



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”

CONCORDANCIA DE LA EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES DE
ESTRÓGENOS, DE PROGESTERONA Y HER2/NEU, EN LA BIOPSIA DE
TRUCUT Y PIEZA QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DRA. GEANNY DEL PILAR PLIEGO GONZÁLEZ

ASESOR:
DR. VÍCTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES

CIUDAD DE MÉXICO

GRADUACIÓN FEBRERO 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

| | |
|---------------------------------|----|
| Dedicatoria | 2 |
| Aceptación del trabajo de tesis | 3 |
| Resumen | 4 |
| Antecedentes científicos | 6 |
| Justificación | 10 |
| Planteamiento del problema | 11 |
| Objetivo del estudio | 12 |
| Tipo de estudio | 13 |
| Universo de trabajo | 14 |
| Material y métodos | 15 |
| Aspectos éticos | 16 |
| Análisis estadístico | 17 |
| Resultados | 18 |
| Discusión | 19 |
| Conclusión | 22 |
| Bibliografía | 23 |
| Tablas | 27 |
| Anexos | 30 |

Dedicatoria

A mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

A mi madre

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero sobre todo por su amor incondicional que siempre me acompaña día a día.

A mi padre

Por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre desde decidí iniciar esta profesión, por sus perseverantes ganas de ayudarme en todo momento y de brindarme absolutamente todo lo que pueda, pero sobre todo por su amor incondicional que siempre está conmigo.

A mis Hermanos.

Gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión y proyecto, no ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero gracias a sus aportes, a su amor, a su inmensa bondad y apoyo, lo complicado de lograr esta meta se ha notado menos. Les agradezco, y hago presente mi gran afecto hacia ustedes, mi hermosa familia.

A mi novio:

Gracias por entenderme en todo, ya que es un apoyo incondicional en mi vida, es la felicidad encajada en una sola persona.

Mi asesor:

Por su paciencia, Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como especialista.

Finalmente a mis maestros:

Aquellos que marcaron directa e indirectamente cada etapa de mi camino desde que inicié en esta hermosa especialidad, me tendieron su mano, sus conocimientos, sus experiencias pero sobre todo su amistad, que jamás olvidaré ...gracias...

CARTA DE ACPETACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informamos que la C. Geanny del Pilar Pliego González residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis “concordancia de la expresión de los receptores de estrógenos, de progesterona y HER2/Neu, en la biopsia de trucut y pieza quirúrgica en pacientes con cáncer de mama” con No. De registro del proyecto: R-2017-3606-39 por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Instituto Mexicano Del Seguro Social

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Instituto Mexicano Del Seguro Social

Dr. Sebastián Carranza Lira

Jefe de la División de Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Instituto Mexicano Del Seguro Social

Dr. Víctor Alberto Olguín Cruces

Médico Adscrito a Anatomía Patológica

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Instituto Mexicano Del Seguro Social

Resumen

El cáncer de mama es un importante problema de salud pública, es el primero en frecuencia a nivel mundial y la primera causa de muerte por cáncer en países en vías de desarrollo. México, a partir del 2006, ocupa el 1er lugar de mortalidad por tumor maligno en mujeres > 25 años.

Los estudios de inmunohistoquímica, para determinación de receptores de estrógeno, receptores de progesterona y la sobreexpresión HER2/Neu, así como afección de ganglios linfáticos y permeación vascular, son factores pronósticos, y predictivos indispensables en cáncer de mama.

El tratamiento oncológico pre y postoperatorio en pacientes con carcinoma de mama está condicionado, entre otros factores, por el resultado del estudio inmunohistoquímica de los receptores hormonales y por la expresión de HER2/Neu. La expresión de estos biomarcadores está implicada también en la respuesta al tratamiento neoadyuvante preoperatorio, y son factores pronósticos independientes.

Objetivo: Describir la concordancia que existe en la expresión de receptores de estrógeno, progesterona, HER2/Neu en biopsia de trucut y pieza quirúrgica en pacientes con cáncer de mama.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y comparativo para identificar la concordancia de la expresión de los receptores de estrógenos, de progesterona y HER2/Neu, en la biopsia de trucut y pieza quirúrgica en pacientes con cáncer de mama en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" en el periodo de tiempo del 01 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018.

Resultados: En este estudio de 18 casos con reporte de inmunohistoquímica en trucut y pieza quirúrgica 14 casos (77.8%) concordaron en receptores de estrógenos, 14 casos (77.8%) en receptores de progesterona y 17 casos (94.4%) en HER2/Neu.

Conclusiones: El manejo de los pacientes sigue dependiendo del estudio histopatológico minucioso, al igual que de los factores pronósticos y predictivos tradicionales, siendo nuestra tarea más urgente la implementación de controles de calidad en todas las fases del proceso.

Palabras clave: Carcinoma ductal infiltrante, Carcinoma lobular invasor, Carcinoma ductal in situ, HER2/Neu.

Summary

Breast cancer is a major public health problem, it is the first in frequency worldwide and the leading cause of cancer death in developing countries. Mexico, as of 2006, occupies the 1st place of mortality due to malignant tumor in women > 25 years.

