

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÈDICAS



**SOBRE-EXPRESIÒN DEL RECEPTOR C-erbB-2  
(Her2/neu) EN ADENOCARCINOMA DE MAMA**

Estudio descriptivo realizado con datos de  
pacientes atendidos en el laboratorio de  
"Patología Molecular S.A." durante el período de  
agosto del 2000 a abril del 2002

**CARLOS GONZALO ESTRADA PAZOS**

**MEDICO Y CIRUJANO**

Guatemala, junio de 2002

## Índice de Contenidos:

I. Introducción	1
II. Definición del Problema	3
III. Justificación	4
IV. Objetivos	6
V. Revisión Bibliográfica	7
VI. Material y Métodos	15
VII. Presentación de Resultados	19
VIII. Análisis y Discusión de Resultados	29
IX. Conclusiones	33
X. Recomendaciones	34
XI. Resumen	35
XII. Referencias Bibliográficas	36
XIII. Anexos	40

## I. INTRODUCCIÓN:

El pronóstico y tratamiento de las pacientes con adenocarcinoma de mama se basa en factores pronósticos, clínicos y patológicos, validados. Dentro de estos factores están la edad, condición de los ganglios linfáticos regionales, tamaño del tumor, grado histológico, tipo histológico y receptores hormonales.

Los receptores hormonales, además de tener valor pronóstico, tienen, junto a sobre-expresión del Her2/neu, valor predictivo. (7,10)

El Her2/neu ha sido estudiado de forma extensa. Este receptor es clave en los procesos de crecimiento, diferenciación y supervivencia celulares. La sobre-expresión del gen Her2/neu conduce a alteraciones de estos procesos, contribuye a la carcinogénesis en mama y predice fallo temprano a la quimioterapia convencional. Por lo tanto, a este receptor se le ha visto como posible blanco terapéutico. (13)

En Guatemala, el cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, superado únicamente por el cáncer del cuello uterino. (11)

El presente estudio consistió en determinar la prevalencia de sobre-expresión de Her2/neu en adenocarcinoma de mama y describir algunas características de la población estudiada.

Aunque el rango de edad de las pacientes, en este estudio, es amplio, el porcentaje de pacientes jóvenes es relativamente alto.

Solo un pequeño porcentaje de pacientes estaba en estadio clínico I.

Los resultados de este estudio indican que la prevalencia de sobre-expresión de este gen es

similar a la reportada en la literatura y es más frecuente en pacientes jóvenes y en pacientes con enfermedad más avanzada.

## **II. Definición y Análisis del Problema:**

El manejo de la paciente con cáncer de mama es multidisciplinario y se basa en factores pronósticos clínicos y patológicos. El tratamiento de este cáncer en Guatemala, hasta hace un par de años, se basaba únicamente en factores pronósticos tradicionales (edad de la paciente, tamaño del tumor, metástasis a ganglios linfáticos axilares, grado histológico del tumor, tipo histológico del tumor, etc), porque el médico tratante no contaba con otros medios de comprobado valor pronóstico, predictivo y de blanco terapéutico. Actualmente, están disponibles en Guatemala los estudios para determinar la presencia de receptores de estrógeno y progesterona y sobre-expresión del Her2/neu.

Las pacientes con cáncer metastático de mama, cuyas células malignas sobre-expresan el Her2/neu, tienen mayores posibilidades, post-cirugía, de recaídas tempranas y de menor sobre-vida que las pacientes con expresión normal de este receptor. (6) Es decir, la sobre-expresión del Her2/neu predice fallo temprano a la quimioterapia convencional. (21)

El Her2/neu en cáncer de mama ha sido estudiado extensamente en otras partes del mundo, sin embargo, desconocemos la existencia de algún estudio hecho en pacientes guatemaltecas.

### III. Justificación:

En Guatemala, el cáncer de mama es una de las principales causas de muerte por cáncer en pacientes femeninas. (11) A pesar de los adelantos en el tratamiento de dichas pacientes, la mortalidad de este cáncer continúa siendo alta. El pronóstico depende, principalmente, de la estadificación clínica del cáncer, la cual incluye el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. Otros factores de valor pronóstico incluyen el grado histológico, el tipo histológico y la presencia de receptores de estrógeno y progesterona.

Aunque se están llevando a cabo varios ensayos clínicos para determinar la utilidad de la sobre-expresión del Her2/neu en diferentes estadios del cáncer de mama, su utilidad clínica solo ha sido aprobada por la FDA (Food and Drugs administration) para su utilización en enfermedad metastásica. (8)

En los Estados Unidos, la mayoría de cánceres de mama se detecta en etapas pre-metastásicas (4,5). En países subdesarrollados, como el nuestro, un gran porcentaje padece enfermedad metastásica en el momento de su diagnóstico. Por lo tanto, la determinación del Her2/neu en pacientes con cáncer de mama cobra mayor importancia en países sin programas de detección temprana.

El Her2/neu pertenece a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano. Interviene en el complejo proceso de crecimiento, diferenciación, migración y supervivencia celular. La expresión exagerada del Her2/neu a nivel celular interrumpe el control normal de este proceso y puede conducir a la formación de tumores agresivos. (15,16) Los cánceres de mama con altos niveles de Her2/neu son más resistentes al tratamiento endócrino y al

tratamiento convencional de quimioterapia. Basados en estas observaciones, los científicos han creado líneas de ataque contra el Her2/neu sobre-expresado (ejemplo: anticuerpos monoclonales anti-Her2/neu). (1,7,12,13)

Los estudios realizados hasta la fecha no han incluido a la población guatemalteca, por lo cual nace la inquietud de tener un marco de referencia nacional. Es importante conocer la prevalencia de sobre-expresión de este receptor en pacientes con cáncer de mama y su relación con edad, tamaño del tumor, estado de los ganglios linfáticos axilares y metástasis, para que en un futuro, con estos datos, se pueda mejorar el manejo de pacientes con cáncer de mama.

#### **IV. Objetivos:**

##### General:

- Determinar la prevalencia de sobre-expresión del receptor Her2/neu en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de mama.

##### Específicos:

- Describir la edad de las pacientes con adenocarcinoma de mama que sobre-expresan el receptor Her2/neu.
- Describir el estadio clínico de las pacientes con adenocarcinoma de mama que sobre-expresan el receptor Her2/neu.

#### **IV. Revisión Bibliográfica:**

##### Epidemiología y Etiología:

Después de los cánceres de la piel, el cáncer de la mama es la forma de cáncer que se diagnostica con más frecuencia y ocupa el segundo lugar entre las causas más comunes de muerte por cáncer entre las mujeres de los Estados Unidos.  
(5)

Se desconoce las causas directas del cáncer de mama, pero hay varios factores que se correlacionan con su ocurrencia: edad, antecedentes familiares, efectos hormonales y ambientales, etc.

La frecuencia del cáncer de mama aumenta con la edad de manera constante en mujeres posmenopáusicas. El cáncer de mama es relativamente raro antes de los 40 años de edad.

