



BENEMERITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y
ESTUDIOS DE POSGRADO
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DEL ÁREA DE SALUD

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES AL SERVICIO DE LOS PODERES DEL
ESTADO DE PUEBLA**

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES 5 DE MAYO

TITULO DE LA TESIS:

**CORRELACIÓN DE EXPRESIÓN DE HER2NEU Y RECEPTORES
HORMONALES EN TEJIDO MAMARIO Y TEJIDO LINFOIDE AXILAR
EN PACIENTES DERECHOHABIENTES AL ISSSTEP CON
DIAGNOSTICO DE CÁNCER DE MAMA DEL AÑO 2016 AL 2020.**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

**PRESENTA
DORA LUZ MACIEL HERNANDEZ**

ASESOR DE TESIS:

DRA. MIRIAM IXEL ESCAMILLA LOPEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA

ASESOR METODOLOGICO:

DR MIGUEL ANGEL MARTINEZ ROMERO



ISSSTEP
Instituto de Seguridad y Servicios
Sociales de los Trabajadores al
Servicio de los Poderes del Estado
de Puebla.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO.

Correlación de expresión de HER2neu y receptores hormonales en tejido mamario y tejido linfóide axilar en pacientes derechohabientes al ISSSTEP con diagnóstico de cáncer de mama del año 2016 al 2020.

Tipo de investigación:

Básica___ Farmacológica___ **Epidemiológica**_ Experimental___

Otra_____

INVESTIGADORES:

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Nombre y cargo: Dra. Miriam Ixel Escamilla López.

Oncóloga médica

firma_____

INVESTIGADOR PRINCIPAL.

Nombre y cargo: Dra. Dora Luz Maciel Hernández.

Residente de Cuarto año de Medicina Interna.

Firma _____

INVESTIGADOR(ES) ASOCIADO(S):

Dr. Eduardo Téllez Bernal.

Oncólogo médico.

Firma _____



SEDE.

Servicio de oncología médica/medicina interna hospital de especialidades 5 de mayo, ISSSTEP.

Servicio de patología del hospital de especialidades 5 de mayo ISSSTEP.

INDICE



Contenido

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCION	5
3. ANTECEDENTES.....	6
4. JUSTIFICACIÓN.....	21
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
6. HIPÓTESIS.....	23
7. OBJETIVO.....	23
8. MATERIALES Y MÉTODO.....	23
8.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA	23
9. MUESTREO.....	24
10. CRITERIOS DE SELECCIÓN:.....	25
11. DISEÑO Y TIPO DE MUESTRA.....	26
12. DEFINICION DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	26
13. METODO DE RECOLECCION DE DATOS	28
14. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS	29
15. HIPOTESIS ESTADISTICA	30
16. PRUEBAS ESTADISTICAS	30
17. LOGISTICA.....	30
14.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO	34
15. PRESENTACION DE RESULTADOS	34
16. DISCUSION.....	37
17. CONCLUSIÓN.....	40
15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	41



1. RESUMEN

Referirse a la palabra cáncer se considera un término que comprende un conjunto de enfermedades caracterizadas por presentar una cantidad importante de células que suelen presentar un crecimiento anormal a su vez con alto índice anormal en su replicación. Estas mismas células desorganizadas adquieren la capacidad de poder invadir otras partes del cuerpo diferentes al sitio donde se llevó a cabo su origen, esto último se considera en terminología médico-oncológica como actividad metastásica.

Es importante mencionar que tanto en el mundo como principalmente en nuestro país, México, las neoplasias representa un problema de salud importantemente grave esto debido al gran número de pacientes que fallecen asociados a esto.

En las pacientes femeninas mexicanas, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común, ocupando un aproximado del 25% de los casos. No obstante, la falta de información que ayude a prevenir y detectar oportunamente esta neoplasia constituye un reto substancial para la sociedad mexicana, es por ello que el objetivo de este artículo es realizar una revisión actualizada y metódica de los tipos de cáncer de mama más frecuentes en las mujeres mexicanas, así como los principales factores de riesgo asociados a su aparición.

Diversos estudios han encontrado que en nuestro país predomina el carcinoma de mama ductal invasivo y el subtipo molecular luminal A (ER+, PR+ HER2-), siendo los Estados del norte los que donde se ha documentado dicha incidencia. Este fenómeno se ha asociado primordialmente debido a la abrupta transición de hábitos en cuanto al estilo de vida entre estos destacando los cambios en la alimentación, disminución en la cultura de lactancia materna y la ausencia de actividad física, así mismo como el sedentarismo. Actualmente, con el empleo de técnicas moleculares, se puede dar un diagnóstico más preciso y, con ello, un tratamiento más efectivo contra esta enfermedad.



2. INTRODUCCION

El cáncer de mama se encuentra dentro de las causas cardinales de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo ⁽¹⁾, y la mortalidad está disminuyendo debido al desarrollo de mejores terapias neo adyuvantes y adyuvantes.

Las células tumorales tienen características exclusivas y especiales que las hacen biológicamente distintas de las células normales que las originan. ⁽¹⁾Además, las neoplasias malignas son heterogéneas y se originan a partir de diferentes clones, cada uno con un patrón de crecimiento y potencial metastásico diferente.

En la última edición del AJCC (2), los pacientes con cáncer de mama se clasifican en estadios pronósticos según los hallazgos histopatológicos: tamaño del tumor primario, grado histológico, metástasis en los ganglios linfáticos y expresión de HER2neu y del receptor hormonal. Estos últimos se analizan en busca de tumores primarios de mama, pero esto no tiene en cuenta las posibles diferencias entre el tumor primario y las metástasis en los ganglios linfáticos. De acuerdo con el modelo de progresión tumoral multiclinal, el proceso de metástasis es el resultado de un proceso de múltiples pasos que llevan a la pérdida de las propiedades de diferenciación de las células. Sin embargo, muy pocas células de un tumor son capaces de completar este proceso y adquirir la capacidad de metastatizar, lo que podría condicionar un comportamiento diferente entre el tumor principal y las lesiones metastásicas.

Entre los factores de pronóstico clínico en el cáncer de mama, el número de metástasis en los ganglios linfáticos es el más importante, pero no se considera la biología del tumor.

Algunos estudios de pérdida de heterocigosidad han demostrado que los tumores de mama primarios y sus metástasis en los ganglios linfáticos comparten un origen clonal similar (3), y además, solo unos pocos estudios clínicos han investigado la correlación entre las metástasis en los ganglios linfáticos y el tumor de mama primario. Correlación de estudios en poblaciones europeas y asiáticas, incluido un pequeño número de análisis. ^(4,5)



3. ANTECEDENTES

3.1 ANTECEDENTES GENERALES

CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es un problema de salud a nivel internacional. A nivel mundial, este representa casi una cuarta parte de todos los cánceres en mujeres y, a partir de 2020, el cáncer de mama femenino se ha convertido en el más comúnmente diagnosticado, con un estimado de 2,3 millones de casos nuevos.⁽⁶⁾

EPIDEMIOLOGÍA

En los Estados Unidos, se estima que 287 850 mujeres y 2710 hombres serán diagnosticados con cáncer de mama invasivo y 51 400 mujeres adicionales con carcinoma ductal in situ (CDIS) en 2022.⁽⁷⁾

La probabilidad de que una mujer sea diagnosticada con cáncer de mama a lo largo de su vida ha aumentado de aproximadamente una de cada 11 mujeres en 1975 a una de cada ocho en la actualidad.⁽⁷⁾

El número de mujeres diagnosticadas sigue creciendo. El número de mujeres en los grupos de edad con riesgo de cáncer de mama está aumentando. Entre 2004 y 2018, el número ajustado por edad de nuevos casos de cáncer de mama en mujeres aumentó ligeramente, un promedio de 0,5 por ciento por año.⁽⁶⁾

La incidencia del cáncer de mama invasivo en mujeres menores de 50 años se ha mantenido relativamente estable durante la última década. Sin embargo, las tendencias recientes muestran que entre las mujeres adolescentes y adultas jóvenes (de 15 a 39 años), donde la incidencia de cáncer de mama invasivo es relativamente baja (22,6/100.000), la tasa aumentó aproximadamente un 1,1 por ciento por año entre 2010 y 2017.⁽⁸⁾

En 2018, el Proyecto de Estimación de Incidencia y Mortalidad en Cáncer del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), registró al cáncer de mama como el tipo de cáncer más común en el mundo, con una incidencia mayor a 45 casos por cada 100,000 habitantes, siguiendo el cáncer de próstata y de pulmón.⁽⁹⁾

¿QUE PASA EN MÉXICO?



En México, el cáncer de mama se registró como el segundo tipo de cáncer más común después del cáncer de próstata. Sin embargo, es el cáncer más común entre las mujeres y representa el 25 por ciento de los casos. ⁽⁹⁾

Entre 2011 y 2016 se registró una tendencia creciente en el número de muertes por esta enfermedad, llegando a 16 muertes por cada 100.000 mujeres mayores de 20 años.