Immunohistochemical studies, for the determination of estrogen receptors, progesterone receptors and HER2/Neu overexpression, as well as lymph node involvement and vascular permeation, are indispensable prognostic and predictive factors in breast cancer.

Pre and postoperative cancer treatment in patients with breast carcinoma is conditioned, among other factors, by the result of the immunohistochemical study of hormonal receptors and the expression of HER2/Neu. The expression of these biomarkers is also involved in the response to preoperative neoadjuvant therapy, and they are independent prognostic factors.

Objective: To describe the agreement that exists in the expression of estrogen, progesterone, HER2/Neu receptors in trucut biopsy and surgical specimen in breast cancer patients.

Material and methods: An observational, descriptive, retrospective and comparative study was conducted to identify the concordance of the expression of estrogen, progesterone and HER2/Neu receptors, in the trucut and surgical biopsy in patients with breast cancer in the UMAE Hospital of Gynecology and Obstetrics "Luis Castelazo Ayala" in the period from January 1, 2016 to December 31, 2018.

Results: In this study of 18 cases with report of immunohistochemistry in trucut and surgical specimen 14 cases (77.8%) agreed on estrogen receptors, 14 cases (77.8%) on progesterone receptors and 17 cases (94.4%) on HER2/Neu.

Conclusions: Patient management continues to depend on the thorough histopathological study, as well as traditional prognostic and predictive factors, with the most urgent task being the implementation of quality controls in all phases of the process.

Keywords: Infiltrating ductal carcinoma, Invasive lobular carcinoma, In situ ductal carcinoma, HER2/Neu.

Antecedentes

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en la mujer. El riesgo de cáncer de mama invasor se incrementa con la edad, como lo reporta la sociedad americana del cáncer de Estados Unidos, que es de un caso por cada 206 mujeres (del nacimiento a los 39 años de edad) de 1 en 27 (de los 40 a 59 años) de 1 en 29 (de los 60 a 69 años) y de 1 en 15 (de los 70 años en adelante) con un riesgo global de 12.0% durante toda la vida (1 de cada 8 mujeres).¹

En México, a partir del año 2006, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 se registraron 5,113 defunciones, con una tasa de mortalidad de 10.1 fallecimientos por 100 mil mujeres, lo que hace un total de 13,648 nuevos casos. La incidencia también aumenta con la edad; sin embargo, la relación de la edad con la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama no está debidamente definida. Se ha observado que las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienen patrones biológicos de comportamiento más agresivo.^{2,4}

En Estados Unidos y otros países desarrollados, la mayoría de los casos de cáncer de mama son de mujeres entre 35 y 54 años de edad.⁵ En Latinoamérica existe poca información al respecto; Rodríguez-Cuevas y su grupo, en el año 2001, reportaron una prevalencia de 16.4% de pacientes con cáncer de mama menores de 40 años de edad, con 0.08, 2.2 y 14.1% en pacientes menores de 20, 20-29 y 30-39 años de edad, respectivamente.⁶

Existen factores debidamente identificados con repercusión en el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global y la respuesta al tratamiento de pacientes con cáncer de mama.^{3,4,7} Los más estudiados y reconocidos son:

- Estado ganglionar, Tipo histológico, Permeación vascular y linfática, Tamaño tumoral, Estadio clínico, Proliferación celular (índice mitótico), Grado histológico y nuclear, Estado de los receptores hormonales para estrógeno y progesterona, Edad, Función ovárica (pre y menopáusica), Expresión de HER2/Neu, Variedad molecular.

El principal factor pronóstico es el estado ganglionar (número de ganglios afectados, carga metastásica y extensión extracapsular).² En cuanto a la edad, las mujeres menores de 40 años tienen peor pronóstico en supervivencia global y en periodo libre de enfermedad.⁴

El riesgo de morir por cáncer de mama se incrementa conforme la enfermedad se diagnostica a más temprana edad, identificándose un riesgo relativo de 1.7 para las mujeres entre 30-34 años y un riesgo relativo de 1.8 para las menores de 30 años, al tomar como grupo de referencia el de 40-45 años.⁵

Está reportado que la peor tasa de supervivencia a 10 años en mujeres con cáncer de mama y enfermedad ganglionar positiva es la correspondiente al grupo de

menores de 35 años. Asimismo, la edad se ha relacionado con mayor afectación ganglionar: 37% en mujeres menores de 40 años en comparación con 25% de mujeres mayores de 40 años. La proporción de tumores con invasión linfática disminuye progresivamente con el incremento de la edad: 43% en mujeres menores de 40 años, 23% entre 40-50 años, 20% entre 50-70 años y 11% en mujeres mayores de 70 años. Otras causas atribuibles al mal pronóstico del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, además de la mayor invasión linfática, son el carcinoma ductal in situ extenso en asociación con componente invasivo, receptores de estrógenos negativos y grado histológico alto.^{2,4}

En la población mexicana se identificó que el cáncer de mama aparece diez años antes en comparación con lo reportado para mujeres europeas y anglosajonas, pues la edad promedio a la aparición del cáncer de mama en Estados Unidos es de 60 años, mientras que en México es a los 50 años.⁶ Por considerarse a la edad un factor importante para la evolución de la enfermedad, y un factor de mal pronóstico y tomando en cuenta que el cáncer de mama se manifiesta en mujeres más jóvenes en nuestro país, es necesario conocer las características y evolución de las mujeres menores de 40 años con esta neoplasia en centros especializados para la atención de patología mamaria.

