, 1980. [\[PUBMED Abstract\]](#)
13. BN, Kurman RJ, et al.: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 40 (1): 55-65, 1991. [\[PUBMED Abstract\]](#)
14. Caglar H, Driscoll DL, et al.: Pelvic radiation in stage I endometrial adenocarcinoma with high-risk attributes. *Gynecol Oncol* 37 (1): 51-4, 1990. [\[PUBMED Abstract\]](#)
15. CL, van Putten WL, Koper PC, et al.: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.* *Lancet* 355 (9213): 1404-11, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
16. HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al.: A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92 (3): 744-51, 2004. [\[PUBMED Abstract\]](#)
17. AN, van Putten WL, Beerman H, et al.: Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the. omized PORTEC trial with central pathology review. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 63 (3): 834-8, 2005.

- 18 McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. Br Med J 2000; 32:624-628.
- 19 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005; 55:10-30.
- 20 Ministerio de Salud. Anuario de mortalidad 2004., Venezuela. 2005. Disponible en http://www.msds.gov.ve/msds/direcciones_msds/Epidemiologia/Estadistica/Index.htm.
- 21 Denley H, Pinder SE, Elston WC, Lee AH, Ellis IO. Preoperative assessment of prognostic factors in breast cancer. J Clin Pathol 2001; 54; 20-24.
- 22 Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists consensus statement.
23. Yamashita H, Nishio M, Toyama T, Sugiera M, Zhang Z, Kobayashi S, Iwase H. Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer. Breast Cancer Res 2004; 6:24-30.
24. Zadrozny M, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Kozłowska E, Kuli. Genetic analysis of HER-2/neu gene amplification in paraffin embedded tumour tissue in women with breast cancer. Pol J Pathol 2002; 53:189-193.
25. Albanell-Mestres J, Muñoz-Mateo M, Gascón P. ErbB tyrosine kinase receptor inhibitors in breast cancer. Rev Oncol 2004; 6:12-21.
26. Ramón, Garrido E, Fernandez O. Estadística para los clínicos VI. Análisis de supervivencia multivariante II. s.f. Documento en línea]. Disponible en: <http://www.fedem.org/revista/n12/estadistica.htm>.
27. Dako Herceptest A manual for interpretation. 2002. [Documento en línea]. Disponible en: <http://www.pri.dako.com/herceptestmanual.pdf>

28. Morales, Luisa. Anticuerpos monoclonales Her2/neu en Adenocarcinoma Mamario. Revista del Centro de Investigaciones Medicas y Biotecnológicas, Universidad de Carabobo. Venezuela. Volumen 1. Numero 4. Año 2005 pág. 15 – 21
29. Elston, C. et. al. Pathological Pronostic in Breast Cancer. The Value of Histological grade in Breast Cancer. Volumen 41. Numero 9. Año 2002. Pp. 151-153
30. Tomadoni, Adriana. et. al. Trastuzumab in the treatment of advanced breast cancer. Our single-center experience and spotlights of the latest national consensus meeting. Revista Medicina, servicios Oncologia y Anatomia Patológica Hospital Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina. 2004. Volumen 64. Numero 1. pp. 21-23.
31. Muñoz Duran, Luciano. et. al. Receptores de estrógeno, progesterona y Her 2/Neu, en pacientes con cáncer de mama tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa. Revista Latinoamericana de México. Año. 2008. Volumen. 2. Numero. 4. pp. 126-131
32. Lerwill, M. Aplicaciones Practicas de Diagnostico de Inmunohistoquímica en Breast Pathologic American Journal of Surgical Pathologic. Revista Novedades en Cáncer de Mama presentadas en ASCO. Volumen 28. Numero 9. Año 2006. pp. 344.
33. Pellegrini, Carlos. Ensayos Clínicos para un tipo de Cáncer de Mama “Triple Negativo” Facultad de Medicina Unne Argentina. Revista Salud. Argentina. 17 Abril 2007. Volumen 5. Numero 19. pp. 127-132
34. Gozales, Carlos. Características Patológicas al Carcinoma de Mama HER2/neu Positivo. Anales de la Facultad de Medicina: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima Perú. Junio 2005. Vol. 12 pp. 212- 218.
35. Muñoz-Durán L, Álvarez-Mondaca G, Espino-Villalobos J, Murillo-Llanes J, Alejo-Armenta LN. Receptores de Estrógeno, Progesterona y Her 2/Neu, en Pacientes con Cáncer de Mama Tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa. Revista Archivos de Salud de Sinaloa. A S Sin 2008;2(4):126-131

36. Córdova, A, et. al. Modulación en la expresión de biomarcadores (RE, RP y C-erbB2) en cáncer de mama tras tratamiento neoadyuvante. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Dic. 2006. Volumen 29. Numero 3. pp. 165-169.

ANEXO

NOMBRE: DELIA MAGAÑA EDAD: - AÑOS
REG. MEDICO: 672717
ESPECIMEN: INF. ADICIONAL DE MAMA DERECHA
SERVICIO: MEDICINA FECHA: 14/10/2013.

DESCRIPCION MACROSCOPICA:

Se realiza informe adicional con Receptores hormonales y Her 2 neu.

DESCRIPCION MICROSCOPICA:

Secciones de mama derecha se observa neoplasia maligna la cual se encuentra formada por células de mediano tamaño, con núcleo redondo u oval, relativamente uniforme, cromatina fina y moderada cantidad de citoplasma acidofilo, bordes celulares mal definidos, la formación de estructuras tubulares es muy baja. Estas células invaden el estroma de forma difusa, no se observa actividad mitótica.

ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUIMICA:

Empleando el método complejo estrepto-avidina-biotina (DAKO-LSAB) se efectuó estudio de inmunohistoquímica con los siguientes anticuerpos:

ANTICUERPO	CASO	CONTROL
RECEPTOR DE ESTROGENOS (RE)	Negativo	POSITIVO
RECEPTOR DE PROGESTERONA (RP)	Positivo en 30% de las células neoplásicas	POSITIVO
HER 2 Neu	Negativo	POSITIVO

Lab. de inmunohistoquímica, Sec. de Patología DR. RODAS, DR. CASTRO, TC. PEREIRA, RED. MABY

INTERPRETACION: Los Receptores de estrógeno y la oncoproteína Her 2 Neu son negativos, los Receptores de Progesterona son positivo en 30% de las células neoplásicas.

DIAGNOSTICO:

04.- MAMA DERECHA (INFORME ADICIONAL)
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE TIPO NO ESPECIFICO
RE, Y HER 2 NEU NEGATIVO
RP POSITIVO EN 30% DE LAS CELULAS NEOPLASICAS.

MS. 14/10/13

DR. ORLANDO RODAS
MEDICO PATOLOGO

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "COMPARACION DE LA EXPRESION HER2/NEU CON RECEPTORES ESTROGENOS Y PROGESTERONA EN ADENOCARCINOMA MAMARIO DE EN EL LABORATORIO DE INMUNOHISTOQUIMICA DEL HOSPITAL ROOSEVELT DE ENERO A OCTUBRE DEL 2010" para el propósito de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos del autor que confiere la ley , cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.