Por ello, esta neoplasia se considera la Principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres en México, siendo las más afectadas aquellas de entre 50 y 59 años de edad. Geográficamente, durante la década de 2000-2010, los Estados que presentaron las mayores tasas de mortalidad y morbilidad de cáncer de mama fueron Sonora, Sinaloa, Tamaulipas, Coahuila, Baja California, Nuevo León y Ciudad de México. Esta incidencia se mantuvo en el año 2015, según un estudio realizado por el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (CNEGSR) ⁽⁹⁾

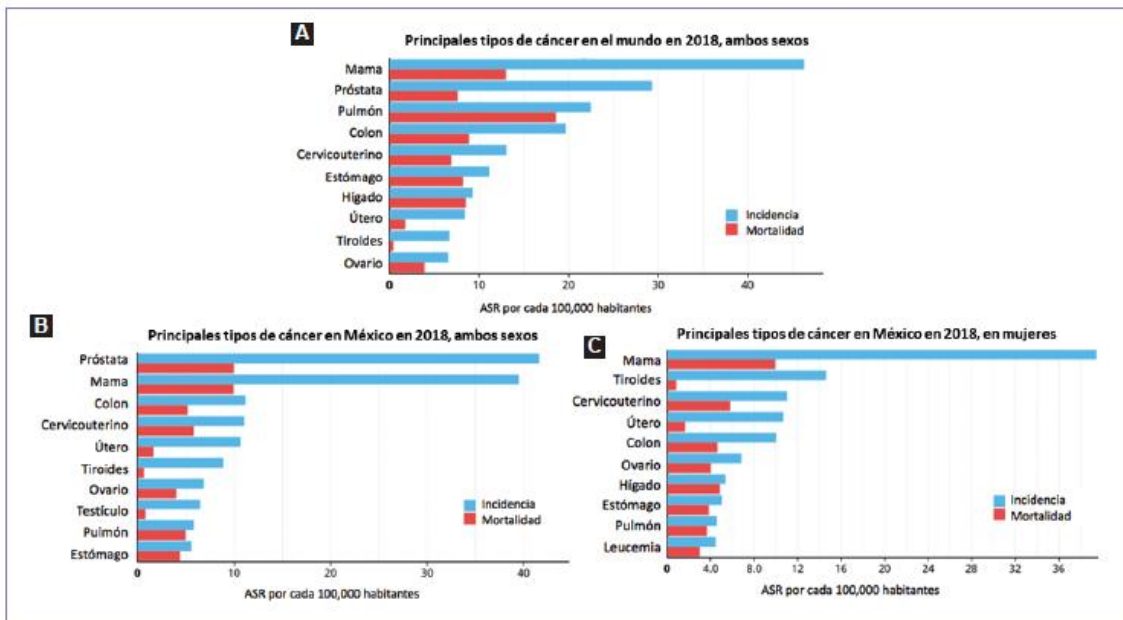


Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad estimadas por los principales tipos de cáncer en 2018 en: el mundo para ambos sexos (A), México para ambos sexos (B) y México para mujeres (C).

ASR: tasa estandarizada por edad con base en la población mundial.

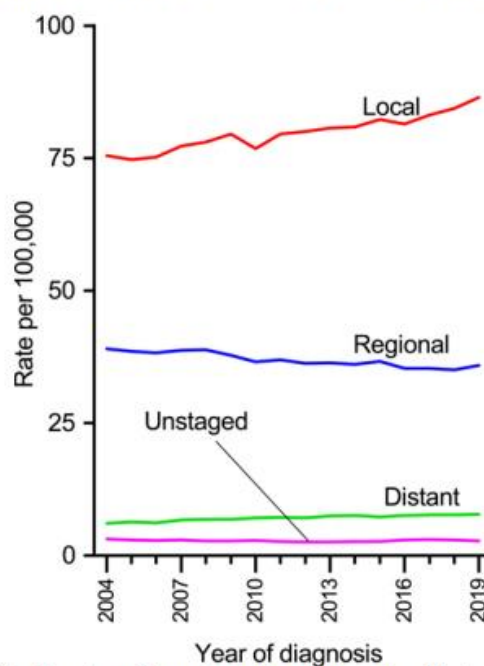
Fuente: *Cancer Today, 2018*⁹.



En el siguiente esquema podemos observar datos comparables disponibles entre 2004 y 2019 de los registros SEER 22 que utilizan un sistema de clasificación de etapas actualizado ⁽⁹⁾

La tasa de incidencia de la enfermedad en estadio local ha aumentado un 0,9 % por año y ha disminuido en aproximadamente un 0,7% por año para la enfermedad regional. Una vez más, la tasa de incidencia de la enfermedad en estadio distante aumentó un 2,5 % anual durante 2004-2011, pero se ha reducido a un aumento anual del 0,9 % anual durante 2015-2019. ⁽¹⁰⁾

Figure 3. Female Breast Cancer Incidence Rates by Stage, U.S., 2004-2019[4]



Source: SEER 22 areas (San Francisco, Connecticut, Hawaii, Iowa, New Mexico, Seattle, Utah, Atlanta, San Jose-Monterey, Los Angeles, Alaska Native Registry, Rural Georgia, California excluding SF/SJM/LA, Kentucky, Louisiana, New Jersey, Georgia excluding ATL/RG, Idaho, New York, Massachusetts, Illinois, and Texas).



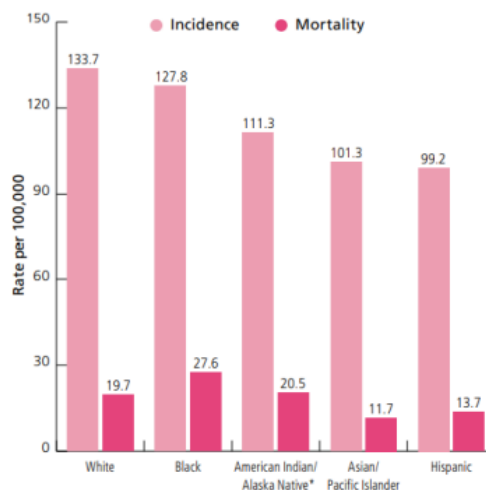
MORTALIDAD

En 2020, 684.996 personas murieron de cáncer de mama en todo el mundo. En Estados Unidos, alrededor de 43.250 mujeres y 530 hombres morirán de cáncer de mama en 2022. Entre 2016 y 2020, la edad promedio de quienes murieron por cáncer de mama fue de 70 años. Sin cambios importantes en la prevención o el tratamiento, se estima que 1,04 millones de mujeres en todo el mundo morirán de cáncer de mama en 2040 ⁽¹⁰⁾.

La mayoría de las muertes por cáncer son causadas por la propagación de la enfermedad a otras partes del cuerpo y la consiguiente disminución del funcionamiento de órganos vitales como los pulmones, el hígado y el cerebro. ⁽¹⁰⁾

Entre los años 1975 a 1990, las tasas de mortalidad por cáncer de mama en los Estados Unidos aumentaron y luego comenzó a disminuir a fines de la década de 1990 para todas las mujeres. Sin embargo, hay sorprendentes diferencias en la tasa de muerte por cáncer de mama por raza y etnia, con personas no hispanas (NH) Las mujeres negras tienen una tasa de mortalidad 41% más alta en comparación con las mujeres blancas NH, a pesar de una menor incidencia de cáncer de mama ⁽¹⁰⁾ .

Figure 5. Female Breast Cancer Incidence (2015-2019) and Death (2016-2020) Rates by Race/Ethnicity, U.S.[6]



Source: Incidence – North American Association of Central Cancer Registries, 2022. Mortality – National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2022. Rates are per 100,000 and age adjusted to the 2000 U.S. standard population. Incidence rates are confined to Purchased/Referred Care Delivery Area (PRCDA) counties, while mortality data are for the entire U.S. with adjustment factors for racial misclassification applied.



Las tasas se mantuvieron estables para los asiáticos/isleños del Pacífico y los indios americanos/nativos de Alaska mujer. Las causas del descenso de la mortalidad son multifactoriales y se han atribuido a factores tales como la detección más temprana y tratamientos mejorados. ⁽¹⁰⁾

FACTORES DE RIESGO

Los estudios epidemiológicos han demostrado varios factores de riesgo de cáncer de mama. Estos estudios proporcionan información sobre los factores de riesgo a nivel poblacional, pero no han demostrado ser efectivos para predecir el riesgo de cáncer en humanos. ⁽⁹⁾

Factores de riesgo asociado donde se observa un aumento creciente en el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo en más de cuatro veces incluyen, edad (65+ versus <65 años, aunque el riesgo aumenta en todas las edades hasta los 80 años), diagnóstico de hiperplasia atípica y/o carcinoma lobulillar in situ, o la presencia de una variación genética patógena (p. ej., BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53). ⁽⁹⁾

Factores de riesgo que acrecientan el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo entre dos y menos de cuatro veces incluyen diagnóstico previo de CDIS, niveles elevados de hormonas endógenas (posmenopáusicas), dosis altas radiación al tórax (tratamiento del linfoma de Hodgkin), mamas densas así como dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama.

Se conoce que muchos otros factores de riesgo adicionan modestamente el riesgo hasta el duplo son; ingesta de alcohol, menarca precoz (<11 años), niveles séricos elevados de estrógenos o testosterona (premenopáusica), concepción del primer embarazo mayo a los 30 años, menopausia tardía (≥ 55 años) y mujeres que no dieron de lactar. ⁽⁹⁾

A si mismo se tiene registro de cofactores que suelen ir de la mano con el desarrollo del cáncer de mama , tales como ; Obesidad principalmente en pacientes posmenopáusica, antecedentes personales de cáncer de ovario o de endometrio, la hiperplasia ductal habitual, enfermedad fibroquistica de mama o desarrollo de fibroadenomas, a su vez se ha asociado el uso a largo plazo de



terapia hormonal que sea a base de estrógeno y progestina, uso reciente de anticonceptivos hormonales, aumento de peso en la edad adulta y estatura alta.⁽⁹⁾

CICLO CIRCADIANO

Según diversos autores, los cambios en el ciclo circadiano se han asociado con la aparición de diversos trastornos cancerígenos, entre los que destaca el cáncer de mama. Datos de un estudio realizado en nuestro país sobre pacientes sin antecedentes familiares de cáncer mostraron que las mujeres que trabajaban en el turno de noche (9:00 pm a 7:00 am) tenían casi nueve veces más probabilidades de desarrollar cáncer de mama que las mujeres que nunca desarrollaron trabajos nocturnos.⁽⁹⁾

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MEXICANAS

Basándose en el ininterrumpido incremento de la incidencia del cáncer de mama en la nación, se han identificado varios de factores de riesgo coligados con su desarrollo, entre ellos el origen étnico, los antecedentes heredo-familiares, los antecedentes personales y los antecedentes reproductivos; Presencia de mutaciones en BRCA1/2 y estilo de vida.⁽⁹⁾

TIPIFICACION POR ORIGEN

Conforme con el origen, la neoplasia maligna de mama se clásica como ductal o lobular. El carcinoma ductal se le denomina cuando las células se replican en el revestimiento de los conductos mamarios. Y carcinoma lobulillar siendo el que se da cuando las células proliferan en los lóbulos de las glándulas productoras de leche.