Los antecedentes familiares son importantes, ya que las hijas o hermanas de pacientes con cáncer de mama tienen un riesgo de dos a tres veces mayor de desarrollarlo que las mujeres sin ningún antecedente familiar. Las mujeres que tienen riesgo familiar tienden a desarrollarlo antes de los 40 años. Una pequeña parte de las pacientes con cáncer tiene mutaciones genéticas heredadas.

Se han identificado dos genes, BRCA1 y BRCA2, en pacientes con alto riesgo familiar. El primer gen está en el brazo largo del cromosoma 17 y guarda relación con los carcinomas de ovario y de mama de la mujer. El segundo está en el brazo largo del cromosoma 13 y guarda relación con el carcinoma de mama tanto en la mujer como en el hombre. El riesgo de desarrollar cáncer mamario

con alguna mutación en estos genes es del 50% antes de los 50 años de edad, y de hasta 80% a los 65 años de edad. (5)

Los estrógenos tienen efecto en el desarrollo del cáncer de mama. La menarquia temprana, la menopausia tardía, y embarazos tardíos o la falta de embarazos, se correlacionan con un riesgo más alto de desarrollar cáncer de mama. Por el contrario, la pérdida prematura de la función ovárica, la menarquia tardía, la menopausia temprana y embarazos tempranos o en mayor número, se correlacionan con una disminución del riesgo.

Entre otros factores de riesgo, se incluyen radiación ionizante, factores alimentarios, el consumo de alcohol y tabaco. (3,4,5,9,12)

#### Diagnóstico:

El cuadro clínico del cáncer de mama es bastante inespecífico. El cáncer avanzado suele presentarse como una masa indolora que se descubre de manera incidental por un examen físico o mamografía de rutina. El cáncer temprano generalmente se descubre en mamografías de rutina de pacientes asintomáticas. Por lo tanto, los esfuerzos para la detección temprana del cáncer de mama deben concentrarse en la autoexploración, el examen médico y estudios de imágenes. (3,4,5,9,12)

#### Patología:

Normalmente, cada mama tiene de 15 a 20 lóbulos, y cada lóbulo está formado por lobulillos. Los lobulillos terminan en docenas de acinos diminutos, productores de leche todos estos se encuentran unidos por conductos que drenan en el pezón. Los conductos y acinos están revestidos de epitelio secretor y células mioepiteliales. Los espacios entre los lobulillos y los conductos están llenos de estroma y grasa. (3,4,12)

Los adenocarcinomas de la mama se derivan del epitelio mamario. Los tipos histológicos básicos del adenocarcinoma de mama, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la siguiente (9):

a. No Invasores

1. Carcinoma Ductal in situ.
2. Carcinoma Lobulillar in situ.

b. Invasores (infiltrantes)

1. Carcinoma Ductal.
2. Carcinoma Lobulillar.
3. Carcinoma Medular.
4. Carcinoma Coloide (carcinoma mucinoso).
5. Carcinoma Tubular.
6. Carcinoma Adenoide-quístico.
7. Carcinoma Apócrino.
8. Carcinoma Papilar infiltrante.

Estadificación:

El objetivo de la estadificación es determinar la extensión local del cáncer y su diseminación. Los estadios clínicos o etapas se correlacionan con la supervivencia y son importantes en la elección del tratamiento. (9, 12, 21)

Para la estadificación del cáncer de mama, según el sistema **TNM**, se emplean las siguientes variables: **T**(tamaño del tumor, **N**(metástasis a ganglios linfáticos regionales), **M**(metástasis a distancia):

*Tumor Primario (T)*

- **T<sub>x</sub>** No es posible evaluar el tumor primario.
- **T<sub>0</sub>** No hay evidencia de tumor primario.
- **T<sub>is</sub>** Carcinoma *in situ*.
- **T<sub>1</sub>** El tumor mide menos de 2 cm en su máxima dimensión.
  - **T<sub>1a</sub>** 0.5 cm o mas pequeño.
  - **T<sub>1b</sub>** Mayor de 0.5 cm, pero no mayor de 1.0 cm.

- **T<sub>1c</sub>** Mayor de 1.0 cm, pero no mayor de 2 cm.
- **T<sub>2</sub>** El tumor es mayor de 2.0 cm, pero no mayor de 5.0 cm en su diámetro más grande.
- **T<sub>3</sub>** El tumor es mayor de 5.0 cm
- **T<sub>4</sub>** Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel. (En la pared torácica se incluyen costillas, músculos intercostales, y el músculo serrato mayor, pero no el músculo pectoral).
  - **T<sub>4a</sub>** Extensión a pared torácica.
  - **T<sub>4b</sub>** Edema (incluyendo piel de naranja), ulceración de la piel sobre la glándula mamaria, o nódulos satélites en la piel confinados a la misma glándula mamaria.
  - **T<sub>4c</sub>** Ambas 4a y 4b.
  - **T<sub>4d</sub>** Carcinoma Inflamatorio. (21)

*Ganglios linfáticos regionales (N)*

- **N<sub>x</sub>** No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
- **N<sub>0</sub>** No se encuentran metástasis a ganglios linfáticos regionales.
- **N<sub>1</sub>** Metástasis en menos de cuatro ganglios linfáticos ipsolaterales axilares .
- **N<sub>2</sub>** Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos axilares ipsolaterales.(21)

*Metástasis distantes (M)*

- **M<sub>x</sub>** No es posible evaluar metástasis distantes.
- **M<sub>0</sub>** No hay metástasis distantes.
- **M<sub>1</sub>** Metástasis distantes.(21)

<i>Estadio 0: (T<sub>1S</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>) (5,12)</i>
<i>Estadio I: (T<sub>1</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>) (5,12)</i>

<p><i>Estadío II:</i></p> <p>El estadío II se divide en IIa y IIb. (5,12)</p> <p>La estadío IIa (<math>T_0, N_1, M_0; T_1, N_1, M_0; T_2, N_0, M_0</math>)  La estadío IIb (<math>T_2, N_1, M_0; T_3, N_0, M_0</math>)</p>
<p><i>Estadío III:</i></p> <p>El estadío III se divide en IIIa y IIIb. (5,12)</p> <p>La estadío IIIa (<math>T_0, N_2, M_0; T_1, N_2, M_0; T_2, N_2, M_0; T_3, N_2, M_0, T_3, N_1, M_0</math>)  La estadío IIIb (<math>T_4, \text{Cualquier } N, M_0</math>)</p>
<p><i>Estadío IV:</i> (<b>Cualquier T, cualquier N, M<sub>1</sub></b>)  (9,21)</p>

Además del tamaño de la neoplasia, el estado ganglionar y la presencia de metástasis, se toma en cuenta la presencia de receptores hormonales y sobre-expresión del Her2/neu, para decidir el manejo de la paciente con cáncer de mama. (4,5,9,12)

Tratamiento:

El tratamiento del cáncer de mama, tiene que ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinario.

Las modalidades terapéuticas incluyen quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia y cirugía. Usualmente se combina cirugía con una de las modalidades terapéuticas disponibles. (3,5,9,12)

Actualmente se cuenta con anticuerpos monoclonales específicamente dirigidos contra procesos celulares clave en la carcinogénesis de tumores mamarios.