Los receptores de estrógenos y de progesterona son proteínas localizadas principalmente en el núcleo, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes. Hay una relación íntima entre ambos tipos de receptores, induciendo los estrógenos al unirse a sus receptores la síntesis de receptores de progesterona a través de la transcripción. En un intento de conocer mejor la biología tumoral en pacientes con cáncer de mama se ha cuantificado la capacidad transcripcional de los receptores de estrógenos mediante el cociente receptores de estrógenos y receptores de progesterona, observando una disminución de esta actividad en pacientes posmenopáusicas.⁸

Uno de los acontecimientos más relevantes de los últimos años en el estudio de los receptores de estrógenos es la clonación, primero en ratones⁹ y posteriormente en humanos,¹⁰ del receptor de estrógenos b. Las diferencias entre el receptor b y el clásico, ahora denominado a, son fundamentalmente en los dominios regulatorios y la región F, así como en la distribución por los distintos tejidos.¹¹ Ambos receptores tienen una función diferente en el cáncer de mama que nuevas investigaciones deben dilucidar y sobre todo establecer su utilidad de su determinación en la clínica.

En las investigaciones actuales hay una concordancia negativa entre los receptores alfa y beta de estrógenos,¹² con una fuerte asociación entre la expresión de receptores de estrógenos alfa con los receptores de progesterona,^{10,13} mientras que las neoplasias con receptores de estrógenos beta no expresan receptores de progesterona.^{12,13}

También los receptores de progesterona existen en dos formas, la A y la B,¹⁴ expresados ambos por un solo gen, aunque aún no se conoce su implicación en el comportamiento del cáncer de mama.

El HER2/Neu es una proteína de transmembrana de la familia de los receptores de crecimiento epidérmico epitelial que actúa como cinasa de tirosina y favorece el desarrollo celular en gran variedad de lesiones neoplásicas. Histológicamente, los tumores que expresan HER2/Neu son tumores de grado nuclear alto, poco diferenciados.¹⁵ Esta proteína se expresa aproximadamente en 30% de los carcinomas de glándula mamaria. Es un marcador predictivo de la respuesta al tratamiento de blancos terapéuticos y de la resistencia a la terapia con tamoxifeno.¹⁶ Se ha mencionado que la sobreexpresión de HER2/Neu y topoisomerasa es un marcador predictivo de la respuesta con antraciclina. Asimismo, HER2/Neu puede predecir la respuesta y el efecto del tratamiento con paclitaxel en pacientes con enfermedad metastásica.¹⁷

La indicación más destacada de la expresión aplicación de HER2/Neu es la de utilizar trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que ha tenido efectos sumamente benéficos en pacientes, como el aumento en el porcentaje de respuesta al tratamiento y la disminución de la progresión tumoral, la tasa de recurrencia y la mortalidad. El trastuzumab fue aprobado por la FDA en 1998 para tratar la enfermedad metastásica; en la actualidad puede utilizarse como monoterapia o en conjunto con otros esquemas terapéuticos.¹⁸

En el 2007 se publicaron nuevas guías para la interpretación de la expresión de la proteína y para la ampliación del gen por el método de FISH y CISH, con base en estudios clínicos y en la respuesta al tratamiento. En la prueba de inmunohistoquímica se interpretan tres posibles resultados: negativo, indeterminado (no concluyente) y positivo. Estos resultados están en función del porcentaje de expresión en el tumor y la intensidad de la expresión.

Negativo: cero cruces, no tinción; una cruz, tinción débil o incompleta de membranas en menos de 30% del tumor.

Indeterminado (no concluyente): dos cruces, puntos intermedios entre criterios negativos y positivos.

Positivo: tres cruces, tinción uniforme e intensa de membrana (en paten de doble riel o tela de gallinero) en más de 30% del tumor.

En los casos positivos para HER2/Neu por inmunohistoquímica, el paciente debe ser valorado clínicamente para recibir trastuzumab. En los casos negativos se deberá hacer concordancia con los marcadores hormonales para normar la conducta terapéutica. En los casos indeterminados (dos cruces) se deberá sugerir realizar prueba de FISH o CISH para saber si existe ampliación del gen HER2/Neu. Es importante seguir las recomendaciones de control de calidad de los expertos, para evitar falsos positivos y falsos negativos.¹⁹

Hay estudios donde se utiliza la quimioterapia preoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama porque ha demostrado su efectividad para producir una regresión tumoral que permita realizar cirugía conservadora y especialmente en pacientes con

enfermedad localmente avanzada.^{14,20} Otra ventaja que ofrece este tipo de tratamiento es que permite valorar la respuesta al tratamiento como marcador de la sensibilidad para el tratamiento postoperatorio.^{14,21}