El carcinoma ductal IN SITU por su abreviatura CDIS, se considera una masa o tumoración la cual no es invasiva, ya que la multiplicación celular es confinada a los conductos de la mama y no se lleva a cabo la replicación o diseminación a los tejidos circundantes. Por ello se le conoce como etapa cero. No obstante, las lesiones del carcinoma ductal in situ, suelen progresar a cáncer ductal invasivo



(CDI) , esto si las células atraviesan la base de la membrana ductal e invaden el parénquima adyacente. En este punto, las células tendrán la capacidad de poder diseminarse a través del sistema linfático o el torrente sanguíneo y hacer metástasis a otras partes del cuerpo ⁽¹¹⁾

Las lesiones que se encuentran en los lobulillos de la mama los cuales se encargan de la producción de leche materna, principalmente la hiperplasia lobular atípica, se denominan Carcinoma lobulillar in situ. Aunque no está muy extendido, se considera un precursor del carcinoma lobulillar invasivo (CLI), que aumenta las posibilidades de desarrollar esta afección entre 9 y 10 veces. Como las células que constituyen el CLI pueden migrar a órganos cercanos como los ganglios linfáticos y los conductos mamarios, como resultado puede producirse metástasis. ⁽¹¹⁾

Entre los años 2005 y 2014, el IEM-FUCAM en México realizó una encuesta sobre tipos de cáncer de mama, en donde descubrieron que el 79.7% de los diagnosticados tenían lesiones originadas en los conductos, el 7.8% provenían de los lóbulos y el 4.2% eran una mezcla de los dos. Este estudio retrospectivo arroja luz sobre la prevalencia y distribución del cáncer de mama en México. ⁽⁹⁾

Dentro de este estudio, el 41,2% de los casos presentaron invasión linfovascular. Los participantes pertenecen principalmente a la extinta iniciativa Seguro Popular (Comisión Nacional de Protección Social en Salud), mientras que otros están asociados al IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) y al ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado) ⁽⁹⁾

Por otro lado en el Hospital Ángeles Pedregal se realizó un estudio en pacientes con cáncer de mama de la Ciudad de México, revelando que el tipo de tumor predominante fue el CDI (80.13%). Le siguen de cerca CLI (11,68%) y Mixto (8,19%). El diagnóstico de esta clasificación se basa en estudios histológicos, pero también es necesario cuestionar el origen. Se requiere un seguimiento adicional mediante técnicas de imagen como mamografía, ecografía o resonancia magnética. Esto con el objetivo de establecer el tamaño y diseminación del tumor mediante el sistema TNM (tumor, nódulos y metástasis) ⁽¹²⁾



TIPIFICACIÓN POR MARCADORES MOLECULARES

En la actualidad, el cáncer de mama suele ser clasificado mediante marcadores moleculares; que son proteínas del núcleo celular o de la superficie celular, principalmente el receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR) y la proteína HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano). Estas proteínas se sobre expresan en el cáncer de mama, ⁽¹³⁾ El HER2, cuya sobreexpresión ocurre en aproximadamente el 20-30% de los cánceres de mama como resultado de la amplificación de la región cromosómica 17q12-21 y se asocia con subtipos agresivos y mala supervivencia.

La expresión de receptores proporciona información importante para el diagnóstico, pronóstico y principalmente para tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. El diagnóstico preciso del estado de HER2 es importante porque está relacionado con la terapia con trastuzumab y otros fármacos que mejoran la supervivencia en estos pacientes. Se han desarrollado varios métodos de diagnóstico que determinan el estado de HER2 en tejidos tumorales, como la inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación in situ (ISH). Algunos resultados de IHC se clasificaron como equívocos, por lo que se sugirió la IHC como prueba de detección inicial seguida de una prueba de ISH confirmatoria ¹³⁾Se localiza principalmente en el núcleo o en el citoplasma celular y función) a como un factor de transcripción en respuesta a su unión con la hormona estradiol, propiciando la expresión de sus genes blanco, entre los que se encuentran las ciclinas D, A y E, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el PR.⁽⁹⁾



En contra parte, La progesterona, es indispensable ya que con esta se lleva a cabo desarrollo y madurez del tejido mamario en los periodos de la adolescencia así como también en el embarazo .Su unión se lleva a cabo con el Recepto de Progesterona, el cual conlleva a la expresión de genes blanco como C-myc, ciclina D1 y la sintetasa de ácidos grasos.

Hablando de un tejido mamario sano, los receptores de estrógeno (RE) y los receptores de progesterona (RP) se observan expresados solo en una escasa fracción de las células epiteliales de los ductos y de los lóbulos, y su cantidad es variable conforme al ciclo menstrual y la etapa reproductiva. En las neoplasias de mama, la presencia desmedida de sobreexpresión de receptores de estrógenos, los cuales tienen alta influencia en cuanto a la malignidad de la enfermedad, además de verse relacionada con

la habilidad de la metástasis , así mismo con la respuesta a tratamiento antihormonal. Este tipo de neoplasias se vinculan con un pronóstico optimo ante la administración de fármacos antihormonales. En función de ello, en el cáncer de mama se han implementado diferentes terapias hormonales que antagonicen la señalización estrogénica. ⁽⁹⁾

Se menciona una serie de factores que pueden establecer una predicción en cuanto a respuesta a tratamiento; esto incluye la edad y raza/etnicidad, ya que el 15% de los cánceres de mama entre mujeres <50 años de edad y El 23 % de los cánceres de mama entre las mujeres afroamericanas son triples negativos. Además de diferencias moleculares conocidas entre los subtipos, también conllevan importantes diferencias clínicas dada la disponibilidad de terapias

Tabla 1. Subtipos moleculares de cáncer de mama más frecuentes en la población mexicana

Subtipo	Frecuencia (%)	Datos del estudio	Referencia
Luminal A (ER+ PR+ HER2-)	65	Hospital General de México 1,380 pacientes	Pérez-Rodríguez, 2015 ³³
Luminal B (ER+ PR- HER2+)	12		
HER2+ (ER- PR- HER2+)	9		
Basal o triple negativo (ER- PR- HER2-)	14		
Triple positivo (ER+ PR+ HER2+)	10.91	IEM-FUCAM 3,780 pacientes	Maffuz-Azis, et al., 2017 ¹²

IEM-FUCAM: Instituto de Enfermedades de la Mama, Fundación de Cáncer de Mama.



dirigidas para mujeres con receptores hormonales positivos y Tumores que sobreexpresan HER2, pero no para mujeres con enfermedad triple negativa. ⁽⁹⁾

Por otro lado, HER2 es una proteína receptora de factores de crecimiento. Los tejidos normales tienen un bajo nivel de expresión, ya que cuando HER2 se une a su ligando, se desencadena una cascada de señalización que conduce a la expresión de genes involucrados en la proliferación, migración y diferenciación celular. La sobreexpresión de este receptor se ha asociado con la aparición de cáncer de mama. La mayoría de los cánceres que presentan este receptor, no poseen receptores hormonales, es decir, son: HER2⁺ ⁽¹³⁾

Actualmente, el cáncer de mama con baja expresión de HER2 está recibiendo más atención. En otras palabras, cánceres de mama con baja expresión de la proteína HER (1+ o 2+) según la inmunohistoquímica. Aproximadamente el 50 % de los cánceres de mama no HER2⁺ expresan niveles bajos de proteína HER2. Sin embargo, su importancia clínica aún no se conoce y está bajo investigación en curso. ⁽¹³⁾

A pesar de que no parece existir alguna diferencia biológica en el resultado para aquellos con bajos niveles de expresión de HER2, emergen nuevas investigaciones que dirigen la quimioterapia a la proteína HER2 expresada a baja niveles en las células cancerosas. El 5 de agosto del 2022 se aprobó Trastuzumab deruxtecan-nxki (T-DXd), para pacientes adultas con cáncer de mama de HER2 con sobreexpresión baja no resecable o metastásico que han recibido una quimioterapia previa en el entorno metastásico o recurrencia de la enfermedad desarrollada durante o dentro de los 6 meses de completar la quimioterapia adyuvante. ⁽¹⁴⁾

SUBTIPO LUMINAL

Los tumores luminales tienen perfiles de expresión similares al epitelio luminal de la mama. Dentro de estos perfiles se incluyen las citoqueratinas luminales 8/18, los receptores hormonales (ER, PR) y genes asociados con la activación de la vía de ER. En esta clasificación el subtipo Luminal A es el más común (ER+ PR+ HER2-), los cuales presentan mayor expresión de genes relacionados



al receptor de estrógeno, por otro lado los tumores con expresión tipo luminal B (ER+ PR- HER2+) presentan menor expresión de receptores hormonales y mayor expresión de genes asociados a proliferación (ki-67).^(9,15)

SUBTIPO BASAL

El subtipo basal se define por expresar perfiles similares a las células basales presentes en otras partes del cuerpo y en el mioepitelio normal mamario, como las queratinas 5, 6, 14 y 17 y varios genes proliferativos.^(9,15)

Este subtipo está formado principalmente por los tumores triple negativo; es decir no cuentan con sobreexpresión de estrógenos, progesterona o HER2/NEU, aunque también hay tumores basales los cuales se caracterizan por expresar alguno de los receptores, así mismo también pueden presentarse tumores triple negativos los cuales pueden no contar con características basales.