## Receptor c-erbB-2(Her2/neu):

Existe un receptor de membrana implicado en el crecimiento celular conocido como el c-erbB-2(Her2/neu). (2,17) Su importancia clínica surgió con el reconocimiento que la amplificación de su gen y la sobre-expresión de su proteína en los tumores de mama se encontraban asociados con un pronóstico sombrío y fallo en el tratamiento quimioterapéutico convencional.(18)

El gen del Her2/neu fue descubierto en cuatro laboratorios de manera independiente, motivo por el cual ha recibido diferentes nombres. (16) La designación neu corresponde al gen de neuroblastoma que se aisló en ratas. La designación Her2 corresponde a las iniciales en inglés del receptor del factor Humano de crecimiento epidérmico, mientras que el 2 significa que fue el segundo en esta familia de receptores en ser descubierto. La denominación c-erbB-2 le fue asignada por la Sociedad Internacional de Biología Molecular. En la literatura clínica se le conoce a este gen y al receptor de membrana que codifica como Her2/neu. (16,17,23)

Este tipo de receptor se encarga del complejo proceso de maduración, diferenciación y supervivencia celular, a través de una amplificación intracelular de señal. Es por este motivo que su sobre-expresión interrumpe el control normal de este proceso. Este receptor se ha encontrado en una serie de tumores, como los del pulmón, glándulas salivares, ovario, colon, endometrio, esófago, próstata, páncreas, etc., pero ha sido en el cáncer de mama donde se ha estudiado de forma más extensa y donde su utilidad clínica ha sido demostrada. (19,22,24) Su incidencia en cáncer de mama oscila entre un 25 y 30%. (7,10,17)

La sobre-expresión del Her2/neu correlaciona con amplificación de su gen. Actualmente, su determinación sólo está aprobada para carcinoma invasivo. Hay varios métodos para determinar la amplificación del gen y la sobre-expresión de su receptor. El método aceptado para uso rutinario es el inmunohistoquímico (IHQ), el cual tiene alta sensibilidad y reproducibilidad. (6,7,14,16,19) Las ventajas de este método también incluyen la utilización del mismo tejido usado para el diagnóstico histopatológico, poder utilizar tejido de archivo, la visualización de las células que sobre-expresan el Her2/neu y su bajo costo. El receptor se considera sobre-expresado ó positivo (3+) cuando más del 10% de las células malignas invasoras reaccionan fuertemente alrededor de toda su membrana celular a anticuerpos desarrollados contra dicho receptor. La prueba así interpretada, tiene una alta correlación con la amplificación del gen. A los casos de difícil interpretación (2+ ó indeterminados), idealmente, debe efectuárseles hibridación in situ fluorescente (FISH) para determinar la amplificación del gen. Mientras que los casos con poca expresión (1+) o sin expresión (0+) son considerados negativos y no poseen amplificación del gen. (19)

Las razones por las cuales estos receptores producen resistencia a la terapia hormonal y a los ciclos convencionales de quimioterapia (ciclofosfamida, metrotexate y 5-flouracilo) se continúan estudiando. Estos tumores muestran una mejor sensibilidad a las antraciclinas, cuyo sitio de acción o ataque (topoisomerasa), se encuentra a unas cuantas bases del oncogén. (8,14)

Además de su sensibilidad a las antraciclinas, los científicos vieron en los receptores Her2/neu un blanco celular al cual atacar en las células tumorales, para lo cual crearon anticuerpos monoclonales humanizados anti-Her2/neu. (8,10,13, 15,23,25) El uso de dichos anticuerpos en pacientes con cáncer de mama metastásico ha

resultado en disminución de las recaídas y en un significativo aumento de la sobre-vida total.

## VI. Material y métodos:

### 1.) Metodología:

#### A.) Tipo de Estudio:

Descriptivo-retrospectivo.

#### B.) Objeto de estudio:

Reportes de patología de los casos, durante el período de estudio.

#### C.) Población:

Se incluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, en quienes se efectuó determinación de Her2/neu en el laboratorio de "Patología Molecular S.A.", de agosto 2000 a abril 2002, que en total fueron 272.

#### D.) Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los adenocarcinomas invasivos primarios de mama, en los cuales se determinó Her2/neu, comprendidos entre las fechas correspondientes al estudio.

#### E.) Criterios de Exclusión:

Todos los tumores que no sean de origen epitelial (carcinomas) o carcinomas metastáticos a mama y pacientes residentes en otros países.

F.) Variables:

<b>Variable</b>	<b>Conceptual</b>	<b>Operacional</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Unidad de Medida</b>
<i>Her2/neu</i>	Receptor de membrana involucrado en procesos celulares.	Sobre-expresión de este receptor descrito en el reporte de patología	Nominal	Positivo. Indeterminado. Negativo.
Edad	Tiempo real transcurrido desde el nacimiento de un individuo.	Edad en años tomada de la solicitud del examen.	Numérica continua	Años cumplidos.
Estadío clínico	Sistema de gradificación por estadios del cáncer primario de mama.	Determinación por medio de medición del tamaño tumoral, afección de ganglios linfáticos y metástasis.	Ordinal	Etapa 0. Etapa I. Etapa II. Etapa III. Etapa IV. Estadío no determinable.

G.) Ejecución de la investigación:

1.) Actividades:

- a. Selección del tema.
- b. Elección del asesor y revisor.
- c. Recopilación del material bibliográfico.
- d. Elaboración del protocolo.
- e. Diseño del instrumento a utilizar para la recopilación de la información.
- f. Aprobación del protocolo.
- g. Ejecución del trabajo de campo.
- h. Procesamiento de los datos, elaboración de tablas y gráficas.
- i. Análisis y discusión de los resultados.
- j. Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.
- k. Presentación del informe final para correcciones.
- l. Aprobación del informe final.
- m. Impresión del informe final y trámites administrativos.
- n. Examen público de defensa de la tesis.

H.) Plan de recolección de datos:

La información necesaria para la realización del estudio se obtuvo de las papeletas de reporte de patología de las pacientes que entraron al estudio. Para la recolección de los datos se utilizó una boleta de recolección de datos que contempla todos los aspectos concernientes al estudio.

I.) Presentación de resultados y tipo de tratamiento estadístico:

Se recolectó la información y esta se presentó haciendo uso de la estadística descriptiva.

J.) Recursos:

1.) Recursos Materiales

a.) Físicos:

- Laboratorio "Patología Molecular S.A."
- Archivo General de registro de reportes de patología.

b.) Humanos:

- Personal del Archivo General de registro de reportes.
- Investigador.

2.) Recursos Económicos:

- Gasolina	Q	1000.00
- Material de Escritorio		1000.00
- Fotocopias		400.00
- Impresión de Tesis		<u>3000.00</u>
Total		5400.00

## VIII. Presentación de Datos:

**Tabla # 1:**

**Pacientes con adenocarcinoma de mama y  
determinación de Her2/neu**

<b>Resultado</b>	<b>Número de Casos</b>	<b>Porcentaje</b>
Positivo	78 casos	29%
Negativo	164 casos	60%
Indeterminado	30 casos	11%
<b>Total</b>	<b>272 casos</b>	<b>100%</b>

Fuente: Papeletas de reporte, Patología Molecular  
S.A.