Hasta el momento la quimioterapia preoperatoria no ha demostrado mejoras en tiempo libre de enfermedad, ni en la supervivencia.²¹ Para mejorar la efectividad de la quimioterapia se estudian nuevos fármacos y estrategias para determinar el efecto de estas terapias, asociado a la respuesta o resistencia del tumor.²¹

El tratamiento oncológico pre y postoperatorio en pacientes con carcinoma de mama está condicionado, entre otros factores, por el resultado del estudio inmunohistoquímico de los receptores hormonales y por la expresión de HER2/Neu. La expresión de estos biomarcadores está implicada también en la respuesta al tratamiento neoadyuvante preoperatorio, y son factores pronósticos independientes.^{14,22}

En varios trabajos se hace referencia a los cambios morfológicos que se producen en las células tumorales, y que producen modificación en la valoración del grado tumoral y otras variables con implicación pronóstica.²³

La terapia neoadyuvante se diseña atendiendo a un diagnóstico realizado mediante biopsia “trucut” y sobre el perfil inmunohistoquímico de esa muestra. Tras el tratamiento médico se practica la resección quirúrgica y se estudia de nuevo el tumor cuya extensión y fenotipo pueden haber variado. Los cambios debidos a la quimioterapia neoadyuvante pueden ser tan acusados que se alcanza incluso la regresión patológica completa (15-25% de casos) y no habrá tumor para ser estudiado.^{23,24}

De la misma forma que se producen cambios morfológicos, se han observado cambios en la intensidad de la expresión inmunohistoquímica de varios marcadores.^{22,25}

Si constatamos una variación de la expresión inmunohistoquímica tras el tratamiento, este perfil genotípico será el definitivo que realmente se deba considerar a la hora de plantear el tratamiento postquirúrgico y hacer una evaluación pronóstica.²⁵

Hemos seleccionado los test inmunohistoquímicos que tienen implicación pronóstica, de respuesta al tratamiento y terapéutica como son los receptores hormonales y el HER2/Neu para comparar el perfil de los tumores antes y después del tratamiento neoadyuvante.

Justificación

En nuestro país el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino.

Es bien sabido que la incidencia también aumenta con la edad; sin embargo, la relación de la edad con la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama no está debidamente definida. Se ha observado que las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienen patrones biológicos de comportamiento más agresivo.

Esta investigación estuvo encaminada a describir las características encontradas en biopsia trucut y en pieza quirúrgica en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, con la finalidad de que los resultados obtenidos, puedan ser de utilidad en la implementación y mejora de diagnóstico mejorando así las terapias dirigidas a este grupo pacientes.

Identificando las características moleculares, posteriormente se podrán realizar el mejor estudio para la detección de factores de riesgo asociados al perfil inmunogenético que permitan establecer líneas de acción.

La finalidad de este estudio de investigación, fué describir y comparar el diagnóstico en biopsia trucut y pieza quirúrgica de los tumores de mama en mujeres atendidas es esta unidad, en relación a los resultados obtenidos por inmunohistoquímica.

Planteamiento del problema

Los procesos patológicos que afectan la glándula mamaria son muy variados, lo que convierte su diagnóstico en un reto para el médico. El advenimiento de la inmunohistoquímica ha facilitado en gran medida la realización de diagnósticos certeros. Los avances en los métodos y procesos inmunohistoquímicos, así como la introducción de nuevos marcadores han permitido resolver problemas diagnósticos específicos.

Debido a la gran aceptación de la inmunohistoquímica como herramienta diagnóstica, es imprescindible que los médicos amplíen su conocimiento sobre la técnica, los anticuerpos y sus aplicaciones, así como la interpretación de los mismos.

Hay que recordar que la inmunohistoquímica es esencialmente una herramienta diagnóstica, y que los resultados que se obtienen deben correlacionarse con la morfología y la arquitectura de la lesión.

Derivado de lo anterior se hace la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la concordancia que existe en la expresión de receptores de estrógenos, progesterona, HER2/Neu en biopsia trucut y pieza quirúrgica en pacientes con cáncer de mama en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia no. 4 “Luis Castelazo Ayala”?

Objetivo

Comparar la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y HER2/Neu, en la biopsia trucut y pieza quirúrgica, en pacientes con cáncer de mama.

Tipo de estudio

Observacional, descriptivo, retrospectivo y comparativo.

Universo de trabajo

Se seleccionaron a todas las pacientes que cuente con reporte histopatológico de biopsia trucut con inmunohistoquímica y pieza quirúrgica con inmunohistoquímica con diagnóstico de cáncer de mama en el servicio de anatomía patológica del hospital durante el periodo de 01 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y comparativo para identificar la concordancia que existe en la expresión de receptores de estrógeno, progesterona, HER2/Neu en biopsia de trucut y pieza quirúrgica en pacientes con cáncer de mama en el servicio de anatomía patológica de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo del 01 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018.

Se obtuvieron los expedientes del archivo clínico de dicho hospital que contaron con todos los elementos requeridos para la obtención de los datos que a continuación se señala, nombre, edad, biopsia trucut e inmunohistoquímica, pieza quirúrgica e inmunohistoquímica y tipo histológico.