Por otro lado, se conoce que los cánceres triple negativo, también pueden tener un origen mesenquimal o luminal, considerándose estos una subclasificación del tumor triple negativo. Se describe que los tumores triple negativo son más agresivos y tienen un pronóstico pobre, con un tiempo de supervivencia menor a cinco años, ya que cuentan alta incidencia de metástasis, principalmente a órganos viscerales.^(9,14,15)

Para México, según los casos atendidos en FUCAM, InCan (Instituto Nacional del Cáncer) e ISSEMyM (Instituto Estatal y Municipal del Seguro Social de México), el 65% de los casos son subtipo luminal A, hormonal positivo (ER+ PR+), mientras que el 21% son HER2+ (ER -PR -HER2+) y el 16% corresponden al subtipo triple negativo (ER-PR-HER2-). Resultados similares se observaron en otro estudio de un hospital general de México, con mayor prevalencia del subtipo luminal A (65%), seguido del subtipo basal triple negativo (14%). El subtipo luminal B representó el 12% de los casos, mientras que el HER2+ representó el 9%. Sumado a lo anterior, un estudio realizado en el Instituto de Enfermedades de la Mama de la FUCAM (IEM) muestra porcentajes muy similares, sumando el subtipo triple positivo ER+ PR+ HER2+ en un 10,91% de los casos.⁽⁹⁾



MUTACIONES GENÉTICAS

En condiciones no patológicas, los genes *BRCA1* y *BRCA2* se expresan en la pluralidad de los tejidos, cuya función se relaciona con procesos de respuesta de daño al ADN, progresión del ciclo celular, regulación de la transcripción génica y ubiquitinación observado una asociación entre la presencia de variantes mutadas de estos genes y la aparición de diferentes cánceres, especialmente el de mama; en mujeres, la susceptibilidad de padecer esta enfermedad se incrementa hasta un 80% para las portadoras de variantes tumorigénicas de *BRCA1* y *BRCA2*. En nuestro país se ha estimado que el 15% de las mujeres con cáncer de mama portan mutaciones de *BRCA1/2*.⁽⁹⁾

El 13% de estas mutaciones se encontraron en pacientes menores de 50 años, mientras que el 23% se detectaron en pacientes menores de 45 años. Adicionalmente, se ha reportado una proporción del 27% de los casos de cáncer de mama triple negativo y la portación de mutaciones de *BRCA*. Sin embargo, las pruebas genéticas para detectar mutaciones en *BRCA1/2* en los hospitales públicos mexicanos están limitadas debido a su alto costo y al tiempo de espera de resultados, que puede durar varios meses.⁽⁹⁾

3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS



Como se ha venido mencionando el cáncer de mama representa la quinta causa de muerte de todos los cánceres, figurando con aproximadamente 324,000 muertes, lo que representa un 14.3% del total. En nuestro país el cáncer de mama actualmente ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en el sexo femenino con una edad mayor de 25 años. ⁽¹⁹⁾

El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 Y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III Y IV, 42.1%; no clasificable, 16.1%; ocupando hasta en un 70% al momento del diagnóstico los tumores localmente avanzados el cual abarca estadios clínicos IIB hasta el IIIC. ⁽¹⁹⁾

La toma de decisiones en cuanto al tratamiento actualmente, se hay planteado la individualización la cual se basan en la actividad ganglionar, el estatus de receptores de estrógenos y progesterona en el tumor, el tamaño del tumor primario y el estadio al momento del diagnóstico. A pesar de estos factores se carece de predictores que con mayor exactitud determinen el pronóstico de la enfermedad. ⁽¹⁹⁾

Es por esto que se tiene la necesidad de estudiar y conocer nuevos marcadores, entre ellos factores que involucran la amplificación y sobreexpresión de protooncogenes. Uno de estos genes que se ha mencionado anteriormente es el gen HER-2, este fue descubierto inicialmente como resultado de estudios con ADN de neuroglioblastomas procedentes de ratas, inducidos por el carcinógeno etinil-nitrosa-urea. Este gen ha sido clonado por diversos grupos recibiendo nombres como neu, c-erbB-2, HER-2 o HER-2/neu. ⁽¹⁹⁾

El oncogén del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) codifica un receptor de la tirosina cinasa transmembranal, miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-1/EGFR, HER-2, HER-3 y HER-4), el cual ha evolucionado a un marcador mayor pronóstico para el cáncer de mama invasivo y como objetivo terapéutico para el mismo.



En numerosos estudios se ha confirmado que la amplificación o la expresión de sus productos se encuentran expresada en el 10% al 40% de los casos de cáncer de mama primario ⁽¹⁹⁾

El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2, HER-2/neu, c-erb B-2) fue descubierto por primera vez por Weinberg et al. en 1984, se encuentra ubicado en el cromosoma 17q21, este se encarga de la codificación de la proteína del receptor tirosín cinasa de transmembrana ⁽²⁰⁾. Slamon et al. lo describieron primero como un oncogén de amplificación en el cáncer de mama ⁽²¹⁾ .

Este tipo de receptores participan en la comunicación intercelular , así en la célula y estroma, además de transducción de señales, por el cual los factores de crecimiento externos afectan la transcripción de varios genes, que tienen como finalidad la activación enzimática, afectando la proliferación, supervivencia, motilidad y adhesión celular mediante las vías de transducción de señales como la vía de la proteína cinasa activada por RAS/mitógeno, la vía de la cinasa del fosfatidilinositol 3 (PI3K)/Akt, la vía del transductor y activador de la transcripción de la cinasa y señal de Janus, y la vía de la fosfolipasa C gamma⁽¹⁹⁾

Puede existir positividad o sobreexpresión del HER-2/neu en un heterogéneo grupo de enfermedades mamarias, entre las cuales se encuentran el carcinoma ductal in situ en la variedad de alto grado con enfermedad multifocal y con necrosis de comedón; en el carcinoma lobular invasivo se presenta una menor tasa de positividad (<10%); en la enfermedad de Paget suele ser positivo en todos los casos; en cuanto a los carcinomas de estirpe mucinosa positivos a HER2/neu cursan de forma agresiva; en cuanto al cáncer de mama hereditario relacionado con mutaciones de las líneas germinales en BRCA 1 o BRCA 2 suelen cursar con menor frecuencia con sobreexpresión de HER-2/neu en comparación con la enfermedad esporádica. En el estatus de HER-2 entre el tejido del tumor primario y el metastásico se ha encontrado una fuerte consistencia, con reportes de tasas de discordancia de 20-30% ⁽²²⁾

Dependiendo del tamaño del tumor primario, el estado del receptor tumoral, la actividad de los ganglios linfáticos y el estadio en el momento del diagnóstico



determinan la decisión terapéutica. Un nuevo predictor y objetivo terapéutico para la enfermedad es ahora el gen HER 2/neu. En la literatura, se informa que la tasa de expresión está entre el 9% y el 74%, con un riesgo relativo medio de supervivencia de 2,74 ⁽¹⁹⁾

En los carcinomas de mama y las lesiones mamarias benignas, los estrógenos se expresan junto con la progesterona; estas dos hormonas tienen buenos pronósticos y están altamente correlacionadas con la respuesta a la terapia hormonal. Con el tiempo, se han realizado numerosos estudios sobre la modulación de los receptores hormonales en el cáncer de mama, pero se establecieron pocas correlaciones con otros indicadores de pronóstico ⁽¹⁴⁾

Los carcinomas de mama invasivos sin tipo especial (IC NST) son tumores heterogéneos que exhiben distintos factores pronósticos incluso en pacientes con características clínicas similares. Actualmente, se han examinado multitud de datos clínico-patológicos para formular hipótesis sobre el pronóstico y determinar métodos de tratamiento. ⁽¹⁸⁾

En el cáncer de mama locamente avanzado la sobreexpresión de HER-2/neu es de un aproximado del 19.7%, y esto mismo se ha relacionado con mayor incidencia en recaída y actividad tumoral a hueso. En los pacientes con carcinoma lobulillar se observa mayor recaída, esto último ligado al estado de los receptores y el estado menopáusico. ⁽¹⁹⁾

Las metástasis en los ganglios linfáticos son el factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer de mama. El tejido tumoral primario y el ganglio linfático axilar se evaluaron histológicamente y la expresión de ER, PR y HER-2/neu: La expresión de ER y PR se demostró en el 78,7% y el 76,4%, respectivamente, y se detectó sobreexpresión de HER-2/neu en el 13,2% de los casos. ⁽¹⁶⁾

Actualmente, con el advenimiento de la terapia dirigida contra el HER-2/neu positivo, los principales sitios de metástasis se reportan al sistema nervioso central, con disminución de la incidencia a las vísceras; esto sustentado por la incapacidad de ciertas terapias biológicas para atravesar la barrera hematoencefálica. Actualmente el cáncer de mama se estima que representa el



segundo tumor causante de metástasis cerebrales, siendo diagnosticadas en aproximadamente el 6% al 16% del cáncer de mama metastásico, en autopsias incrementando hasta en un 18% al 30% ^(19,23)

El aumento incidencia de metástasis cerebrales en el anti-HER2 dirigido con la terapia probablemente refleja una supervivencia prolongada, una predilección biológica por el sistema nervioso central (SNC) y una Sitio santuario para metástasis en el SNC. Para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que se someten a un tratamiento de conservación de la mama y reciben terapia sistémica, el riesgo de metástasis cerebrales a los 10 años es alrededor del 12%. Por el contrario, 50% de los pacientes con enfermedad metastásica HER2 positiva desarrollar metástasis cerebrales durante su enfermedad ⁽²⁴⁾

El cáncer de mama triple positivo tiene más probabilidades de tener metástasis en los ganglios linfáticos axilares y ER+/PR+/HER-2. Esto agregándose la relación entre el tamaño y el grado del tumor con la afectación de los ganglios linfáticos. Los carcinomas de mama triple positivos cursan mayormente con actividad tumoral a nivel ganglionar. Por ello se estipula que el tamaño del tumor, el grado del tumor y los subtipos patológicos tienen una asociación con el estado de los ganglios linfáticos axilares ^(16,17, 25)

El tamaño del tumor ante el diagnóstico se correlaciona con una mayor probabilidad de afectación axilar en pacientes con cáncer de mama Her2/neu+; En particular, una gran proporción de cánceres de mama Her2/neu+ tienen afectación metastásica de los ganglios linfáticos axilares incluso con lesiones primarias pequeñas.⁽²⁵⁾

4. JUSTIFICACIÓN.

Se ha encontrado una asociación entre el volumen del tumor, así mismo como la magnitud de la extensión la ubicación, el complejo areola-pezones y el estado



del receptor de la enfermedad de los ganglios linfáticos se ven relacionados con el pronóstico y la respuesta ante el inicio del tratamiento y, por tanto, la supervivencia general en pacientes con cáncer de mama.