**Tabla # 2:**

**Edad de pacientes con adenocarcinoma de mama y resultados de Her2/neu**

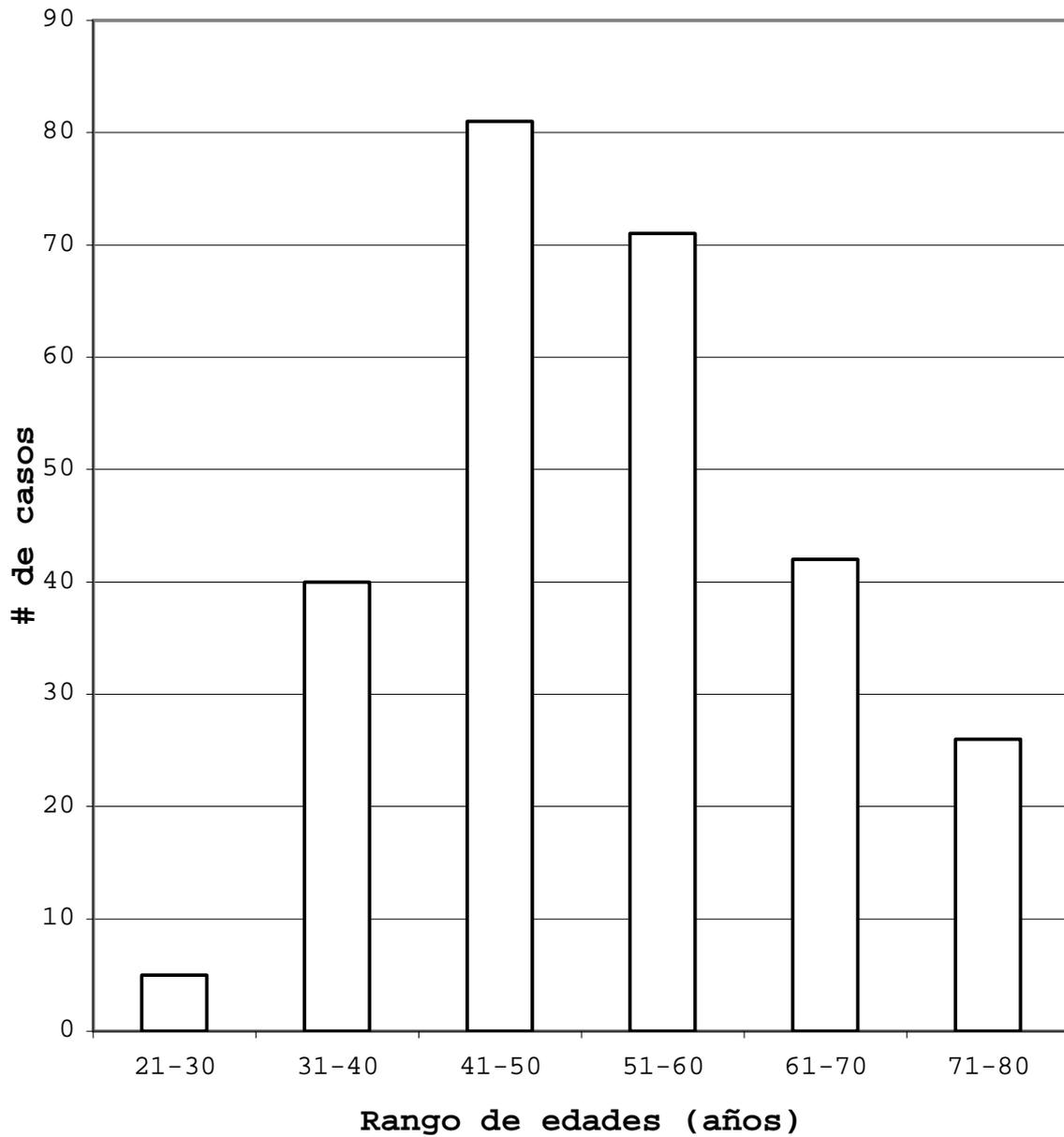
<b>Edad en años</b>	<b>Determinación de Her2/neu</b>			<b>Total</b>
<b>Rango (promedio)</b>	<b>Positivo (%)</b>	<b>Negativo (%)</b>	<b>Indeterminado (%)</b>	<b>(%)</b>
21-30 (28)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	<b>5 (1.8%)</b>
31-40 (39)	17 (6.2%)	19 (7.0%)	4 (1.5%)	<b>40 (14.7%)</b>
41-50 (46)	18 (6.6%)	52 (19.1%)	11 (4.0%)	<b>81 (29.7%)</b>
51-60 (55)	23 (8.5%)	40 (14.7%)	8 (3.0%)	<b>71 (26.1%)</b>
61-70 (63)	11 (4.0%)	25 (9.2%)	6 (2.2%)	<b>42 (15.4%)</b>
71-80 (80)	7 (2.6%)	17 (6.2%)	0 (0.0%)	<b>26 (9.5%)</b>
> 80 (82)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	<b>2 (0.7%)</b>
No Obtenida	0 (0.0%)	4 (1.5%)	1 (0.3%)	<b>5 (1.8%)</b>
<b>Total</b>	<b>78 (28.6%)</b>	<b>162 (59.5%)</b>	<b>30 (11.0%)</b>	<b>270 (99.7%)</b>

\*Además, hay dos pacientes masculinos con Her2/neu negativo incluidos en el total, y cuatro casos en los cuales dicho estudio fue declarado técnicamente insatisfactorio y excluidos del estudio.

Fuente: Papeletas de reporte, Patología Molecular S.A.