Aspectos éticos

1. El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos de estudio.
2. De acuerdo con al artículo 17 del Reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud, este proyecto esta considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente se consultarán registros del expediente clinico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizo una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar
 - b. El protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el comité local de investigación y el comité local de ética en investigación de la UMAE Hospital Gineco Obstetricia No 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social
 - c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clinico y electrónico y dado a que no se registraron datos confidenciales que permitan identificar a las participantes no se requirió carta de consentimiento informado
 - d. Este estudio fue realizado por personas científicamente calificados y bajo la supervisión de medicos clinicamente competentes y certificados en su especialidad
 - e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas
4. Se respetará cabalmente los principios contenidos en el código de Nuremberg y el informe de Belmont.

Análisis estadístico

Se utilizó la estadística descriptiva y los resultados se expresaron en frecuencias y porcentaje.

Resultados

Se analizaron en el servicio de patología los resultados de inmunohistoquímica en biopsias trucut y pieza quirúrgica del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018 (Tabla 1), con un total de 866 pacientes, sin embargo únicamente se encontraron 18 pacientes contaban con inmunohistoquímica en biopsia trucut y pieza quirúrgica.

De los 18 casos con reporte de inmunohistoquímica en trucut y pieza quirúrgica 4 (22.0%) no concordaron en receptores de estrógenos y 4 (22.0%) no concordaron en receptores de progesterona, en caso de HER2/Neu solamente hubo 1 (5.5%) con no concordancia (Tabla 2).

En 3 de los 4 casos de receptores de estrógenos positivos en biopsia trucut y resultado negativo en pieza quirúrgica, esto debido al porcentaje de células con inmunorreactividad y uno que era negativo y resultado positivo debido probablemente a la conservación de tejido.

De los 4 pacientes con discordancia de los receptores de progesterona, 2 fueron positivos en biopsia trucut y resultaron negativos en pieza quirúrgica, y 2 fueron negativos en biopsia trucut y resultados positivos en pieza quirúrgica.

En HER2/Neu, 1 resulto negativo en biopsia trucut y en pieza quirúrgica resulto positivo.

Del total de pacientes en cuanto a la clasificación molecular, 66.7% resultó luminal A, el 22.2% HER2/Neu, y el 11.1% Triple negativo. (Tabla 3).

En cuanto al grupo de edad el 50% de las pacientes estudiadas estaban en el grupo de 45-61 años, el 33.3% en el grupo de 61-77 años y el 16.6% en el grupo de 77 a 93 años.

En el tipo histológico el 72.2% resultó carcinoma ductal invasor, el 16.7% carcinoma ductal in situ, el 5.5% resultó carcinoma lobular invasivo y el 5.5% resultó carcinoma intraductal.

Discusión

El cáncer de mama presenta un grupo de tumores los cuales presentan un comportamiento biológico distinto. Las características clínicas e histológicas han sido utilizadas para la definición de los diferentes factores pronósticos y de tratamiento; sin embargo, esta clasificación histológica no refleja el total de la heterogeneidad de los tumores, ni en su comportamiento biológico, además no permite identificar los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas.²⁶

En el presente estudio se observó que el fenotipo molecular determinado por inmunohistoquímica, predominante en nuestro estudio fue el luminal A con porcentaje de 66.7% del total de pacientes, seguido por HER2/Neu con 22.2% y triple negativo con 11.1% sin contar con pacientes con luminal B (Tabla 2), lo cual que difiere de lo reportado por Arrechea Irigoyen et al.²⁷ quienes encontraron en 272 pacientes, una frecuencia de 62.5% de carcinomas de tipo Luminal A; 18.0% de tipo Luminal B; 9.9% para HER2/NEU y 8.4% para carcinomas de tipo basal; pero su trabajo lo realizó en España, y es posible que esta diferencia proporcional sea explicada por la etnicidad y el predominio de población caucásica no así en nuestra población.

Una de las limitaciones de este trabajo fue el no contar con marcadores de inmunohistoquímica, como son las citoqueratinas 5 y 6 (CK), para identificar el fenotipo basal. No todos los carcinomas de mama definidos mediante inmunohistoquímica como triple negativos, son de tipo basal cuando se analizan a través de pruebas de ADN.

Se consideran carcinomas de fenotipo basal aquellos casos negativos, tanto para receptores hormonales como HER2/Neu, que además expresen algún marcador basal como las citoqueratinas 5, 6 y 14,²⁸ así como EGFR y/o p63. En el estudio de Rakha et al. solo el 55,7% de casos considerados como triple negativo por inmunohistoquímica fueron de fenotipo basal cuando se agregó la expresión de citoqueratinas 5, 6 y 14.²⁹

Los estudios realizados en inmunohistoquímica del cáncer de mama muestran la expresión de determinadas proteínas en las células tumorales que podrían proporcionar resultados muy semejantes a los estudios de biología molecular, siendo así como una alternativa válida a la realización de estudios genéticos que no siempre se encuentran disponibles.