Sin embargo, todas estas asociaciones se han informado independientemente del subtipo de receptor hormonal. El cáncer de mama es una enfermedad compleja y heterogénea con diferentes subtipos histológicos, además de diversa inmunohistoquímica, además variabilidad en su sobreexpresión de genes.

El tratamiento dirigido a inmunofenotipo de los tumores malignos de la mama conlleva un impacto en la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama independiente del estadio clínico al diagnóstico. El análisis e investigación de la sobreexpresión de HER-2/neu en carcinomas de mama proporciona datos pronósticos importantes ya que nos permite predecir cierto comportamiento de la enfermedad así como también datos sobre actividad tumoral dentro de la misma. Conjuntamente, este análisis permite evaluar la indicación de tratamiento con trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal desarrollado contra el receptor HER-2/neu.

La selección del tratamiento se basa en los resultados de la patología y la inmunohistoquímica realizadas en el tumor primario. Sin embargo, debido a la heterogeneidad clonal de los tumores malignos, las diferencias en la expresión de HER2neu y del receptor hormonal positivo (RH+) en las metástasis de los ganglios linfáticos pueden conducir a tratamientos más específicos.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El tratamiento del cáncer de mama en etapas clínicas no metastásicas se basa en los resultados del examen histopatológico del cáncer de mama primario, que influye en el pronóstico de estas pacientes. Hasta la fecha, hay poca evidencia de una asociación entre el tumor primario y su metástasis en los ganglios linfáticos y la sobreexpresión de HER2/NEU.



6. HIPÓTESIS.

Existe expresión similar por inmunohistoquímica de HER2neu y receptores hormonales entre el tumor mamario primario y las metástasis ganglionares axilares sincrónicas.

7. OBJETIVO.

7.1 GENERAL

Reportar la **relación** de la expresión por inmunohistoquímica de HER2neu, receptores de estrógeno y receptores de progesterona entre el tumor mamario primario y las metástasis ganglionares sincrónicas.

7.2 PARTICULARES

Identificar factores clínicos (edad, lateralización, así como tipo de terapia neoadyuvante) que determinan cambios en HER2neu y expresión del receptor hormonal entre los tumores primarios de mama con metástasis concurrentes en los ganglios linfáticos mediante inmunohistoquímica.

8. MATERIALES Y MÉTODO.

8.1 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Población de estudio: pacientes mujeres afiliadas al hospital de especialidades 5 de mayo ISSSTEP, con cáncer de mama en cualquier estadio clínico (I AL IV) en relación con las metástasis ganglionares sincrónicas.

8.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

a) Estudio descriptivo.



b) Intervención

8.3 MANIPULACIÓN POR EL INVESTIGADOR

a) observacional

8.4 POR EL NÚMERO DE VECES QUE SE MEDIRÁN LAS VARIABLES:

a) Longitudinal

8.5 POR EL NUMERO DE CENTROS A PARTICIPAR:

a) Unicentro

8.6 MEDIDAS ESTADÍSTICAS

a) Paramétricas y no paramétricas (correlación)

8.7 GRUPO DE COMPARACIÓN

a) Comparativo

9. MUESTREO.

9.1 DEFINICION DE UNIDAD DE POBLACION

9.1.1 POBLACION FUENTE: Derechohabientes afiliadas al Hospital 5 Mayo De Especialidades Del Instituto De Seguridad Y Servicios Sociales De Los Trabajadores Al Servicio De Los Poderes Del Estado De Puebla (ISSSTEP)

9.1.2 POBLACION ELEGIBLE:

Derechohabientes del Hospital 5 Mayo De Especialidades Del Instituto De Seguridad Y Servicios Sociales De Los Trabajadores Al Servicio De Los Poderes Del Estado De Puebla (ISSSTEP) que se realizó el diagnóstico de cáncer de mama durante hospitalización o por medio de consulta externa de oncología médica.

9.1.3 POBLACION DE ESTUDIO:



Derechohabientes del Hospital 5 Mayo De Especialidades Del Instituto De Seguridad Y Servicios Sociales De Los Trabajadores Al Servicio De Los Poderes Del Estado De Puebla (ISSSTEP) que se les realizó el diagnóstico de Cáncer de mama confirmado por estudio histopatológico durante el periodo de enero 2016 a diciembre 2020

10. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

El presente estudio se llevó a cabo en el Instituto De Seguridad Y Servicios Sociales De Los Trabajadores Al Servicio De Los Poderes Del Estado De Puebla (ISSSTEP) con la población derechohabiente de esta unidad hospitalaria.

10.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes derechohabientes del hospital ISSSTEP con diagnóstico de cáncer de mama:

- Pacientes mujeres
- mayores de 18 años
- con diagnóstico de cáncer de mama y metástasis ganglionares sincrónicas independiente del estadio clínico (I AL IV)
- pacientes con material en el servicio de patología disponible para realización de pruebas de inmunohistoquímica para HER2neu y receptores hormonales.
- Que se encontraran diagnosticadas durante el periodo de enero del 2016 a diciembre 2020.

10.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes hombres
- Pacientes que contaran con inmunohistoquímica triple negativo

10.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.



- Pacientes que no se contara laminillas en patología de esta unidad hospitalaria para revisión de resultados y extensión de estudio para sobreexpresión de HER2/NEU.
- Recurrencia de cáncer de mama con diagnóstico inicial antes del 2016

11. DISEÑO Y TIPO DE MUESTRA

Por el tipo de muestreo del presente protocolo de investigación será crítico no probabilístico y consecutivo.

11.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Por el total de pacientes derechohabientes del Instituto De Seguridad Y Servicios Sociales De Los Trabajadores Al Servicio De Los Poderes Del Estado De Puebla (ISSSTEP) con diagnóstico de cáncer de mama con confirmación histopatológica en el periodo de enero del 2016 a diciembre del 2020.

12. DEFINICION DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

12.1 DEFINICION CONCEPTUAL

Edad: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

Género: es un término técnico donde se otorgan características para definir a una persona como mujer u hombre

Cáncer de mama: tumoración resultado de la reproducción celular anormal que se produce dentro de la mama

HER2/NEU: se refiere a una proteína que participa en el desarrollo celular, esto de forma normal, sin embargo en caso de sobreexpresión anómala de este gen puede condicionar que células tumorales se repliquen con mayor rapidez y se diseminen en cualquier otro órgano independiente del sitio primario.

FISH O SISH: La hibridación in situ mejorada con plata (SISH) es un ensayo rápido totalmente automatizado que permite llevar a cabo la evaluación los portaobjetos para visualizar de forma detallada la morfología de un tejido.



ETAPA CLINICA: también conocida como Estadio del cáncer esto refiriéndose a la cantidad de actividad tumoral dentro del organismo. Esta misma se evalúa con pruebas de imagen, laboratoriales, y series de biopsias que servirán tanto como tamizaje y extensión los cuales se pueden llevar a cabo previo al evento quirúrgico.

PROGRESION DE CANCER: curso de la enfermedad tumoral, donde se puede extender a todo el cuerpo.

INMUNOHISTOQUIMICA: Un procedimiento de tinción especial que se realiza en tejido mamario canceroso fresco o congelado tomado durante una biopsia.

12.2 DEFINICION OPERACIONAL

EDAD: medido de los años vividos conforme a la fecha de nacimiento

GENERO: femenino

AÑO DE DIAGNOSTICO DEL CANCER DE MAMA: 2016 AL 2020

ETAPA CLINICA AL DIAGNOSTICO: I AL IV

AÑO DE PROGRESION DEL CANCER DE MAMA: Cualquier año dependiendo del tiempo (año) de diagnóstico

INMUNOHISTOQUIMICA: sobreexpresión de HER2/NEU, receptor hormonales positivos

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO: ductal, lobulillar, mucinoso , mixto

12.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTES		DEPENDIENTES	
VARIABLE	ESCALA (INTERVALO,	VARIABLE	ESCALA (INTERVALO,



	ORDINAL, NOMINAL)		ORDINAL, NOMINAL)
Lateralidad de tumor	Derecho, izquierdo	Receptores de estrógeno en mama	Positivo (%), negativo
Edad de la paciente	<30 años, 30-60 años, >60 años.	Receptores de estrógeno en ganglios	Positivo (%), negativo
		Receptores de progesterona en mama	Positivo (%), negativo
Estadio clínico (AJCC7)	II, III	Receptores de progesterona en ganglios	Positivo (%), negativo
		HER2neu	+, ++, +++
Grado histológico	1,2,3		
Histología	CDI, CLI		

13. METODO DE RECOLECCION DE DATOS

Los datos se obtuvieron con base en el número de pacientes registradas tanto en las visitas de oncología médica como en las hospitalizaciones según el diagnóstico confirmado por estudios de patología del cáncer de mama. Los datos variables se registraron en una hoja de recolección de datos.



14. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Luego de que se llevara a cabo la revisión y aprobación de este protocolo de investigación tanto por el asesor experto además del asesor metodológico, se solicitó en el departamento de archivo clínico del hospital ISSSTEP la base de datos que incluyera:

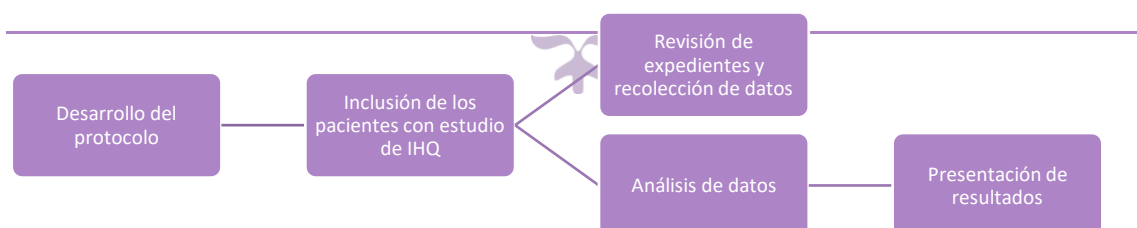
Pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama / CA de mama/ Ca de mama luminal / ca de mama HER2/NEU / Ca de mama HER2/NEU LOW / ca de mama metastasico / ca de mama metasinronico. Que fueran atendidos en hospitalización o consulta externa de oncología médica del periodo de 01 de enero 2016 al 31 de diciembre 2020.