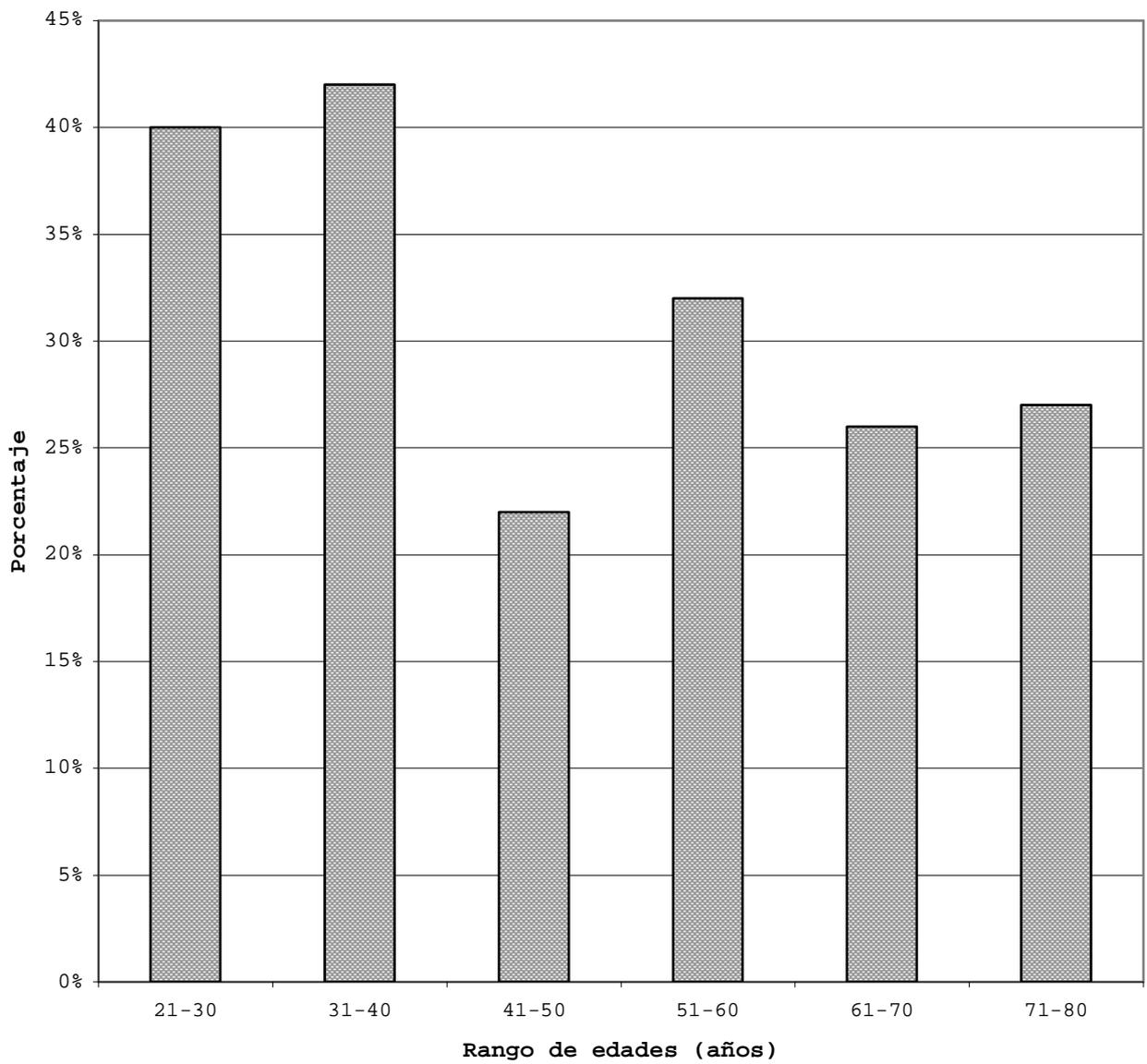
**Gráfica # 1 :**

**A) Número de pacientes con adenocarcinoma de  
mama, según rango de edad**



**Gráfica # 1:**

**B) Porcentaje de pacientes con adenocarcinoma de mama y sobre-expresión de Her2/neu, según rango de edad**



**Tabla # 3 :**

**Pacientes con adenocarcinoma de mama y  
determinación de Her2/neu, con división  
de edad a los 55 años**

	<b>Casos Estudiados (%)</b>	<b>Casos Positivos (%)</b>	<b>Positividad de Her2/neu (%)</b>
≤ 55 años	164 (60.2%)	50 (64.1%)	30.4 (%)
> 55 años	108 (39.7%)	28 (35.8%)	25.9 (%)
<b>Total</b>	<b>272 (100%)</b>	<b>78 (100%)</b>	<b>28.6 (%)</b>

Fuente: Papeletas de reporte, Patología Molecular S.A.

**Tabla # 4:**

**Estadío Clínico de pacientes con adenocarcinoma de  
mama y resultado de Her2/neu**

<b>Estadío Clínico</b>	<b>Negativo (%)</b>	<b>Positivo (%)</b>	<b>Indetermi- nado (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>I</b>	1 (0.4%)	0 (0.0%)	5 (1.8%)	<b>6 (2.2%)</b>
<b>II a</b>	40 (14.7%)	14 (5.1%)	16 (5.9%)	<b>70 (25.7%)</b>
<b>II b</b>	35 (12.8%)	3 (1.1%)	8 (2.9%)	<b>46 (16.9%)</b>
<b>III a</b>	18 (6.6%)	32 (11.8%)	1 (0.4%)	<b>51 (18.7%)</b>
<b>III b</b>	6 (2.2%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	<b>8 (2.9%)</b>
<b>IV</b>	23 (8.5%)	27 (9.9%)	0 (0.0%)	<b>50 (18.4%)</b>
<b>No determ.</b>	41 (15.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<b>41 (15.0%)</b>
<b>Total</b>	<b>164(60.2%)</b>	<b>78 (28.6%)</b>	<b>30 (11.0%)</b>	<b>272 (100.0%)</b>