Algunos autores han demostrado que los carcinomas de mama se pueden catalogar en subtipos similares a los de expresión génica mediante un panel de marcadores inmunohistoquímicos, Nielsen³⁰ utilizando un panel de cuatro anticuerpos (RE, HER2/Neu, HER1 y CK5/6) demostró que existía una buena correlación entre el perfil génico y el perfil inmunohistoquímico. En este estudio, la sensibilidad de la Inmunohistoquímica en la clasificación de estos tumores fue de un 76% y la especificidad de un 100%. actualmente es posible llegar a una aproximación

mediante el estudio inmunohistoquímico de marcadores como receptores de estrógeno, receptores de progesterona y HER2/Neu.³¹

Cuando clasificación de forma molecular del cáncer de mama, los resultados revelaron diferencias pronósticas estadísticamente significativas, observándose una menor supervivencia en los subtipos basal y HER2/Neu. Hay estudios reportados en la literatura los cuales apoyan esta observación y tienen importantes implicaciones terapéuticas.^{32,33}

Los puntos de corte para optimizar la validez predictiva o pronóstico de RE y RP no está exenta de polémica. Mientras que algunos autores sugieren una tinción 10% como umbral, otros sugirieron un punto de corte tan bajo como 1%.³⁴ recomendaciones de las guías ASCO-PAC actuales utilizan 1% como el punto de corte para la positividad RE y RP, independientemente de la intensidad. Estudios moleculares recientes, sin embargo, sugirieron que los tumores con 1-10% de tinción RE mostrar subtipo molecular que es más basal como o HER2 enriquecido, y tienen características patológicas similares a tumores RE negativos.³⁵

Los estudios han encontrado más alto positivo RE y/o tasas positivas RP en biopsias de núcleo en comparación con los especímenes quirúrgicos. Esto debido a una mejor fijación de material de biopsia de núcleo en comparación con muestra de excisión quirúrgica. Hay también altas tasas de concordancia entre las biopsias tomadas de diferentes partes del mismo tumor (RE 100%, RP 85%),³⁶ así como entre las biopsias tomadas de los diferentes focos de una enfermedad multifocal.³⁷

En nuestro estudio se observaron 3 de los 4 casos de receptores de estrógenos positivos en biopsia trucut y resultado negativo en pieza quirúrgica, esto debido al porcentaje de células con inmunorreactividad y uno que era negativo y resultado positivo. Los resultados falsos negativos para RE y/o RP en inmunihistoquímica son más comunes en la práctica. Las causas potenciales para un resultado falso negativo incluyen la calidad pobre de tejido, problema ensayo, la interpretación de los casos con positividad en el extremo inferior del espectro, y la heterogeneidad tumoral. Se requiere una evaluación cuidadosa para evitar resultados falsos negativos causados por problemas de preanalíticos.

Las recomendaciones actuales de orientación ASCO-CAP sugieren que el tiempo de isquemia fría para sujetos espécimen a la determinación de HER2/Neu inmunohistoquímica debe ser lo más corto posible. Recientes estudio muestra que cuando se comparan las puntuaciones HER2/Neu obtenidos a partir de muestras de escisión refrigeradas y no refrigeradas con HER2/Neu resultados de la correspondiente biopsia, las reducciones significantes en HER2/Neu la tinción se observó después de 2 h de tiempo de isquemia fría para muestras no refrigeradas y 4 h para refrigerada muestras. Las nuevas directrices han extendido el límite superior para el tiempo de fijación recomendada desde el anterior a 72h-48h.³⁸

En un tiempo general de fijación de al menos 6 h que se necesita para evitar subfijación. A menor tiempo de fijación puede resultar en una disminución de

HER2/Neu en la intensidad de la tinción y el porcentaje de células con tinción de la membrana. Los estudios muestran que el tiempo de fijación más allá de 72 hrs no hace significativamente reducir la sensibilidad HER2/Neu.³⁹

Las nuevas directrices de 2013 ASCO-PAC para la determinación de HER2/Neu recomiendan que, si es posible, realizar la primera prueba en la muestra de biopsia en un paciente con cáncer de mama recién diagnosticado. Si el resultado de la prueba es claramente positivo o negativo claramente, no es necesario volver a probar. Los tumores que no requieren pruebas de HER2/Neu de repetición cuando la prueba HER2/Neu inicial en la biopsia es negativo.⁴⁰

Conclusiones

En este estudio de 18 casos con reporte de inmunohistoquímica en trucut y pieza quirúrgica 14 casos (77.8%) concordaron en receptores de estrógenos y 14 casos (77.8%) concordaron en receptores de progesterona, de HER2/Neu 17 casos (94.4%) concordaron.

El análisis de los datos que aportarán los grandes estudios clínicos tomará tiempo en protocolos de tratamiento útiles. el manejo de los pacientes sigue dependiendo del estudio histopatológico minucioso, al igual que de los factores pronósticos y predictivos tradicionales, siendo nuestra tarea más urgente la implementación de controles de calidad en todas las fases del proceso.

Los resultados obtenidos confirman que la aplicación de los marcadores de inmunohistoquímica en el campo clínico permitiendo el poder obtener una mejor definición ya sea del pronóstico del cáncer de mama y al momento de aplicar tratamientos y de esta forma individualizar la terapéutica y obtener el mayor beneficio con el menor riesgo posible.