Seguidamente de la recolección de pacientes, se entregó una base de datos 177 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Inicialmente se verificó que cumpliera los datos solicitados en los criterios de inclusión por lo que se eliminaron pacientes que comprendían diagnósticos recientes del periodo 2021 en adelante, y a su vez se eliminaron pacientes con diagnóstico de recurrencia de cáncer de mama puesto que varios de ellos su fecha de diagnóstico inicial era antes del 2016. Siendo un total de pacientes de eliminados de 31 pacientes.

Ya con la base de datos se procedió a la extensa revisión del expediente clínico para valorar tipo histopatológico del paciente ya que los pacientes sin expresión de receptores hormonales ni HER2/neu positivo se eliminarían del protocolo siendo descartados 8 pacientes con estas características. Concluyendo con un total de 136 pacientes.

Luego de recolectar a todos los pacientes, creamos una hoja de recolección de datos para evaluar los resultados con el equipo diseñado para el estudio y realizamos el procesamiento estadístico utilizando el programa. IBM SPSS STADISTICS V23.0

14.1 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS



15. HIPOTESIS ESTADISTICA

Se espera encontrar relación entre la positividad de receptores hormonales en tejido mamario y el sincronismo ante la sobreexpresión del her2/neu en tejido linfoide axilar.

16. PRUEBAS ESTADISTICAS

Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

Comparación	Paramétrica	No Paramétrica
2 muestras	t de 2 muestras	W-Mann Whitney (suma de rangos)
Pareado	t pareada	Rangos señalados de Wilcoxon

17. LOGISTICA

16.1 RECURSOS HUMANOS.

- INVESTIGADOR: DRA DORA LUZ MACIEL HERNÁNDEZ

Actividad asignada: Recolección de la información, desarrollo del protocolo, inclusión de pacientes, recolección de la información, análisis de datos, desarrollo de informe final.

Número de horas por semana: 15 hrs.



- INVESTIGADOR: DRA. MIRIAM IXEL ESCAMILLA LÓPEZ

Actividad: Recolección de la información, desarrollo del protocolo, inclusión de pacientes, recolección de la información, análisis de datos, desarrollo de informe final.

Número de horas por semana: 5 hrs.

- INVESTIGADOR: DR. EDUARDO TÉLLEZ BERNAL

Actividad: Desarrollo del protocolo, análisis de datos, desarrollo de informe final.

Número de horas por semana: 5 hrs

16.2 RECURSOS MATERIALES.

- Computadora
- USB
- Papel
- Bolígrafos

16.3 RECURSOS FINANCIEROS.

Los proporcionados por el investigador, y los costes procedentes de la realización del estudio cubiertos por los propios recursos del tesista.

16.4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

GRAFICA DE GANTT

ITEMS	ENERO 2022	FEBRERO 2022	MARZO 2022	ABRIL 2022	MAYO 2022	JUNIO 2022	JULIO 2023	NOV 2023
ELABORACION DE PROTOCOLO								



APROVACION DE PROTOCOLO POR EL COMITÉ LOCAL								
OBTENCION DE INFORMACION Y CAPTACION DE DATOS								
ANALISIS DE DATOS								
ENTREGA FINAL DE TESIS								

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.



Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado. Ej.- Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinarios,

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección III, investigación con riesgo mayor al mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado. Son aquellas en las que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y microondas, técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que emplean métodos aleatorios e asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebo, entre otros.

Título segundo, capítulo II, investigación en **comunidades**, Artículos 28-33

título segundo, capítulo III, investigación en **menores de edad o incapaces**, Artículos 34-39

Título segundo, capítulo IV, investigación en **mujeres en edad fértil, embarazadas**, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia, **recién nacidos**; de la utilización de **embriones**, óbitos y fetos y de la fertilización asistida, Artículos 40-56

Título segundo, capítulo V, investigación en grupos **subordinados**. Artículo 57. Estudiantes, trabajadores de laboratorios y hospitales, empleados y otros. Artículo 58. Cuando se realice en estos grupos, en la Comisión de Ética deberá participar uno o más representantes de la población en estudio capaz de representar los valores morales, culturales y sociales y vigilar:

- I. Que la negación a participar no afecte su situación escolar, o laboral.
- II. Que los resultados no sean utilizados en perjuicio de los participantes
- III. Que la institución o patrocinadores se responsabilicen del tratamiento y en su caso de indemnización por las consecuencias de la investigación.



Título segundo, capítulo VI, investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y **cadáveres** de seres humanos. Artículos 59. Obtención, conservación, utilización preparación suministro y destino final. Artículo 60. Además del debido respeto al cadáver humano, la observación del título decimocuarto en cuanto a la materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos.

Título tercero, capítulo I, investigación de nuevos **recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación**. Artículos 61-64

Cuando se realice investigación en seres humanos sobre nuevos (o se modifiquen) recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o rehabilitación, además deberán solicitar autorización de la Secretaría presentando documentación requerida (ver Ley)

Título tercero, capítulo II, investigación **farmacológica**, Artículos 65-71

Título séptimo, capítulo único, investigación que incluya la utilización de **animales** de experimentación. Artículos 121-126.

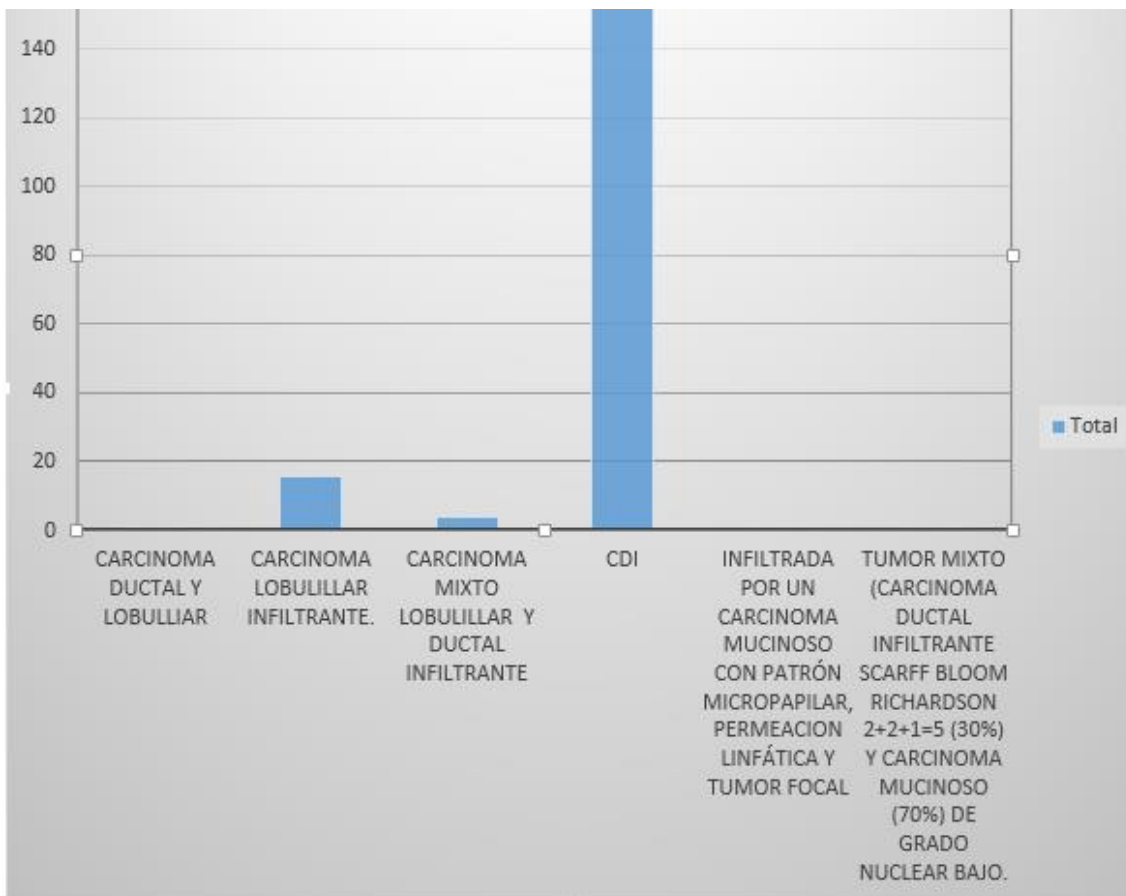
14.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

No se utilizará consentimiento informado.