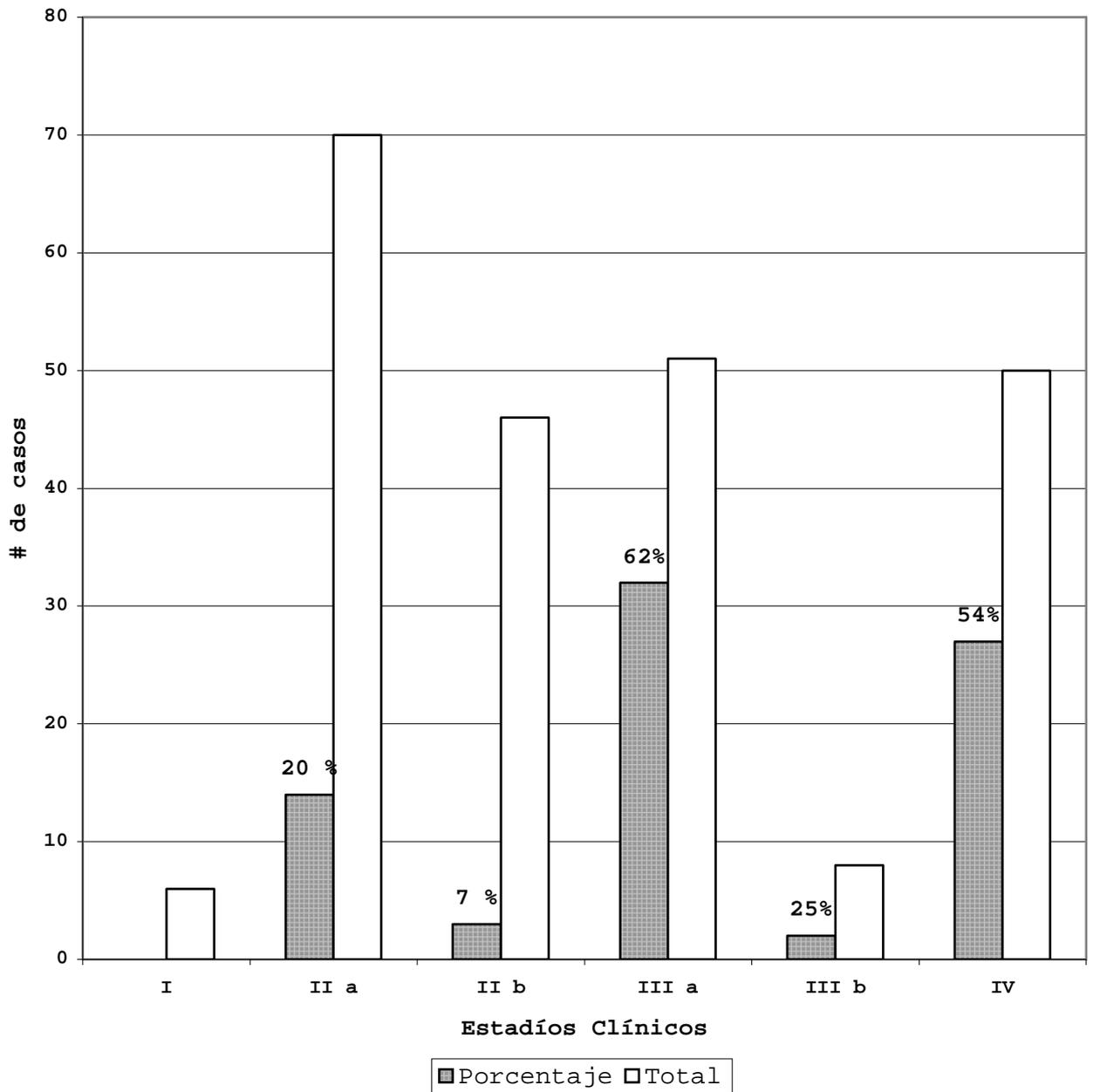
No determ.= no determinado

Fuente: Papeletas de reporte, Patología Molecular S.A.

Expedientes clínicos del lugar de  
procedencia de la muestra

Gráfica # 2:

Porcentaje de pacientes con adenocarcinoma de mama y sobre-expresión Her2/neu, según estadiaje\*



\*No se pudo determinar el estadio clínico en el 15% de los casos.

**Tabla # 5:**

**Pacientes con adenocarcinoma de mama y sobre-expresión de Her2/neu, según estadio clínico, en pacientes  $\leq$  de 55 años y  $>$  55 años.**

<b>Estadío Clínico</b>	<b><math>\leq</math> de 55 años (%)</b>	<b><math>&gt;</math> de 55 años (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>I</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<b>0 (0.0%)</b>
<b>II a</b>	7 (8.9%)	7 (8.9%)	<b>14 (17.9%)</b>
<b>II b</b>	1 (1.2%)	2 (2.5%)	<b>3 (3.8%)</b>
<b>III a</b>	24 (30.7%)	8 (10.2%)	<b>32 (41.0%)</b>
<b>III b</b>	0 (0.0%)	2 (2.5%)	<b>2 (2.5%)</b>
<b>IV</b>	17 (21.7%)	10 (12.9%)	<b>27 (34.6%)</b>
<b>Total</b>	<b>49 (62.5%)</b>	<b>29 (37.0%)</b>	<b>78 (100.0%)</b>

Fuente: Papeletas de reporte Patología Molecular S.A.

**Tabla 6:**

**Pacientes con adenocarcinoma de mama y  
determinación de Her2/neu, según estadio clínico,  
en pacientes  $\leq$  de 40 años y  $>$  40 años.**

<b>Estadio Clínico</b>	<b><math>\leq</math> de 40 años (%)</b>			<b>Total (%)</b>
	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	<b>Indeterminado</b>	
<b>I</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	<b>1 (2.2%)</b>
<b>II a</b>	5 (11.1%)	6 (13.3%)	1 (2.2%)	<b>12 (26.6%)</b>
<b>II b</b>	0 (0.0%)	4 (8.8%)	1 (2.2%)	<b>5 (11.1%)</b>
<b>III a</b>	9 (20.0%)	4 (8.8%)	1 (2.2%)	<b>14 (31.1%)</b>
<b>III b</b>	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	<b>2 (4.4%)</b>
<b>IV</b>	4 (8.8%)	5 (11.1%)	0 (0.0%)	<b>9 (20.0%)</b>
<b>No determinado</b>	0 (0.0%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)	<b>2 (4.4%)</b>
<b>Total</b>	<b>19(42.1%)</b>	<b>22(48.6%)</b>	<b>4 (8.8%)</b>	<b>45(100.0%)</b>

Fuente: Papeletas de reporte, Patología Molecular  
S.A.

### VIII. Análisis y Discusión de los resultados:

En el presente estudio se revisaron los reportes de patología de 272 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma invasivo de mama, estudiados en el laboratorio de Patología Molecular S.A. para determinación de sobre-expresión del Her2/neu. (tabla # 1)

La edad de las pacientes con adenocarcinoma de mama, al momento de su diagnóstico, es variada. La frecuencia de aparición del cáncer de mama aumenta según se incrementa la edad, pero el promedio al momento del diagnóstico, en países desarrollados, es de 67 años. (26) En este estudio el rango de edad de las pacientes es de 26 a 87 años, el 58% está constituido por pacientes entre 41 y 60 años, y el promedio general es de 52 años de edad. (tabla # 2, gráfica # 1A) Se conoce que las pacientes  $\leq$  de 40 años constituyen menos del 10%. (3,26) En este estudio el 16% estuvo constituido por pacientes  $\leq$  de 40 años, pero el porcentaje aumentó a 64 cuando se incluyeron pacientes  $\leq$  de 55 años. (tablas # 2 y 3)

Entre las posibles causas de las diferencias en los porcentajes etéreos de pacientes con adenocarcinoma de mama en este estudio y los de los países del primer mundo, se puede mencionar: 1) Diferencias en la distribución etérea de la población, pues el promedio de vida en nuestro país (65 años), es más bajo que el de países desarrollados (ejemplo Suecia = 81 años); 2) Los factores predisponentes (hormonales, dietéticos, ambientales, etc.) en cáncer de mama son menores en nuestra población, lo cual posiblemente disminuya la incidencia de este cáncer y esto ocasione un aumento relativo de casos en pacientes jóvenes, los cuales dependen más de mutaciones genéticas.

Los resultados de este estudio muestran sobre-expresión de Her2/neu en 78 casos (prevalencia=

29%).(tabla # 1) Esta prevalencia es similar a las determinadas en poblaciones evaluadas en otros países, las cuales oscilan entre 25 y 30%.(7,10,13,14,22) Los casos positivos variaron en edad de 28 a 80, con promedio de 45 años. El 64% de las pacientes que sobre-expresaron Her2/neu era  $\leq$  de 55 años.(tabla # 3) Si a la población estudiada se le divide en  $\leq$  de 55 años y  $>$  de 55 años, el porcentaje de positividad (tabla # 3), se observa que la prevalencia en pacientes  $\leq$  de 55 años es mayor (30%) que la observada en pacientes  $>$  de 55 años (25%). Esta diferencia se acentúa si se analiza el subgrupo de pacientes jóvenes ( $<$  40 años), en el cual la prevalencia de sobre-expresión de Her2/neu es de 42%. (tabla # 6) Estas diferencias en prevalencia correlacionan con el peor pronóstico observado clínicamente en pacientes jóvenes con cáncer de mama.