Bibliografía

1. - Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2010: A review of current American Cancer Society Guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2010;60:99-119.
- 2.- Casso D, Buist D, Taplin S. Quality of life of 5-10 year breast cancer survivors diagnosed between age 40 and 49. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004;2:1-9.
- 3.- Aleyamma M, Balakrishnan R, Manoj P. Do younger women with non metastatic and non inflammatory breast carcinoma have poor prognosis? *World Journal of Surgical Oncology* 2004;2:1-7.
- 4.- Gerson R, Serrano A, Flores F. Cáncer de mama en pacientes menores de 35 años. *Anales Médicos del Hospital ABC* 1997;42(2):50-58.
- 5.-Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ. *The Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. 3a ed. 2010;151-176.
- 6.-Rodriguez-Cuevas S, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European Countries. *American Cancer Society* 2001;91:863-868.
- 7.-Rosen P, Lesser M, Kinne D, et al. Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Annals of Surgery* 1984;199:133-142.
- 8.- Navarro MA, Díez Gibert O, Fernández-Montolí ME, et al. El cociente receptores de estrógenos/receptores de progesterona como índice de actividad transcripcional de los receptores de estrógenos en el cáncer de mama. *Med Clin* 1995;104:681-682.
- 9.- Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, et al. Cloning, chromosomal localization and functional analysis of the murine estrogen receptor b. *Mol Endocrinol* 1997;11(3):353-365.
- 10.-Biosíntesis y mecanismo de acción de las hormonas. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG, dirs. *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Waberly Hiaica 2000. p. 32-105.
- 11.- Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER b: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392:49-53.
- 12.-Cullen R, Maguire TM, mcdermott EW, et al. Studies on estrogen receptor alpha and beta mRNA in breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:1118-1122.

13.-Miyoshi Y, Taguchi T, Gustafsson JA, et al. Clinicopathological characteristics of estrogen receptor beta positive human breast cancers. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:1057-1061.

14.- Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685.

15.-Bruck P, Vilches N, Ramos E, et al. Expresión del HER2/Neu en el adenocarcinoma ductal de la glándula mamaria: correlación con parámetros histológicos y expresión de receptores estrogénicos en pacientes mexicanas. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:516-522.

16.-Konency GE, Pauletti G, Pegram M. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormonereceptors in hormone receptor positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:142-153.

17.-Konency GE, Thomssen C, Luck HJ, et al. HER2/NEU/neu gen amplication and response to paclitaxel in patients with metastasic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1141-1151.

18.-Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety to trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2/Neu-overexpressing metastasic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;17:719-726.

19.-Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guidelines recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-145.

20.- Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local regional disease in women with operable breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-2493.

21.- Colleoni M, Viale G, Zabrach D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004;10:6622-6628.

22.- Aktepe F, Kapucuoglu N, Pak I. The effects of chemotherapy on breast cancer tissue in locally advanced breast cancer. *Histopathol* 1996;29:63-67.

23.-Frierson HF, Fechner RE. Histologic grade of locally advanced infiltrating ductal carcinoma after treatment with induction chemotherapy. *Am J Clin Pathol* 1994;102:154-157.

24.-Rouzier R, Perou CM, Symmanswf, et al. Breast cancer cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;15:5678-5685.

- 25.-Pohl G, Rudas M, Taucher S, et al. Expression of cell cycle regulatory proteins in breast carcinomas before and after preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:97-103.
- 26.- Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med* 2006;354:2463-2472.
- 27.-Irigoyen MA, García FV, Iturriagagoitia AC, et al. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar* 2011;34(2):219-333.
- 28.- Kreike B, Van Kouwenhove M, Horlings H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple negative/basal like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007;9(5):R65.
- 29.- Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 2006;208(4):495-506.
- 30.- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-5374
- 31.- Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal - like breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2008;183-187.
- 32.- Garcés M, Pinto J, Marcelo M, Gómez H. Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. *Carcinos*,2012;2.
- 33.- Arrechea MA, Vicente F, Cordova A, Ibañez B, Santa María M, Guillén F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar Pamplona*, 2011;34:219-233.
- 34.-Nofech-Mozes S, Vella ET, Dhesy-Thind S, et al. Systematic review on hormone receptor testing in breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20:214-263.
- 35.- Deyarmin B, Kane JL, Valente AL, et al. Effect of ASCO/CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2013;1:87-93.
- 36.- Sutela A, Vanninen R, Sudah M, et al. Surgical specimen can be replaced by core samples in assessment of ER, PR and HER-2 for invasive breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47:38-46.

37.- Garimella V, Long ED, O'Kane SL, et al. estrogen and progesterone receptor status of individual foci in multifocal invasive ductal breast cancer. *Acta Oncol* 2007;46:204-207.

38.- Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:3997-4013.

39.- Tong LC, Nelson N, Tsourigiannis J, et al. The effect of prolonged fixation on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor and HER2 expression in invasive breast cancer: a prospective study. *Am J Surg Pathol* 2011;35:545-552.

40.- Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:3997-4013.