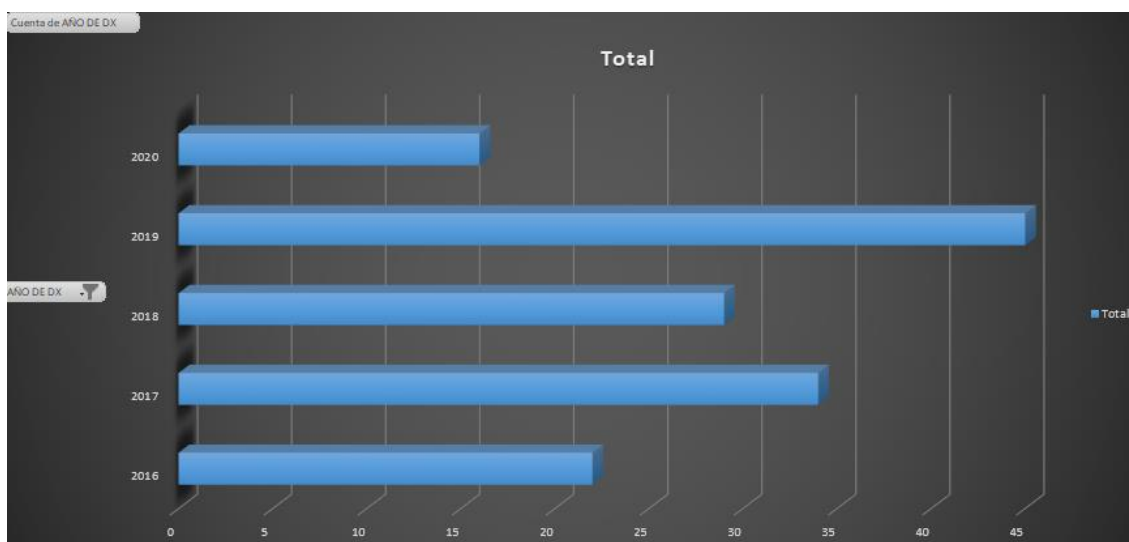
15. PRESENTACION DE RESULTADOS

En la gráfica 1. Se observa la frecuencia de cáncer de mama según su tipo histológico más frecuente él fue carcinoma ductal infiltrante (CDI)





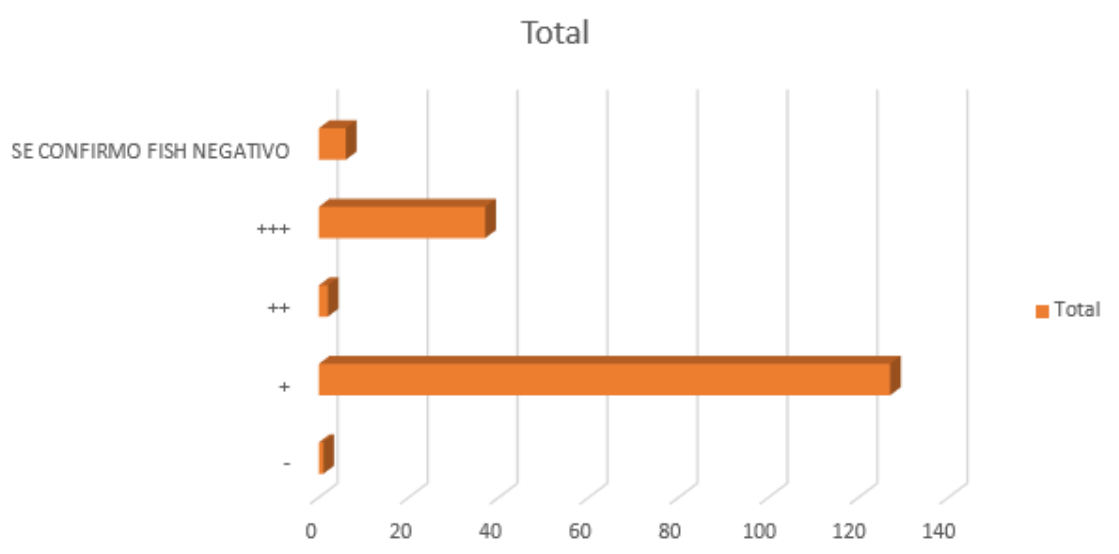
Observándose en la gráfica 2, que el año donde más se visualizaron casos de diagnóstico fue el 2019



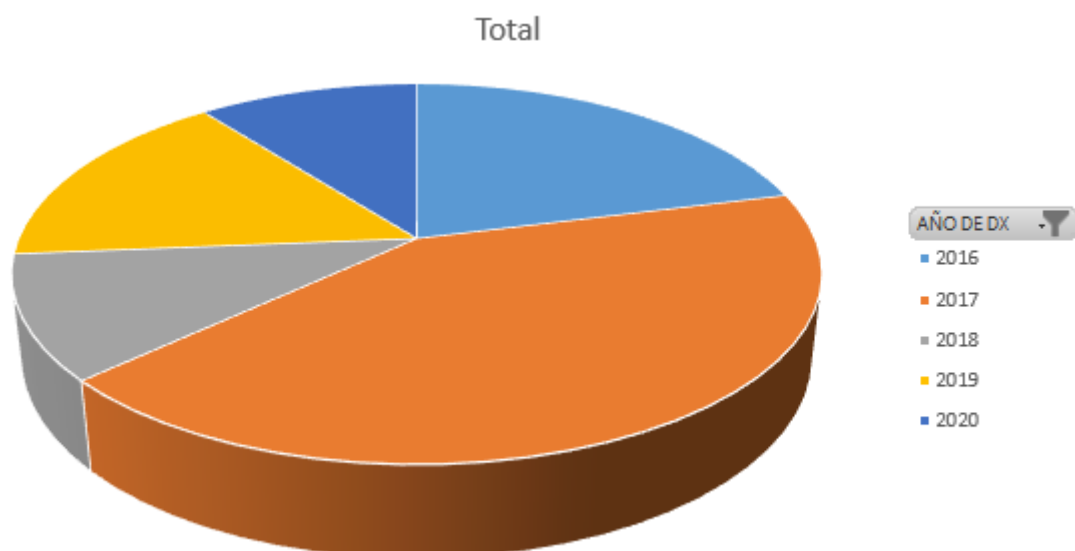
En la siguiente grafica 3. Se puede observar de los pacientes incluidos en el estudio con Receptores hormonales positivos la prevalencia del HER2 /NEU



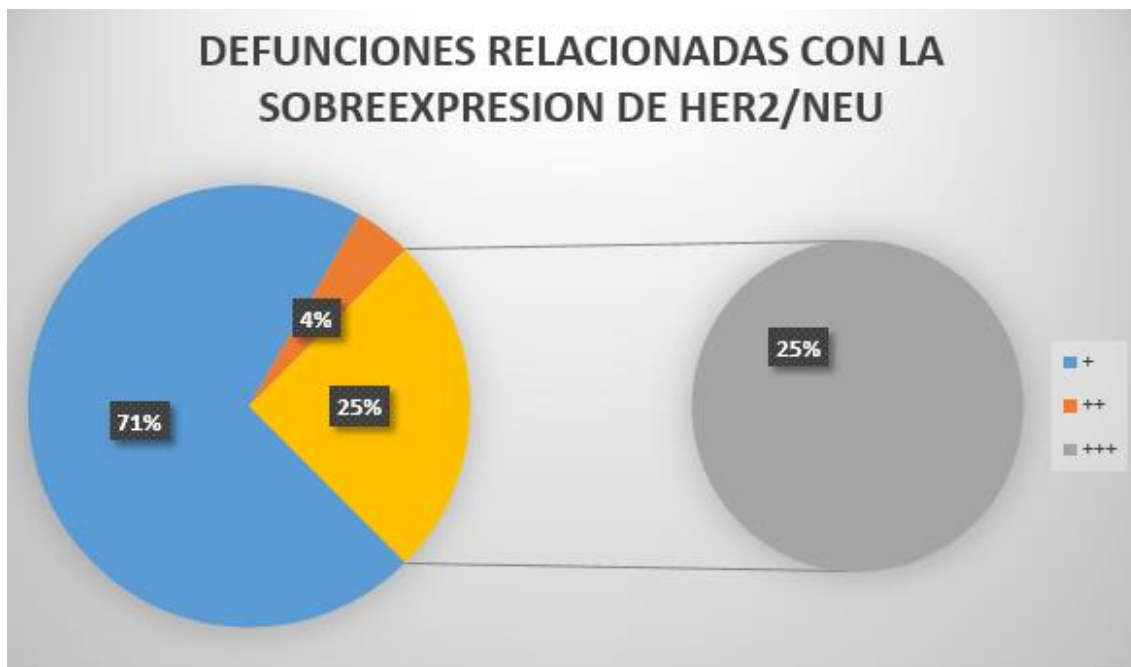
positivo (el cual se expresa en la inmunohistoquímica con +++, siendo + negativo y ++ indeterminado a las cuales se les realizó el FISH O SISH para su confirmación) siendo solo 30 pacientes del total las cuales fueron positivas a HER2/NEU en ganglios axilares y tejido mamario, solo 1 paciente queda como indeterminada puesto que no se realizó el FISH ya que perdió seguimiento en esta unidad. Se realizó la ampliación de FISH para 6 pacientes donde se confirma la negatividad de la sobreexpresión de HER2/NEU.



De los pacientes de estudio donde se encontró que el año donde se observaron más defunciones fue en 2017. (Grafica 4)



En la gráfica número 5 se puede observar que del total de pacientes fallecidas en el periodo de estudio, solo 6 de ellas cursaban con sobreexpresión de HER2/NEU. Siendo un 25 % del total de estas.



16. DISCUSION

Según el subtipo de receptor, el cáncer de mama se divide en categorías que originalmente se usaban sólo para guiar el tratamiento sistémico, pero que se consideran cada vez más en el tratamiento quirúrgico. Los receptores a los que se dirige son el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y la proteína de la superficie celular ERB2, comúnmente conocida como HER2/neu ⁽²⁶⁾

Los cánceres de mama se clasifican en cuatro grupos dado la expresión genética; sin embargo, la clasificación sustituta debe ser basada en la inmunohistoquímica la cual es una práctica clínica aceptada ⁽²⁶⁾

Los tumores luminal A y luminal B suelen ser ER positivos y PR positivos (y HER2/neu negativos), triple negativos (ER/PR/HER2neu negativos) y HER2/neu



positivos. HER2/neu se sobreexpresa en el 20% de los cánceres de mama . HER2/neu es un receptor de tirosina quinasa que activa genes implicados en el crecimiento y la diferenciación de las células.⁽²⁶⁾

En las neoplasias de mama, aparte de la evaluación de los parámetros clínico-patológicos , últimamente se da una mayor trascendencia a el análisis del gen del receptor HER-2/neu, ya que su positividad nos da oportunidad de ofrecer una mejora la terapéutica empleada para el tratamiento del cáncer de mama . Por ello, es muy indispensable su determinación correctamente en la extensión de la inmunohistoquímica de los pacientes con neoplasias de mama. Los primeros estudios mencionan que hasta el 30% de los cánceres de mama tenían ampliación de HER-2/neu ⁽²⁷⁾ Según la actual directriz ASCO/CAP, se recomienda alcanzar una concordancia del 95% entre FISH (hibridación in situ).
(14)

El que se tenga la información sobre la ampliación de HER2 nos ayuda principalmente para la directriz terapéutica de nuestros pacientes. El manejo farmacológico dirigido contra HER-2/neu y tratamiento del cáncer de mama HER-2/neu positivo.

Dentro de la terapia dirigida para sobre amplificación de HER2 contamos con el trastuzumab el cual se considera como anticuerpo monoclonal murino humanizado, el cual fue creado mediante técnicas recombinantes, que se adhiere específicamente a la región extracelular del receptor de transmembrana del HER-2. Dicho fármaco fue diseñado y llevado al mercado en el año 1998. Esto inicialmente fue creado para pacientes con cáncer de mama avanzado recidivante que contaran con sobreexpresión del HER-2/neu como terapia adyuvante y metastásica. Este mismo cuenta con diversos mecanismos de acción, en la cual se incluye la inhibición de las señales de activación y de la replicación de HER-2, además de inhibición de la angiogenesis, citotoxicidad celular e interferencia con la reparación del ADN.⁽¹⁹⁾



Se ha demostrado que trastuzumab tiene una tasa de respuesta de primera línea del 35% en el cáncer de mama metastásico como monoterapia y una tasa de respuesta de segunda línea del 15%. Se ha comprobado que la adición de trastuzumab a la quimioterapia (una antraciclina más ciclofosfamida o un taxano) prolonga el tiempo de progresión de la enfermedad ⁽¹⁹⁾

Actualmente existe un interés creciente por el descubrimiento de nuevos biomarcadores que funcionen como predictores ante la respuesta a los tratamientos otorgados en este tipo de neoplasia.

No podemos dejar de mencionar los nuevos fármacos que produjeron para la inhibición del HER2, entre estos destaca el Lapatinib. Este se caracteriza por ser un inhibidor dual de molécula pequeña (<1kDa) de la tirosin cinasa del RFCE y de HER2. Fue hasta el 2007 donde se aprueba por la FDA como tratamiento conjunto para los pacientes con cáncer de mama metastasico, siempre y cuando se encuentre en esquema con capecitabina.

Se realizó un estudio en FASE III, donde se obtuvo el resultado de que la adición de Lapatinib con capecitabina produjo una mediana más prolongada del tiempo hasta la progresión de 8.5 semanas. El lapatinib se ha contemplado como fármaco de elección en pacientes que cuentan con Cáncer de mama HER2 positivo con actividad tumoral en sistema nervioso central. ⁽¹⁹⁾

Los pacientes que cuenta con diagnóstico de cáncer de mama triple positivo es decir que cuentan con sobreexpresión y positividad de Receptores hormonales como Receptores estrogenicos, receptores de progesterona y HER2/NEU pueden cursar con mayor probabilidades de tener actividad metastasica en los ganglios linfáticos/ axilares.

Es por ello que se planteaba que el aumento de frecuencia de la positividad de HER2/NEU en ganglios axilares así como el sincronismo en la positividad en tejido mamario, esto con el fin de que se pudiera predecir la evolución del paciente y el tratamiento específico del mismo. La literatura se encontraba una relación importante y que al no determinar dicha sobreexpresión el curso del paciente así mismo; la sobrevida del mismo podría verse sombría. Ya que como



se menciona con las nuevas terapias se puede dar tratamiento médico específico a través de la inmunoterapia.

17. CONCLUSIÓN

Debido a lo expuesto en la presente tesis, así como lo estudiado y los datos analizados se buscaba encontrar una mayor relación de sobreexpresión de HER2/NEU en los pacientes con receptores hormonales positivos, Sin embargo en este presente estudio encontramos que solo 30 pacientes de los 136 pacientes sometidos a la revisión se encontraron positividad de HER2/NEU. Siendo un porcentaje de (22%) de los pacientes pueden cursar con la sobreexpresión del HER2/NEU. Concordando con algunas literaturas, sin embargo debido a la variación de las mismas es por lo que se optó realizar este estudio. Se concluye que solo el 22 % de las pacientes derechohabientes del **HOSPITAL ISSSTEP** con cáncer de mama con receptores hormonales positivos diagnosticados en el periodo de enero de 2016 a diciembre 2020 cursaron con sobreexpresión de HER2/NEU en las metástasis de ganglios axilares,



analizando la mortalidad con una incidencia de 25% del total de las pacientes con sobreexpresión.

Sin embargo se necesitan más estudios confirmatorios con un mayor número de pacientes para definir los factores que predicen el estado de los ganglios linfáticos axilares.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Facts, C. Cancer Facts & Figures 2019. (2019).
2. Edition, E. American Joint Committee on Cancer AJCC Cancer Staging Manual.
3. Chen, L. et al. No Title. (1992).
4. Zhao, S. et al. Comparison of the expression of prognostic biomarkers between primary tumor and axillary lymph node metastases in breast cancer. 8, 5744–5748 (2015).
5. Andrea, M. R. D. et al. Correlation between genetic and biological aspects in primary non-metastatic breast cancers and corresponding synchronous axillary lymph node metastasis. 279–284 (2007). doi:10.1007/s10549-006-9300-2
6. Estadísticas del cáncer. (2020, 25 de septiembre). Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>



7. GIAQUINTO, A. (2022, 3 de octubre). Breast Cancer Statistics, 2022. ACS JOURNALS. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21754>
8. Johnson, R. (2018, 28 de agosto). Breast Cancer in Adolescents and Young Adults. PubMed Central (PMC). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192832/>
9. ARCEO, M. T. (2021, 13 de diciembre). Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo. SCIELO GACETA DE ONCOLOGIA. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2565-005X2021000300101
10. Department of Defense Breast Cancer Research Program. (2022, 1 de diciembre). The Breast Cancer Landscape. BREASTCANCER. <https://cdmrp.health.mil/bcrp/pdfs/BreastCancerLandscape2022.pdf>
11. Tomlinson-Hansen, s. (2023, 23 de febrero). Breast Ductal Carcinoma in Situ - StatPearls - NCBI Bookshelf. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567766/>
12. alvarez, c., & romo, c. (2017, 4 de diciembre). Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal. scielo. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032017000400269
13. colonia, a., & rivera, j. (2015, 1 de junio). HER-2: Un marcador molecular usado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama. scielo. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672015000100007
14. Schlam, i., & Tolaney, s. (2023, 12 de enero). How I treat HER2-low advanced breast cancer. PubMed Central (PMC). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9982266/>
15. Horvath, e. (2020, 7 de noviembre). Subtipos moleculares del cáncer mamario - lo que el radiólogo dedicado a imágenes mamarias debe saber. SciELO - Scientific electronic library online. <https://www.scielo.cl/pdf/rchradiol/v27n1/0717-9308-rchradiol-27-01-17.pdf>
16. Gupta D, Gupta V, Marwah N, Gill M, Gupta S, Gupta G, Jain P, Sen R. Correlation of Hormone Receptor Expression with Histologic Parameters in Benign and Malignant Breast Tumors. Iran J Pathol. 2015 Winter;10(1):23-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539786/>



17. Ali, E. M., & Ahmed, R. (. Correlation of Breast Cancer Subtypes Based on ER, PR and HER2 Expression with Axillary Lymph Node Status. *Cancer and Oncology Research*. <https://www.researchgate.net/publication/262724914>
- 18 Doğan Köseoğlu, R., & Markoç, F. (2018, 24 de octubre). HER-2/Neu and Hormone Receptor Analysis in Breast Carcinomas and Their Association with Clinicopathologic Parameters - PubMed. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816354/>
- 19 Quevedo Gutiérrez, k., & Ianda Fernández, a. m. (2016, 31 de mayo). HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado | *Gaceta Mexicana de Oncología*. Elsevier | Un negocio de análisis de información. <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-her-2-neu-cancer-mama-localmente-avanzado-S1665920116300256>
- 20 E. Téllez Herrera, K.A. Negrete Esperón, E. Téllez Bernal, et al. Frecuencia del receptor HER 2 NEU en cáncer de mama en el ISSSTEP. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 6 (2007), pp. 91-97
- 21 A.D. Mamani-Cancino, M.G. Veloz-Martínez, I. Casasola-Busteros, C. Moctezuma-Meza, J.M. García-Cebada. Frecuencia de sobreexpresión del factor HER-2/neu en pacientes con cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex*, 82 (2014), pp. 369-376
- 22 S. Ross Jeffrey, E. Slodkowska, W.F. Symmans, L. Pusztai, M. Ravdin, N. Hortobagyi. Receptor HER-2 y cáncer de mama: Diez años de tratamiento dirigido contra HER-2 y medicina personalizada. *The Oncologist*, 14 (2009), pp. 320-368 <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0230>
23. H.C. Stemmler, V. Heinemann. Central nervous system metastases in HER-2–overexpressing metastatic breast cancer: A treatment challenge. *The Oncologist*, 13 (2008), pp. 739-750 <https://academic.oup.com/oncolo/article/13/7/739/6397239>
- 24 Stavrou, E. (2021, 2 de septiembre). How we treat HER2-positive brain metastases. *ESMO*. [https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(21\)00218-0/pdf](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(21)00218-0/pdf)
- 25 Englander K, Chintapally N, Gallagher J, Elleson K, Sun W, Whiting J, Laronga C, Lee MC. Factors Influencing Lymph Node Positivity in HER2/neu+ Breast Cancer Patients. *Curr Oncol*. 2023 Feb 27;30(3):2825-2833. doi: 10.3390/curroncol30030215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10047436/>



26. Li J., Chen Z., Su K., Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8:8500–8505

27 Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, Ibrahim M, Starczynski J, Carder PJ, Provenzano E, Hanby A, Hales S, Lee AH, Ellis IO. Updated UK Recommendations for HER2 assesment in breast cancer. *J Clin Pathol.* 2015;68:93–99. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202571