Treinta casos fueron indeterminados (11%), mientras que el resto (60%) fue negativo para Her2/neu (tabla # 1). Estos resultados tampoco difieren de los obtenidos en otros estudios (negativos 65% e indeterminados 15%), en los cuales la sobre-expresión fue determinada mediante el método de IHQ. (10,13,14) Este método es el recomendado internacionalmente, y fue el utilizado en este estudio. Aunque este método tiene buena sensibilidad, su especificidad es relativamente baja, por lo tanto, los casos indeterminados deberían someterse a otro estudio confirmatorio en búsqueda de sobre-expresión del oncogén Her2/neu. La literatura recomienda la prueba de FISH, la cual no fue realizada en este estudio; pero otros estudios han establecido que hasta un 25% de los casos indeterminados por IHQ son positivos cuando se utiliza FISH. (14)

Por el diseño de este estudio, el 100% de los pacientes presentaba adenocarcinomas invasivos, siendo su distribución la siguiente: Estadío I= 2%, Estadío II= 43%, Estadío III= 22% y Estadío IV= 18%. (tabla # 4) El 15% de las pacientes no se encontró estadificación clínica, por distintas

razones. Aunque este estudio no contempla carcinoma in situ (estadío 0), vale la pena mencionar que, actualmente, en Estados Unidos el 20% de los cánceres de mama detectados están en este estadío. Aproximadamente el 40% de las pacientes en el presente estudio (estadío III y IV) tendrán una sobre-vida del 50% a los 5 años. (21)

En cáncer de mama, el mayor impacto en sobre-vida de las pacientes lo aporta la detección temprana. Desconocemos la existencia de programas de detección temprana de cáncer de mama en Guatemala. Los casos diagnosticados fuera de un programa de tamisaje usualmente pertenecen a cánceres invasivos. En el registro nacional de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)(11), 1995, se reporta la siguiente distribución por estadíos: Estadío 0 (Carcinoma in situ)= 0.8%, Estadío I= 2.3%, Estadío II= 8.5%, Estadío III= 30.2%, Estadío IV= 9.3% y no determinado= 48.9%. Si a estos datos se les aplica el conocimiento de sobre-vida observado en otros países, podríamos asegurar curación a menos del 1% (Casos del INCAN con carcinoma in situ) y posible curación (Estadíos I), dependiendo de la presencia de otros factores pronósticos, a menos del 3% (INCAN= 2.3 ó presente estudio 2.2%). A más del 95% (INCAN ó presente estudio) de estos pacientes (Estadíos II, III y IV) no podemos ofrecerle curación.

Los tumores que amplifican Her2/neu tienden a ser más agresivos y casi siempre son detectados en estadíos clínicos con afección a ganglios linfáticos. (23) Esta agresividad también se observa en pacientes con estadíos clínicos tempranos, pues se sabe que hasta un 30% de las pacientes con adenocarcinomas de mama sin afección a ganglios linfáticos, pero que sobre-expresan Her2/neu, con tratamiento quirúrgico único, recaen con afección a ganglios regionales axilares e incluso con metástasis. (17,23) Por lo tanto,

estos casos deberían tener un seguimiento estricto por parte del grupo multidisciplinario tratante.

El estadio clínico IIIa reveló, en el presente estudio, el mayor porcentaje de positividad para Her2/neu (62%).(gráfica # 2) Este porcentaje de positividad se debe a que en este estadio clínico se encuentra un número relativamente alto (tabla # 5) de pacientes  $\leq$  de 55 años (31%), quienes poseen mayor prevalencia de sobre-expresión de He2/neu.

En Estados Unidos, el número de casos detectados de cáncer de mama se ha incrementado un 4% cada año desde 1980, este incremento lo atribuyen principalmente a programas de detección temprana para cáncer de mama, los cuales han logrado disminuir la mortalidad un poco. (20) Sin embargo, entre los cánceres detectados en pacientes  $\leq$  50 años, la mortalidad sigue siendo alta.(20,26) Muchos de estos casos sobre-expresan Her2/neu y se acompañan de otros factores de mal pronóstico. En el presente estudio, de las 272 pacientes, 45 eran jóvenes ( $\leq$  de 40 años), de éstas, el 42% sobre-expresó Her2/neu y la única que estaba en estadio clínico I, poseía un resultado de Her2/neu indeterminado. (tabla # 6)

Los resultados del presente estudio muestran que las pacientes al momento del diagnóstico son relativamente jóvenes, que sus cánceres tienen sobre-expresión del Her2/neu similar a la reportada en la literatura, y que el porcentaje de ellas con tumores en etapas curables, es bajo. Si la población de este estudio es un reflejo de las pacientes con cáncer de mama en el resto del país, su detección tardía es un hallazgo preocupante. Si el propósito principal en el combate de cáncer de mama es curar, no poseemos mejor alternativa que la implementación de programas de detección temprana.

## **IX. Conclusiones:**

1. En este estudio, el promedio de edad de las pacientes con adenocarcinoma de mama es de 52 años.
2. Casi la mitad de las pacientes estudiadas (46%) tenía  $\leq$  de 50 años de edad.
3. La prevalencia de sobre-expresión de Her2/neu en este estudio es de 29%.
4. La sobre-expresión de Her2/neu en pacientes  $\leq$  40 años, en este estudio, es mayor (42%) que el de toda la población analizada (29%).
5. El 64% de las pacientes con sobre-expresión de Her2/neu eran  $\leq$  de 55 años de edad.
6. El estadio clínico con mayor prevalencia de sobre-expresión de Her2/neu fue el IIIa (62%).
7. Únicamente el 2.2% de las pacientes estudiadas presentaba estadio clínico I.

## **X. Recomendaciones:**

1. Implementar programas de detección temprana de cáncer de mama en el país, para aumentar el porcentaje de pacientes en estadíos con posibilidades de curación.
2. Considerar la determinación de sobre-expresión de Her2/neu en pacientes con adenocarcinoma de mama metastásico, pues los casos positivos tienen alternativas terapéuticas.
3. Debido al alto porcentaje de pacientes jóvenes ( $\leq$  de 40 años) en este estudio, se sugiere determinar mutaciones genéticas, ya que familiares de primer grado pueden beneficiarse de dicha información.
4. Realizar estudios de seguimiento para determinar recaídas, período libre de enfermedad y sobre-vida total de las pacientes incluidas en este estudio, en relación a sus resultados de Her2/neu.

## **XI. Resumen:**

El presente trabajo de tesis se realizó con el propósito de determinar la prevalencia de sobre-expresión de Her2/neu en pacientes con adenocarcinoma de mama, en el laboratorio de Patología Molecular S.A. Para ello, se revisaron los reportes de patología y expedientes clínicos del lugar de procedencia de las muestras. Se incluyó un total de 272 pacientes, a quienes se les determinó sobre-expresión de Her2/neu entre Agosto 2000 y Abril 2002.

Se encontró un promedio para todas las pacientes de 52 años, menor que el descrito en la literatura para diagnóstico de cáncer de mama (67 años). La prevalencia de sobre-expresión de Her2/neu fue de 29%, la cual es similar a la descrita en otros estudios (25-30%). Sin embargo, la prevalencia para pacientes  $\leq$  de 40 años fue de 42%. Las pacientes con sobre-expresión de Her2/neu tuvieron un promedio de edad de 45 años, el 64% de ellas era  $\leq$  de 55 años, y el 62% estaban en estadio IIIa.

Únicamente el 2.2% de las pacientes se encontró en estadios clínicos en los cuales se puede alcanzar curación (Estadio I).

Los resultados de este estudio indican que la prevalencia de sobre-expresión de Her2/neu, en pacientes con adenocarcinoma de mama, es similar a la reportada en la literatura, que dicha sobre-expresión es más frecuente en pacientes jóvenes y en estadios clínicos II, III y IV.

## XII. Referencias Bibliográfica:

- 1)ADIS, International. Adis New Drug Profile, Trastuzumab(anti-HER2 Monoclonal Antibodies), BioDrugs, New Zealand, Adis International limited publisher, 2000.
- 2)Azadeh Stark, MD.,Ph.D., et al. HER-2/neu Amplification In Benign Breast Disease and the Risk of Subsequent Breast Cancer, Journal of Clinical Oncology,January 2000, 18(2), pp. 267-274.
- 3)Brian J.Lewis y Robert M.Conry. Cáncer de Mama. En Tratado de Medicina Interna, Cecil, 20<sup>a</sup> edición, México, Interamericana, 1997 (pp.1523-1529)
- 4)Cambios en el seno y riesgo de desarrollar cáncer de mama, National Cancer Institute, Cancer Facts.<http://cis.nci.nih.gov/fact/3-69.htm>.
- 5)Cáncer en el seno, National Cancer Institute, Cancer Facts.<http://cis.nci.nih.gov/fact/3-68.htm>.
- 6)DAKO Corporation., Diagrama de Flujo para Inmunohistoquímica (IHQ) HER2., DAKO Clinical connection., Carpinteria, California, printed by DAKO corporation, 2000.
- 7)DAKO Corporation., Screening for HER2; Clinical Background, DAKO Clinical connection., Carpinteria, California, printed by DAKO corporation, 2000.
- 8)Dennis J. Salmón, MD.,Ph.D.,et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med,2001, March 15:344(11) pp.783-792.

- 9)Frederick K. Schoen, MD., Ph.D. et al. La mama. En su Patología Quirúrgica de Robbins, Quinta edición, Madrid, Interamericana, 1995, (pp. 1215-1222).
- 10)Herceptin, 1er. Congreso guatemalteco, 2001, Guatemala, Guatemala, Conociendo Her2/neu, Brusselas, Bélgica, editorial Gardiner-Caldwell communications limited.
- 11)Instituto de Cancerología Nacional, Registro nacional de cáncer, primer informe de registros hospitalarios del instituto de cancerología, 1995, INCAN, Guatemala 1999 (pp. 3,45,46,67).
- 12)J.Dirk Iglehart, MD. Mama. En Tratado de Patología Quirúrgica, Decimocuarta edición, México, Interamericana,1995, volumen 1, (pp.582-603).
- 13)Julie R. Gralow, MD., Herceptin for the treatment of metastatic breast cancer, Current Practice of Medicine, 1999 November: 2(3), pp. 1-4
- 14)Kathy S. Albain, MD., et al., HER2 Overexpression in Breast Cancer, Roche Corporation, UK, printed Gardiner-Caldwell Communication limited, September 2000.
- 15)Melody A. Cobleigh, MD., Ph.D.,et al., Multinational study of the efficacy and safety of humanized Anti-Her2 Monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease,Journal of Clinical Oncology, 1999:17(9)pp.2639-2648.

- 16) Michael P. DiGiovanna, MD., Ph.D. Clinical Significance Of HER-2/neu Overexpression: Part I; PPO updates principles and practice of oncology, 5<sup>th</sup> edition, Volume 13, Number 9, London, editorial Lippincott Williams and Wilkins Healthcare, 2001.
- 17) Mien-Chie Hung MD., Ph.D., et al., Basic Science of Her-2/neu: A Review, Seminars in Oncology, 1999, August, 26(4): pp. 51-59.
- 18) Moacyr Da Silva, MD., Ph.D, Relevant Prognostic/predictive markers in breast cancer, DAKO Clinical Connection., Carpinteria, California, printed by DAKO corporation, 2000.
- 19) M. Nadji, MD and C. Gomez-Fernandez, MD, Ph.D., Immunohistochemistry of HER2 in Breast Cancer, Dako Clinical Connection., Miami, Florida, Memorial Medical Center, printed by DAKO corporation, 1999.
- 20) National Cancer Institute, Estimated New Cancer cases and deaths by Sex for all sites, US 2001, <http://cis.nci.nih.gov/breast/statistics>
- 21) Oliver H. Beahrs, MD. et al, Breast in Handbook of Staging of Cancer, Fourth edition, Philadelphia, 1995, printed by J.B Lippincott Company, pp.(161-167)
- 22) Peter M. Ravdin MD., Ph.D., Should Her2 status be routinely measured for all breast cancer patients?, Seminars in Oncology, 1999, August, 26(4): pp.117-123.
- 23) Roche Corporation, HER2 Monograph, Roche Corporation, UK, printed Gardiner-Caldwell Communication limited, September 2000.

- 24)Roche Corporation., HER2 status-changing clinical Practice, Roche Corporation, Vienna, Austria, Printed Gardiner-Caldwell Communication limited, September 2000.
- 25)Roche Corporation., HER2 State-of-the-Art-Conference First Switzerland congress, Report. Brussels, Belgium, Printed Gardiner-Caldwell Communication limited, November 21-23,1999.
- 26)Sirovich, Brenda E. et al, Pruebas de detección del cáncer de mama, Clínicas de Norteamérica, 1999,Jan, Vol 5,(2). pp.924-944.

**XIII. Anexos.**

**Universidad San Carlos de Guatemala:**  
Facultad de Ciencias Médicas  
Unidad de Tesis  
Laboratorio de Patología Molecular S.A.  
Agosto 2000 a Abril 2002  
Sobre-expresión del receptor  
c-erb-2 (Her2/neu) en adenocarcinoma de mama  
Responsable: Br. Carlos Gonzalo Estrada Pazos.

Iniciales: \_\_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Presencia de receptor Her2/neu

**Positivo** \_\_\_\_\_ **Indeterminado** \_\_\_\_\_ **Negativo** \_\_\_\_\_

Estadío Clínico:

**Estadío I** \_\_\_\_\_

**Estadío II a** \_\_\_\_\_

**Estadío II b** \_\_\_\_\_

**Estadío III a** \_\_\_\_\_

**Estadío III b** \_\_\_\_\_

**Estadío IV** \_\_\_\_\_

**Estadío Indeterminado** \_\_\_\_\_