Tabla 1: Distribución de los resultados de inmunohistoquímica en biopsia trucut, pieza quirúrgica y tipo histológico.

| PACIENTE | EDAD | RE T | RP T | HER2/NEU T | RE PQ | RP PQ | HER2 NEU PQ | TIPO HISTOLÓGICO |
|----------|------|------|------|------------|-------|-------|-------------|------------------|
| 1 | 60 | P | N | N | N | N | N | CDI |
| 2 | 79 | N | N | N | N | P | N | CDI |
| 3 | 91 | P | P | N | P | P | N | CDI |
| 4 | 55 | N | N | P | N | N | P | CDI |
| 5 | 65 | P | P | N | N | N | P | CDI |
| 6 | 45 | P | P | N | P | P | N | CLI |
| 7 | 52 | P | P | N | P | P | N | CDI |
| 8 | 79 | P | P | P | N | N | P | CDI |
| 9 | 49 | N | N | P | N | N | P | CDI |
| 10 | 45 | P | P | N | P | P | N | CDI |
| 11 | 69 | P | P | N | P | P | N | CDIS |
| 12 | 67 | P | N | N | P | N | N | CDI |
| 13 | 59 | P | P | N | P | P | N | CDI |
| 14 | 56 | N | N | N | N | N | N | CDIS |
| 15 | 55 | N | N | N | P | P | N | CDI |
| 16 | 71 | P | P | N | P | P | N | CDIS |
| 17 | 63 | P | P | N | P | P | N | CDI |
| 18 | 66 | P | P | N | P | P | N | CDI |

P: Positivo, N: Negativo, RE T: Receptores de estrógenos trucut, RP T: Receptores de progesterona trucut, HER2/NEU T: Receptores de HER2/Neu trucut, RE PQ: Receptores de estrógenos pieza quirúrgica, RP PQ: Receptores de progesterona pieza quirúrgica, HER2/NEU T: Receptores de HER2/Neu pieza quirúrgica, DCI: Carcinoma ductal infiltrante, CLI: Carcinoma lobular invasor, CDIS: Carcinoma ductal in situ.

Tabla 2.- Concordancia y no concordancia de receptores de estrógeno, progesterona y HER2/Neu.

| | Receptores de estrógenos | Receptores de progesterona | HER2/Neu |
|-----------------|--------------------------|----------------------------|------------|
| Concordancia | 14 (77.8%) | 14 (77.8%) | 17 (94.4%) |
| No concordancia | 4 (22.2%) | 4 (22.2%) | 1 (5.5%) |
| Total | 18 (100%) | 18 (100%) | 18 (100%) |

Tabla 3.- Clasificación molecular y porcentajes.

| CLASIFICACIÓN MOLECULAR | LUMINAL A | LUMINAL B | HER2/NEU | TRIPLE NEGATIVO | TOTAL |
|-------------------------|-----------|-----------|----------|-----------------|-------|
| TOTAL DE PACIENTES | 12 | 0 | 4 | 2 | 18 |
| PORCENTAJE | 66.7% | 0% | 22.2% | 11.1% | 100% |

Anexo 1

Dictamen de autorización

18/9/2017

Carta Dictamen

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3606** con número de registro **17 CI 09 010 024** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA **18/09/2017**

DR. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CORRELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS, DE PROGESTERONA Y C-erbB2, EN LA BIOPSIA DE TRUCUT Y PIEZA QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2017-3606-39 |

ATENTAMENTE

DR. (A). OSCAR MORENO ALVAREZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Anexo 2

Solicitud de enmienda

Solicitud de Enmienda

FECHA: Viernes, 29 de noviembre de 2019

Estimado Oscar Moreno Alvarez

Presidente Comité Local de Investigación y Ética en Investigación No. 3606

P R E S E N T E

Por medio del presente solicito de la manera más atenta, se sirva realizar la enmienda el protocolo de investigación con título: "CORRELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS, DE PROGESTERONA Y C-erbB2, EN LA BIOPSIA DE TRUCUT Y PIEZA QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA" que se registró a través del SIRELCIS ante éste Comité Local de Investigación y Ética en Investigación Salud.

En los puntos que a continuación se exponen:

| Cambio de título | | |
|--|--|--|
| Título actual | Título propuesto | Justificación |
| CORRELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS, DE PROGESTERONA Y C-erbB2, EN LA BIOPSIA DE TRUCUT Y PIEZA QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA | Concordancia de la expresión de los receptores de estrógenos, de progesterona y C-erbB2, en la biopsia de trucut y pieza quirúrgica en pacientes con cáncer de mama. | Se evaluó la expresión de HER2/Neu en vez de C-erbB2 |

Atentamente


Dr(a). victor alberto olguin cruces

investigador principal del Protocolo

Anexo 3

Dictamen modificación autorizada

9/12/2019

Carta Dictamen



Dirección de Prestaciones Médicas
 Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
 Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Modificación Autorizada

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3606** con número de registro **17 CI 09 010 024** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA **09/12/2019**

DR. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **CORRELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS, DE PROGESTERONA Y C-erbB2, EN LA BIOPSIA DE TRUCUT Y PIEZA QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA** y con número de registro institucional: **R-2017-3606-39** y que consiste en:

Cambio de título

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION AUTORIZADA**.

ATENTAMENTE

DR.(A). OSCAR MORENO ALVAREZ
 PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD No.3606

Imprimir

IMSS
 SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL