



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO MEXICANOS DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA HER2 BAJO: COHORTE
RETROSPECTIVA EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI DE 2018-2022

TESIS

PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
DRA. BRENDA LORENA RUBIO ANGUIANO

TUTORES DE TESIS:

DRA. ROCÍO CRYSTAL GRAJALES ÁLVAREZ
DRA. RAQUEL VALENCIA CEDILLO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, AGOSTO 2023



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.

Identificación de investigadores

Alumna

Nombre: Brenda Lorena Rubio Anguiano

Área de adscripción: Residente de Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología

Domicilio: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc, CP 06720

Teléfono: 5514972952

Correo electrónico: rubio.lorena24@gmail.com

Tutor

Nombre: Rocío Crystal Grajales Álvarez

Área de adscripción: Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología

Domicilio: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc, CP 06720

Teléfono: 5539331299

Correo electrónico: dra.grajales.onco@gmail.com

Asesor clínico

Nombre: Dra. Raquel Valencia Cedillo

Área de adscripción: Departamento de Anatomía Patológica

Domicilio: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores,
Delegación Cuauhtémoc, CP 06720

Teléfono: 5555742322

Correo electrónico: leuqar.8@gmail.com

Unidades y Departamentos donde se realizará el proyecto

Unidad: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología

Departamento: Anatomía Patológica y Oncología Médica

Dirección: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores

Delegación Cuauhtémoc, CP 06720, Ciudad de México

Contenido

1.- Resumen	4
2.- Abreviaturas	6
3.- Marco teórico.....	7
4.- Planteamiento del problema	15
5.- Pregunta de investigación.....	15
6.- Justificación	15
7.- Hipótesis de trabajo	16
8.- Objetivos	16
9.- Material y métodos	16
10.- Resultados.....	22
11.- Discusión	29
12.- Conclusiones	31
13.- Consideraciones éticas.....	32
14.- Referencias bibliográficas.....	34
16.- Cronograma de actividades	37
17.- Anexos	38

1.- Resumen

Introducción: El cáncer de mama es el cáncer más frecuente diagnosticado en mujeres. La supervivencia global (SG) a 5 años en etapa temprana es del 97%, localmente avanzada del 82% y en enfermedad avanzada del 36%. Los subtipos intrínsecos (luminal A, luminal B, HER2 positivo y TNBC) tienen valor predictivo y pronóstico; y junto a características clínicas del paciente guían el tratamiento.

HER2 es un receptor de crecimiento que está involucrado en la supervivencia y proliferación celular, es codificado por el gen ERBB2. La sobreexpresión de esta proteína conlleva a un comportamiento más agresivo, sin embargo, al contar con terapias dirigidas se ha mejorado la SG de los pacientes.

Recientemente, una nueva clasificación se ha desarrollado para los tumores que previamente se conocían como HER2 negativo: HER2-bajo. Se refiere a tumores HER2-bajo aquellos que por IHQ tengan 1+ o 2+/ISH negativo. Se cree que en estos tipos de tumores las vías de señalización del subtipo HER2 positivo también se encuentran activadas. Hay ensayos discordantes sobre el impacto pronóstico de este subgrupo.

La relevancia de este subgrupo radica en que existe tratamiento anti-HER2 en pacientes en etapa avanzada, como se describe en el estudio DESTINY-Breast04, lo que está cambiando el paradigma de tratamiento en esta patología.

Objetivos: Determinar la sobrevida global en pacientes con cáncer de mama HER2-bajo.

Material y métodos: Cohorte retrospectiva, analítica, observacional. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER-bajo, tratadas en la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, en el periodo de enero 2018 a diciembre 2022. El cálculo de SG y SLE se realizó por curvas de Kaplan-Meier y el impacto de la expresión de HER2-bajo en SG y SLE mediante el análisis de log-rank. Para el análisis pronóstico del modelo completo se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Se incluyeron 222 pacientes, la mediana de edad fue de 57 años, 96 fueron HER2-bajo (43.2%) y 122 fueron HER2-0 (55%). El 79.3 tuvieron RH positivos. Las pacientes con RH+/ HER2-0 fueron 89 (50.6%) y RH+/HER2-

bajo 84 (47.7%). De los tumores con RH- la mayoría fue HER2-0 (71.7%). El análisis de SG se realizó en 207 pacientes, en donde la SG dentro del grupo HER2-bajo, al comparar RH+ contra RH-, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a 48 meses de 98.31% vs 49.17% ($p < 0.0001$). Dentro del grupo HER2-bajo, al comparar RH+ contra RH-, se encontró una diferencia significativa en SLE a 48 meses de 79.53% vs 37.14% ($p = 0.0002$).

Conclusión: Dentro de nuestra cohorte, el estado de HER2 (negativo o bajo) por sí solo no ofreció una distinción clara en términos de SG o SLE. No obstante, al considerar el estado de RH en aquellos con HER2 bajo, se observó una diferencia en la SG y SLE que favorece al grupo con positividad de RH, aunque requiere confirmarse en una población más grande.

Palabras clave: Cáncer de mama, HER2-bajo, supervivencia global.

2.- Abreviaturas

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AR	Receptor de andrógenos
ASCO/CAP	American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists
CHEK2	Checkpoint cinasa 2
CMN	Centro Médico Nacional
BAG2	Regulador 2 de chaperonas moleculares de la familia BAG
BCL2	B-cell linfoma 2
CEP17	Amplificación del centrómero del cromosoma 17
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
ESR1	Receptor de estrógeno alfa
ERBB2	Gen ubicado en el cromosoma 17 que codifica HER2
FOXA1	Factor nuclear de hepatocitos 3-alfa
HER2	Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2
HR	Hazard ratio / tasa de riesgo
IHQ	Inmunohistoquímica
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
ISH	Hibridación in situ
MAPK	Proteína cinasa activada por mitógenos
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PI3K	Fosfoinositol 3 cinasa
PTEN	Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa
RAF	Proteína quinasa serina/treonina
RAS	GTPasas, conjunto de interruptores-reguladores moleculares
RE	Receptor de estrógeno
RH	Receptores hormonales
RP	Receptor de progesterona
RPC	Respuesta patológica completa
TNBC	Cáncer de mama triple negativo
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión

3.- Marco teórico

Epidemiología.

El cáncer de mama es el más frecuente diagnosticado en mujeres. En 2020, la Organización Mundial de la Salud estimó alrededor de 2.3 millones de nuevos casos a nivel mundial y 685,000 muertes en el mismo año. Las mayores tasas de incidencia se reportan en países industrializados (1).

Lo reportado en México por el GLOBOCAN en 2020 fue una incidencia de 29,929 casos, lo que representa el 28.2% de nuevos casos de cáncer en mujeres (2). El INEGI en el 2021 notifica un total de 7,973 muertes por cáncer de mama, equivalente al 8.8% de las muertes por cáncer en el país; siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres (2,3).

Las tasas de supervivencia global (SG) a 5 años difieren principalmente por la etapa clínica al diagnóstico, siendo mayor del 90% en países industrializados, donde alrededor del 15% de todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama son estadios clínicos III o IV; mientras que, en países en vías de desarrollo, llega a ser hasta del 66%. Esto se atribuye al diagnóstico en etapas avanzadas, que son alrededor del 77% de los nuevos casos y al acceso inadecuado de atención médica de alta calidad (1).

En Estados Unidos, entre los años 2012-2016, alrededor del 64% de los casos de cáncer de mama se diagnosticaron en etapa temprana; en etapa localmente avanzada un 27% y enfermedad metastásica el 6%. Las tasas de SG a 5 años para enfermedad localizada fueron del 99%, enfermedad localmente avanzada 86% y para enfermedad metastásica 27% (4).

Esta información contrasta con lo reportado en México, ya que aproximadamente el 53% de las pacientes se diagnostican con enfermedad

localmente avanzada y 13% se presentan como enfermedad metastásica. La SG a 5 años en etapa temprana es del 97%, localmente avanzada del 82% y en enfermedad avanzada del 36% (5).

En un estudio epidemiológico del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI entre el 2005-2012, el cáncer de mama fue el cáncer más frecuente con un total de 12,977 nuevos casos, lo que representa el 17.4%. A su vez, fue el segundo en mortalidad, siendo del 19.3% (6).

Los principales factores de riesgo son menarca temprana, menopausia tardía, lactancia tardía; alrededor del 20% de los factores son modificables como obesidad, sedentarismo y consumo de alcohol (7,8). También existen factores genéticos que pueden estar involucrados; las mutaciones germinales más comunes son BRCA1 y BRCA2 (7,9).

Subtipos intrínsecos

Los subtipos intrínsecos son los criterios principales para la toma de decisiones sobre el tratamiento del cáncer de mama. Existen cuatro tipos que tienen una implicación clínica: luminal A, luminal B, HER 2 positivo y triple negativo (TNBC). (Tabla 1) (10). Los luminales con HER2 negativo son los más frecuentes en un 60%; en segundo lugar, HER2 positivo con alrededor de un 23.2% de los casos reportados; y el menos común son los TNBC que representan el 16% (5,7). Estos subtipos tienen tanto un valor pronóstico como predictivo, siendo el TNBC el que tiene el peor pronóstico y los luminales, el mejor (7).

Subtipo intrínseco	Características moleculares
Luminal A	RE+ HER2- Ki67 <20%
Luminal B	RE+ HER2- Ki67 ≥20%
	RE+ HER2+ cualquier Ki67
Basal like	RH- HER2-

HER2*	RH- HER2+
-------	-----------

Tabla 1. Subtipos intrínsecos. Adaptado de: Perou, et al.

HER2

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano 2, mejor conocido como HER2, es un receptor tirosin cinasa transmembrana que pertenece a la familia de glicoproteínas compuesta por 4 miembros: HER1 (EGFR), HER2, HER3 y HER4. EL HER2 es codificado por el gen ERBB2 que se encuentra en el cromosoma 17q12 y su sobreexpresión conlleva a la activación de vías de supervivencia y proliferación celular como PI3K/AKT y RAF/RAS/MAPK (7,11,12).

HER2 se encuentra sobreexpresado alrededor del 20% del cáncer de mama, esto le confiere un comportamiento más agresivo. El desarrollo de tratamientos específicos anti-HER2 ha mejorado el pronóstico de la enfermedad (12). En pacientes mexicanas HER2 positivo, la SG a 5 años se estima en un 82%, en comparación con 86% en HER2 negativo y 69% en TNBC (5).

El diagnóstico del estatus de HER2 se realiza con inmunohistoquímica (IHQ), lo que evalúa es la sobreexpresión de la proteína. Se considera positivo HER2 3+ o HER2 2+ con un ISH positivo. Se reporta como HER2 2+ cuando la tinción es débil o moderada en toda la circunferencia de la membrana en más del 10% de las células del tumor (13,14).

Al considerarse el HER2 2+ un resultado indeterminado, las guías ASCO/CAP del 2018 recomiendan el uso de una prueba confirmatoria con hibridación in situ (ISH) para identificar la amplificación del gen ERBB2. Se considera positivo si se encuentra una proporción entre HER2 y la amplificación del centrómero del cromosoma 17 (HER2/CEP17) <2.0 y un número medio de copias de HER2 ≥ 6 señales/célula o un número medio de copias de HER2 ≥ 4 y <6

señales/célula. Por lo tanto, HER2 0, 1+ o 2+ con ISH negativo se considera HER2 negativo (13,14).

Los tumores HER2 negativo son muy heterogéneos, ya que existen diferencias en la expresión de receptores hormonales (RH), así como en la expresión misma del HER2, lo que conlleva comportamientos biológicos diferentes (15). Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación para tumores con HER2 1+ o 2+ con ISH negativo, conocida como HER2-bajo. El algoritmo propuesto para clasificar el estatus de HER2 se muestra en la Figura 1 (15,16).

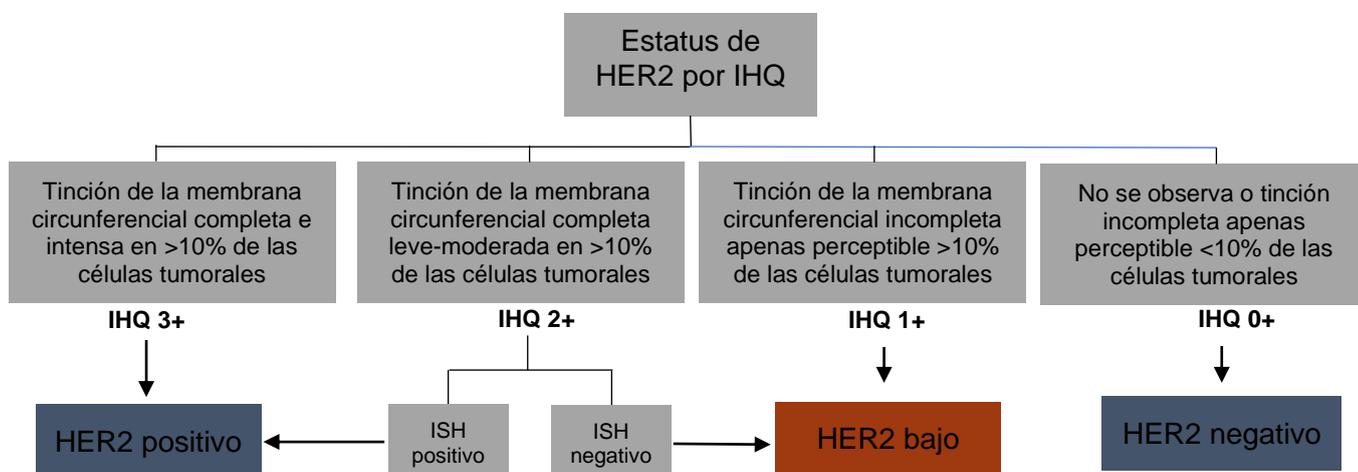


Figura 1. Algoritmo propuesto para definir HER2-bajo. Modificado de: Tarantino P, et al. HER2-Low breast cancer: Pathological and clinical landscape. *Journal of Clinical Oncology*. 2020

Con este algoritmo, entre el 45-55% de los casos de cáncer de mama son HER2-bajo, 15% son HER2 positivo y entre el 30-40% son HER2 negativo (16).

HER2-bajo

Los tumores HER2-bajo con RH positivos representan el 65.4%, y con RH negativos, alrededor del 36%. En los tumores con RH positivos, el 43% tiene HER2 1+ y los RH negativos, el 26%; mientras que HER2 2+ es menos común, siendo del 21.6% en RH positivos y 9.8% en RH negativos. Lo que podemos concluir es que los tumores con RH positivos presentan mayores tasas de HER2 1+ y 2+ (15).

El HER2-bajo es más frecuente en hombres, en pacientes de mayor edad (59 vs 55 años), con tamaño tumoral mayor y en presencia de ganglios linfáticos positivos, comparado con los tumores HER2 0 (15).

Al analizar los subtipos por PAM50 se identificó que los tumores donde se encuentran menos frecuentes los HER2-bajo son los luminales B y los *basal-like*; mientras que los luminales A son los subtipos más frecuentes con HER2-bajo comparado con HER2 0 (50.8% vs 28.0%) (15).

Estas características tienen una correlación con sus comportamientos biológicos, ya que al evaluar las diferencias en la expresión génica de los tumores HER2-bajo comparado con los HER2 0, se identificaron menos genes de proliferación y aproximadamente 20 genes sobreexpresados; dentro de los cuales se incluyen varios relacionados con los tumores luminales como: BCL2, BAG2, FOXA1, ESR1, PGR y AR (15).

La mayor expresión de ERBB2 (HER2 enriquecido) se encontró en el subgrupo RH positivos/ HER2-bajo; al subclasificar el HER2-bajo la mayor proporción de RH positivo fue en aquellos HER2 2+, seguido de HER2 1+ (15).

Esto difiere en lo encontrado en el estudio de Agostinetto del 2021, donde también se evaluaron por PAM50 los subtipos intrínsecos de HER2-bajo y se subdividieron por estatus de RH. Se reportó mayor proporción de HER2 enriquecido en el subgrupo de RH negativo/HER2-bajo (17).

Relevancia pronóstica y predictiva en cáncer de mama

Para evaluar la utilidad pronóstica de HER2-bajo en el cáncer de mama HER2 negativo, se han realizado análisis exploratorios de SG, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos de HER2-bajo y HER2 0 (15). En los

análisis de supervivencia libre de enfermedad (SLE) tampoco hubo diferencias significativas (17).

Ensayos en adyuvancia

El estándar de tratamiento actual en pacientes con HER2 3+ en contexto adyuvante es el uso de terapia anti-HER2 para disminuir el riesgo de recurrencia. El ensayo NSABP B-47 evaluó si existía algún beneficio al agregar trastuzumab en los pacientes HER2 1+ o HER2 2+ ISH negativo (HER2-bajo). Se aleatorizaron 3,270 pacientes a recibir doxorubicina y ciclofosfamida seguido de paclitaxel por 12 semanas con o sin trastuzumab por un año. Con un seguimiento de 46 meses, la SLE a 5 años fue de 92.6% comparada con 93.6% en el esquema sin trastuzumab (HR, 1.10; 95% CI, 0.81-1.50; $p = 0.55$) y la SG a 5 años fue de 94.8% comparada con 97.3% en el esquema sin trastuzumab (HR, 1.33; 95% CI, 0.90-1.95; $p = 0.15$) por lo que no se identificaron diferencias significativas en ningún desenlace (18).

Ensayos en neoadyuvancia

Existen 4 estudios retrospectivos que analizaron la respuesta patológica completa (RPC) posterior a la quimioterapia secuencial neoadyuvante; en donde no se evidenció diferencias significativas en la RPC, SLE o SG. Solamente en el estudio HELENA, hubo una diferencia en el subgrupo de HER2 2+, con incremento en SLE (HR 0.35, 95% CI 0.15 a 0.84) (19–22).

Se realizó un análisis combinado por Denkert y colaboradores en el 2021 para evaluar RPC, SLE y SG en pacientes con HER2-bajo en cuatro ensayos prospectivos en contexto neoadyuvante: GeparSepto, GeparOcto, GeparX y el Gain-2. Se evaluaron 2310 muestras, de las cuales 1098 (47.5%) eran HER2-

bajo y 1212 (52.5%) eran HER2 0. El 64% de los tumores HER2-bajo tenían RH positivos. La RPC fue menor en tumores HER2-bajo en el subgrupo RH positivo; sin embargo, en el subgrupo RH negativo fue similar al grupo HER2 0. La SLE a 3 años fue mayor en el grupo de tumores HER2-bajo (91.6% vs 85.8%; $p=0.0016$); al realizar el análisis por estatus de RH, solo hubo diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de RH negativo (23).

Ensayos en enfermedad metastásica

El ensayo DESTINY-Breast04 es un estudio fase 3, se realizó para identificar si en los pacientes con HER2-bajo en etapa avanzada, después de 1 o 2 líneas de quimioterapia se podrían beneficiar de tratamiento con trastuzumab deruxtecan, el cual es un anticuerpo conjugado anti-HER2 (24).

Se aleatorizaron 557 pacientes a recibir trastuzumab deruxtecan o la quimioterapia que elija el investigador (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel). El 88.7% de los pacientes tenían RH positivos, 58% tenían HER2 1+ y 42% tenían HER2 2+/ISH negativo (24).

En el análisis de pacientes por intención a tratar la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 9.9 meses vs 5.1 meses (HR 0.50; $p < 0.001$) y la SG fue de 23.4 meses vs 16.8 meses (HR 0.64; $p = 0.001$), a favor del grupo con trastuzumab deruxtecan. En el subgrupo RH positivo la SLP fue de 10.1 meses versus 5.4 meses (HR 0.51; $p < 0.001$) y la SG de 23.9 meses versus 17.5 meses a favor del grupo con trastuzumab deruxtecan (HR 0.64; $p = 0.003$). En el subgrupo RH negativo la SLP fue de 8.5 meses versus 2.9 meses (HR 0.46) y SG de 18.2 meses versus 8.3 meses a favor del grupo con trastuzumab deruxtecan (HR 0.48) (24).

Por tanto, parece ser que la importancia de esta nueva clasificación radica en que los tumores que anteriormente se reportaban como HER2 negativos, tanto luminales como TNBC (HER2 1+ o 2+ con ISH negativo), ahora HER2-bajo, se podrían beneficiar de tratamiento con terapia anti-HER2 (16).

4.- Planteamiento del problema

Históricamente, los pacientes HER2 1+ y HER2+/ISH negativos (HER2-bajo) no se beneficiaban de terapia anti-HER2. La clasificación de HER2-bajo es reciente y no se conocía su impacto en la clínica; sin embargo, con las nuevas moléculas y los nuevos ensayos se ha identificado que este subgrupo de pacientes tiene un comportamiento biológico diferente con implicaciones terapéuticas importantes, lo que está cambiando el paradigma de tratamiento actual para cáncer de mama. Es necesario conocer a nuestra población para describir el impacto pronóstico en este subgrupo de pacientes ya que no existe un estudio de estas características en población mexicana.

5.- Pregunta de investigación

¿Cuál es la SG en las pacientes con cáncer de mama HER2-bajo tratadas en la UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI?

6.- Justificación

El cáncer de mama se puede dividir según el estatus de HER2 de manera dicotómica: positivo o negativo. Recientemente el grupo de HER2 negativo se ha subdividido en otro grupo como HER2-bajo (HER2 1+ o HER2 2+/ISH negativo), esta nueva clasificación ha tenido relevancia por las implicaciones terapéuticas en los recientes ensayos con un impacto importante en la SG y SLE. Por tanto, es imperativo conocer las características clínico-patológicas, así como la SG y SLE en este subgrupo de pacientes en nuestra población.

7.- Hipótesis de trabajo

Hipótesis nula

- El estatus de HER2-bajo (HER2 1+ o HER2 2+/ISH negativo) no tiene un impacto en la SG.

Hipótesis alterna

- El estatus de HER2-bajo (HER2 1+ o HER2 2+/ISH negativo) tiene un impacto en la SG.

8.- Objetivos

Objetivo general

- Determinar la SG en pacientes con cáncer de mama HER2-bajo.

Objetivos específicos

- Definir diferencias de SG con base en el nivel de expresión de HER2 (HER2 1+ / HER2 2+ vs HER2 0).
- Identificar relación entre HER2-bajo y estatus de receptores hormonales.
- Analizar la SLE por nivel de expresión de HER2 y estatus de receptores hormonales.

9.- Material y métodos

1. Diseño del estudio

- a. Estudio de cohorte, retrospectivo, analítico, observacional.

2. Entorno de estudio

- a. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

3. Universo de estudio y tamaño de muestra

- a. Pacientes con cáncer de mama HER2-bajo tratadas en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero 2018 a diciembre 2022.
- b. Tipo de muestreo: No probabilístico por conveniencia.
- c. Tamaño de muestra: No se realizó cálculo del tamaño de la muestra ya que fueron incluidos todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

4. Población de estudio

- a. Criterios de inclusión
 - i. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama y con inmunohistoquímica con HER2-bajo (HER2 1+ o HER2 2+/ISH negativo).
- b. Criterios de exclusión
 - i. Pacientes sin reporte de patología.
 - ii. Pacientes sin reporte de inmunohistoquímica.
 - iii. Pacientes sin material para revisión de patología.

5. Definición de las variables

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo de vida de una persona medida en años	Número de años de vida que el paciente refiere tener al momento de la consulta	Número de años
Etapa clínica	Cualitativa ordinal	Extensión del cáncer al momento del diagnóstico basado en el TNM	Etapa al momento del diagnóstico	1. Localizada (I-IIA) 2. Localmente avanzada (IIB-IIIC) 3. Avanzada (IV)

Grado de diferenciación	Cualitativa nominal	Grado de diferenciación histológica del tumor en base a análisis patológico	Nombre del grado de diferenciación histológica del tumor	1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Poco diferenciado
HER2	Cualitativa nominal	Expresión de receptor de HER2 en células tumorales	Puntuación de HER2 por medio de método de IHQ, basado en la intensidad de	0 = negativo 1 = bajo 2/ISH negativo = bajo 2/ISH positivo = positivo 3 = positivo
Histología	Cualitativa nominal	Tipo morfológico del tumor con base en el análisis patológico	Nombre del tipo histológico del tumor	Tipos histológicos acorde a la OMS: 1. Ductal 2. Lobulillar 3. Mixto 4. Secretor 5. Papilar 6. Apocrino
Permeación linfovascular	Cualitativa Nominal Dicotómica	Infiltración tumoral en vasos linfáticos	Presencia de células tumorales en vasos linfáticos evaluados por patología	0: Negativo 1: Positivo
Receptores hormonales	Cualitativa nominal	Expresión de receptores hormonales (estrógenos/ progesterona) en células tumorales	Porcentaje de expresión de receptores hormonales por medio de IHQ	0% Negativo ≥ 1% positivo
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Sexo del paciente	1. Hombre 2. Mujer
Supervivencia global	Cuantitativa discreta	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico durante el cual los pacientes siguen vivos	Número de meses desde el diagnóstico hasta el último registro en el expediente	Número de meses
Supervivencia libre de enfermedad	Cuantitativa discreta	Tiempo que pasa desde la fecha del inicio de tratamiento hasta nueva aparición/ progresión de cáncer	Número de meses desde el tratamiento hasta nueva aparición/progresión de cáncer	Número de meses

6. Plan de recolección de información

Se identificó a los pacientes por medio del reporte de patología con HER2 negativo. Se revisó el material de patología en el Departamento de Anatomía Patológica para determinar el nivel de expresión de HER2. Se procedió al llenado de la información en la hoja de recolección de datos con la información disponible en el expediente electrónico y físico.

7. Plan de análisis de los resultados

a. Captura de datos

Los datos se capturaron en una tabla de Excel, se identificaron a los pacientes con un folio asignado de manera cronológica durante la recolección de datos. No se realizó registro de nombres ni número de seguridad social con el propósito de mantener la confidencialidad de los datos en todo momento.

b. Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se reportaron en proporciones.

Se llevó a cabo un análisis de supervivencia para pacientes con cáncer de mama basado en la categorización del HER2 (negativo vs. bajo) y receptores hormonales (medidos como receptores de estrógenos, RE). Se empleó el software STATA 17 para analizar los datos. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se generaron para cada combinación de grupos de interés y se compararon usando la prueba log-rank ($P > \chi^2$).

Las combinaciones de análisis incluyeron: comparación global entre HER2 negativo y HER2 bajo; desglose por subgrupos de RE positivo y negativo, comparando HER2 negativo y HER2 bajo; y comparación dentro del grupo HER2 bajo para RE positivo y negativo. El mismo procedimiento se replicó tanto para SG y SLE. Se utilizó un modelo de regresión de Cox para analizar la relación entre las covariables y el tiempo hasta el diagnóstico de SLE.

La regresión de Cox es un método estadístico utilizado para investigar la relación entre la supervivencia de un paciente y una o más covariables predictoras. Los supuestos del modelo se verificaron antes de la interpretación de los resultados. Se reportaron las razones de riesgo (Hazard Ratios) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las pruebas de hipótesis se realizaron usando la prueba de Wald. El ajuste del modelo se evaluó utilizando el log-likelihood y la prueba de chi-cuadrado de la razón de verosimilitud. Las covariables incluidas en el modelo fueron: T mayor o igual a 3, N positivo, permeación linfovascular, grado igual a 3, RH positivos y HER2 bajo.

Para este análisis se consideraron solo las pacientes que contaban con información de todas estas variables (n=144).

8. Recursos y factibilidad

Este estudio no requirió de ningún tipo de apoyo económico, por lo que no presenta conflicto de interés. Se analizaron los resultados de IHQ que ya se encuentran en los expedientes y las laminillas disponibles

físicamente en el Departamento de Anatomía Patológica, por lo que no fue necesario realizar nuevas pruebas.

10.- Resultados

10.1 Pacientes

Entre enero de 2018 y diciembre de 2022 se diagnosticaron en el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI 1,515 pacientes con cáncer de mama que fueron catalogadas como HER2 negativo (Figura 2) de las cuales 981 cumplen los criterios para incluirlas en esta revisión.

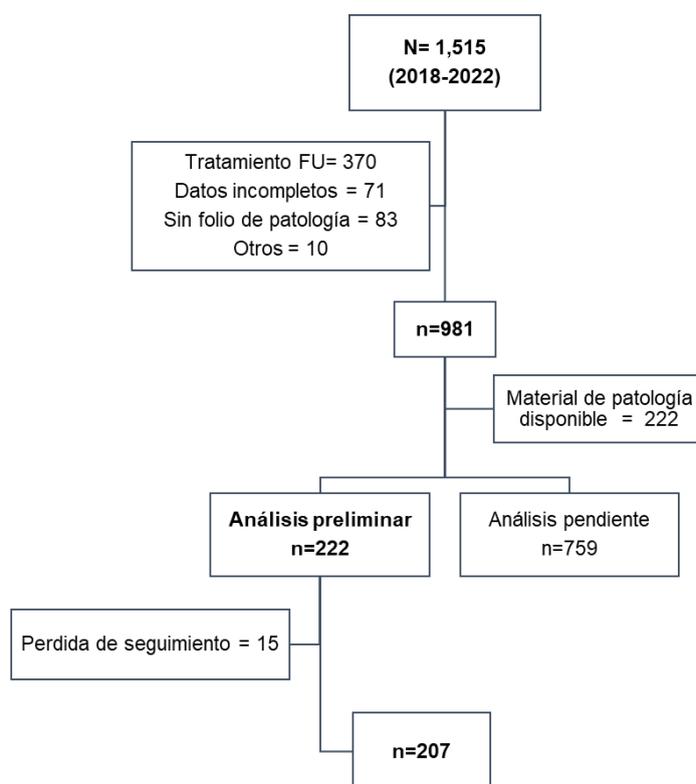


Figura 2. Diagrama CONSORT. FU= fuera de la unidad.

En este trabajo se realizó el análisis preliminar de 222 pacientes, de las cuales, la mediana de edad al diagnóstico fue 57 años. La mayoría de los pacientes eran mayores de 50 años y el 100% de la población analizada fue de sexo femenino. De las 222 pacientes, 96 fueron HER2-bajo (43.2%) y 122 fueron HER2-0 (55%). Las pacientes con RH+/ HER2-0 fueron 89 (50.6%) y

RH+/HER2-bajo 84 (47.7%). De los tumores con RH- la mayoría fue HER2-0 (71.7%). El 52.3% de los pacientes tenían ganglios positivos (Tabla 2).

Características de los pacientes	Todos los pacientes (N=222)
Mediana de edad (rango) - años	57 (22-92)
< 50 años - no (%)	76 (34.2)
> 50 años - no (%)	146 (65.8)
Sexo femenino - no (%)	222 (100)
Tamaño tumoral	
T0-2	148 (66.7)
T3-4	74 (33.3)
Estatus ganglionar	
N0	106 (47.7)
N+	116 (52.3)
Metastásicas – no (%)	16 (7.2)
Estatus de HER2 - no (%)	
HER2-0	122 (55)
HER2-bajo	96 (43.2)
No valorable	4 (1.8)
Estatus de HER2-bajo - no (%)	
IHQ 1+	54 (56.3)
IHQ 2+ ISH-negativo	42 (43.8)
RH positivos - no (%)	176 (79.3)
HER2-0	89 (50.6)
HER2-bajo	84 (47.7)
RH negativos - no (%)	46 (20.7)
HER2-0	33 (71.7)
HER2-bajo	12 (26.1)
Quimioterapia – no (%)	
Neoadyuvancia	69 (31.1)
Adyuvancia	47 (21.2)

Tabla 2. Características de los pacientes.

10.2 Supervivencia libre de evento

Se analizaron 207 pacientes; en la comparación global entre HER2-0 y HER2-bajo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas: SLE a 48 meses de 76.68% en el grupo de HER2-0 vs 69.98% con HER2-bajo ($p=0.4883$) (Figura 3A). Al analizar el subgrupo con RH negativo, tampoco se encontraron diferencias significativas entre HER2-0 y HER2-bajo, SLE a 48 meses no alcanzada vs 37.14% ($p=0.6900$) (Figura 3B). En las pacientes con RH positivo, nuevamente, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre HER2-0 y HER2-bajo, SLE a 48 meses de 89.79% vs 79.53% ($p=0.2043$) (Figura 3C).

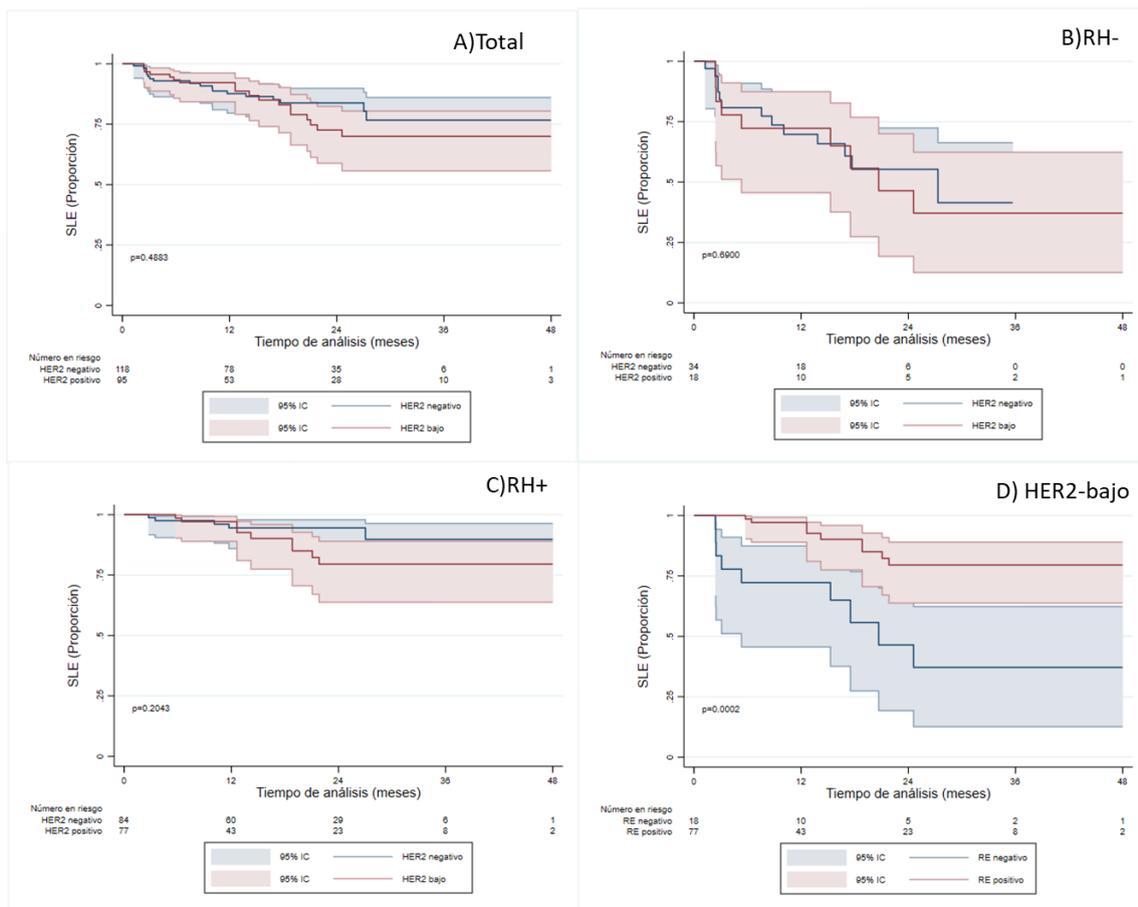


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de evento. A) Población total, B) Pacientes con receptores hormonales negativos, C) Pacientes con receptores hormonales positivos, D) Pacientes con HER2-bajo.

Dentro del grupo HER2-bajo, al comparar RH+ contra RH-, se encontró una diferencia significativa, SLE a 48 meses de 79.53% en RH positivo vs 37.14% en RH negativo ($p= 0.0002$) (Figura 3D).

SLE a 48 meses (IC al 95%)	HER2 negativo	HER2-bajo
Población total	76.68% (62.48%-86.08%)	69.98% (55.70%-80.43%)
RH-	NA	37.14% (12.56%-62.33%)
RH+	89.79% (73.12%-96.36%)	79.53% (63.76%-89.00%)

Tabla 3. Supervivencia libre de evento a 48 meses. NA: no alcanzada. Las celdas sombreadas corresponden a la Figura 3D.

10.3 Supervivencia global

A nivel global, al comparar HER2 negativo y HER2-bajo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, SG a 48 meses de 70.06% en los pacientes HER2 negativo contra 87.1% en los HER2-bajo ($p= 0.5700$) (Figura 4A). Para el subgrupo con RH negativo, la comparación entre HER2 negativo y HER2-bajo tampoco mostró diferencias significativas, SG a 48 meses de 30.64% vs 49.1% ($p= 0.5512$) (Figura 4B). Sin embargo, al analizar el subgrupo con RH positivo, aunque la tendencia no llegó a ser estadísticamente significativa, mostró un valor más bajo con una SG a 48 meses de 91.26% vs 98.31% ($p = 0.1802$) (Figura 4C), sugiriendo una posible diferencia que podría ser relevante en muestras más grandes o en contextos clínicos específicos.

De manera destacada, dentro del grupo HER2-bajo, al comparar RH+ contra RH-, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a 48 meses de 98.31% vs 49.17% ($p <0.0001$) (Figura 4D). Esto muestra que entre los pacientes con HER2-bajo, aquellos con RH positivo tienen una supervivencia global mayor a aquellos con RH negativo.

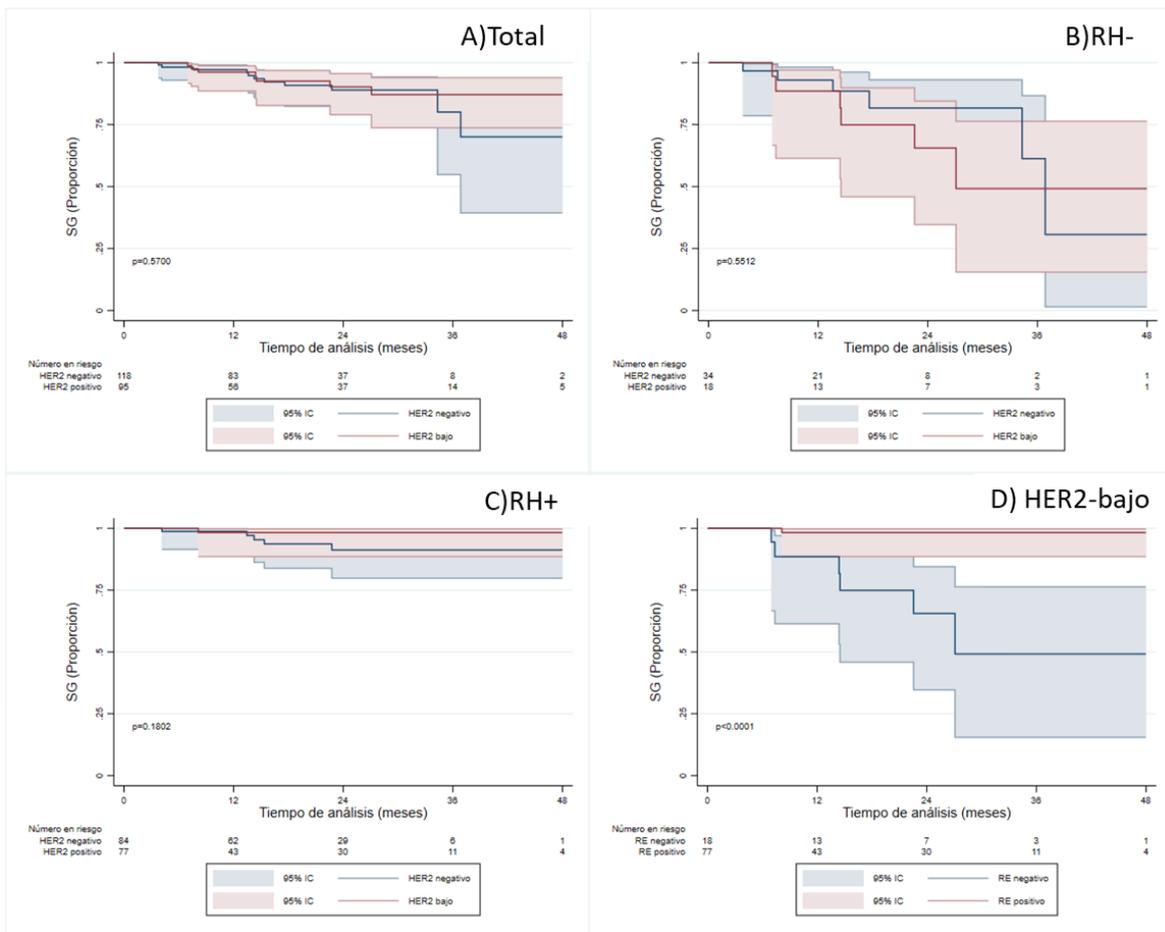


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global. A) Población total, B) Pacientes con receptores hormonales negativos, C) Pacientes con receptores hormonales positivos, D) Pacientes con HER2 bajo.

SG a 48 meses (IC al 95%)	HER2 negativo	HER2 bajo
Población total	70.06% (39.36%-87.31%)	87.12% (73.71%-93.96%)
RE-	30.64% (1.43%-71.93%)	49.17% (15.46%-76.34%)
RE+	91.26% (79.85%-96.36%)	98.31% (88.57%-99.76%)

Tabla 4. Supervivencia global a 48 meses. Las celdas sombreadas corresponden a la Figura 4D.

10.4 Análisis multivariado

El análisis de regresión de Cox se realizó en 144 pacientes de las que se tenía todas las variables. El análisis de SLE reveló que, entre las variables estudiadas, la permeación linfovascular (PLV) y los RH+ presentan una asociación estadísticamente significativa con el tiempo hasta la recurrencia. En particular, la presencia RH positivo estuvo asociada con una reducción significativa del 82.6% en el riesgo de recurrencia. Aunque una clasificación de $T \geq 3$ mostró un aumento en el riesgo, no se consideró estadísticamente significativo. Sin embargo, es importante considerar la posibilidad de un error de tipo II y se recomienda replicar el estudio con una muestra más grande. Las variables restantes, en particular HER2-bajo, no mostraron ninguna asociación significativa (Tabla 5).

Variable	Hazard Ratio	Error Estándar	Valor-p	IC al 95%
T ≥ 3	2.67	1.71	0.125	0.76 – 9.36
N positiva	1.69	1.26	0.483	0.39 – 7.26
Permeación linfovascular	3.30	1.98	0.047	1.02 – 10.72
Grado 3	1.52	0.83	0.449	0.52 – 4.45
RH positivos	0.174	0.11	0.006	0.05 – 0.61
HER2 bajo	1.27	0.68	0.654	0.45 – 3.62

Tabla 5. Resultados del análisis de regresión de Cox para SLE.

El análisis de regresión de Cox para SG reveló que, entre todas las variables incluidas, la presencia de RH positivo se asoció de manera significativa con el tiempo hasta el evento, con una razón de riesgo de 0.115 y un intervalo de confianza (IC) al 95%, entre 0.025 y 0.536. Esto sugiere que, después de ajustar por las otras variables en el modelo, la presencia de receptores de estrógeno positivo reduce significativamente (88.5%) el riesgo de muerte. Las

demás variables, aunque ofrecen información sobre la dirección de la asociación no resultaron ser estadísticamente significativas (Tabla 6).

Variable	Hazard Ratio	Error Estándar	Valor-p	IC al 95%
T \geq 3	2.022	1.7	0.402	0.39 - 10.51
N positiva	0.392	0.317	0.247	0.08 - 1.91
Permeación linfovascular	1.348	0.892	0.652	0.37 - 4.93
Grado 3	0.691	0.493	0.605	0.17 - 2.80
RH positivos	0.115	0.09	0.006	0.03 - 0.54
HER2 bajo	0.661	0.454	0.546	0.17 - 2.54

Tabla 6. Resultados del análisis de regresión de Cox para SG.

11.- Discusión

Históricamente, la diferenciación de HER2 de manera dicotómica en positivo y negativo dictaba el pronóstico y tratamiento en las pacientes con cáncer de mama; recientemente, al subclasificar al HER2 negativo como HER2-bajo y HER2-0 (negativo) se ha permitido ofrecer tratamientos previamente no evaluados en esta población.

Este es el primer estudio en población mexicana que evalúa el impacto pronóstico del estatus de HER2 bajo. Los resultados del presente estudio evidencian que, dentro de nuestra cohorte, el estado de HER2 (negativo o bajo) por sí solo no ofreció una distinción clara en términos de SLE o SG. Estos hallazgos están en concordancia con estudios previos que han mostrado que el estado de HER2-bajo, en ausencia de otros datos moleculares, puede no ser suficiente para determinar el pronóstico (18–23).

Al igual que lo reportado en la literatura internacional, una mayor proporción de pacientes HER2-bajo tienen receptores hormonales positivos en comparación con pacientes con HER2-0 (23). No obstante, al considerar el estado de RH en aquellos con HER2 bajo, se observó una diferencia en la SG y SLE que favorece al grupo con positividad de RH, aunque requiere confirmarse en una población más grande. Esta información es crucial, ya que sugiere que, en pacientes con niveles bajos de HER2, es el estado de RH el que podría jugar un papel determinante en la evolución de la enfermedad. Con lo anterior, se respalda la idea de que la combinación de múltiples marcadores puede ser esencial para guiar las decisiones clínicas.

La regresión de Cox reveló que el estado de los receptores hormonales son un factor pronóstico significativo del tiempo hasta el evento de interés. Los hallazgos sugieren la necesidad de realizar investigaciones adicionales para comprender mejor la interacción entre las variables y su impacto en la supervivencia. La interpretación clínica de estos resultados podría tener implicaciones en la toma de decisiones terapéuticas y en la estratificación de riesgos para los pacientes.

A su vez, se ha reportado concordancia del 70% interobservador para evaluar HER2 1+ y del 40% para HER2 2+ (25); en estudios adicionales de concordancia, se ha observado una puntuación de 0.79, donde la mayor discordancia corresponde entre los tumores HER2 0 y HER2 1+(15); por lo que tener un solo patólogo experto revisando las muestras es un área de oportunidad en el presente estudio (23,25). Una evaluación automatizada del estado de los receptores hormonales y HER2 podría disminuir la discordancia en los resultados.

Otras limitantes de nuestro estudio incluyen que es un análisis retrospectivo, además, existió pérdida de seguimiento del 6.8% de la población, y finalmente, el tamaño de muestra y el corto tiempo de seguimiento para evaluar SG y SLE.

Consideramos relevante la elaboración de un banco de muestras de patología para la conservación del material a revisar en ensayos futuros (bloques de parafina y laminillas) durante más tiempo, con el fin de contar con tamaños de muestra más representativos en un hospital privilegiado por la cantidad de población que recibe y siendo testigos de la necesidad y advenimiento de

biomarcadores que actualmente han modificado paradigmas en el manejo de nuestras pacientes.

Aunque se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos y entender las implicaciones biológicas detrás de ellos, se debería considerar la interacción entre HER2 y RH al tomar decisiones sobre el tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de mama.

12.- Conclusiones

Dentro de nuestra muestra de pacientes con cáncer de mama, el estado de HER2 (ya sea negativo o bajo) no mostró una diferencia significativa en términos de SG o SLE, independientemente del estado de los receptores hormonales. Sin embargo, se encontró que el estado de RH tiene un impacto significativo en ambos desenlaces.

13.- Consideraciones éticas

Este protocolo fue sometido a la evaluación por los comités de investigación y de ética en investigación correspondientes.

El estudio y los procedimientos de investigación propuestos se apegaron al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y a las normas éticas de la declaración de Helsinki de 1975 de acuerdo a los siguientes apartados:

- a) Posibles beneficios: Los pacientes incluidos en este estudio no obtuvieron un beneficio directo, pero la información obtenida con los resultados del mismo puede beneficiar a futuros pacientes tratados en esta unidad. Los resultados descritos amplían un panorama acerca del pronóstico y características biológicas particulares de las pacientes con HER2-bajo. El análisis y generación de conocimiento de esta nueva clasificación podría repercutir a futuro en la mejor selección de terapias y seguimiento de este grupo.
- b) Posibles riesgos: Es un estudio sin riesgo que, al ser retrospectivo, no requirió de consentimiento informado ya que no hubo contacto con el paciente o sus familiares por lo que se solicitó la exención del mismo. La información se obtuvo de fuentes secundarias (laminillas de patología, expediente físico y electrónico). En este estudio, según el artículo 13 de la LGS en MIS con relación al respeto, dignidad y protección de los derechos de los pacientes, la información obtenida se manejó con confidencialidad, anonimato y los resultados se expresaron de forma grupal sin indicar nombre o revelar la identidad de los pacientes.

La relación de los identificadores con los nombres de los participantes fue resguardada por los investigadores. En ningún momento se dieron a conocer datos personales a terceros.

- c) Consentimiento informado: Al tratarse de una investigación sin riesgo, la Comisión de Ética dispensa al investigador la obtención de consentimiento informado, y por lo tanto en este estudio de tipo observacional no se requirió del mismo por la no posibilidad de presentar pérdidas por mortalidad; así mismo, se trata de un ensayo retrospectivo en el que se revisaron expedientes y resultados de IHQ y FISH en muestras de tejido, lo que no requiere contacto ni trato directo con el paciente.
- d) Confidencialidad: Se resguardaron los datos personales de cada individuo seleccionado, guardando la base de datos obtenida, en la que sólo el investigador responsable tuvo acceso. Los investigadores no almacenamos datos sensibles de identificación del paciente, sino solamente un número de identificación único asignado para este protocolo de investigación. Además, el documento fue cifrado con una contraseña que solo conocen los investigadores.

El estudio se realiza con base a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. La información se manejó en forma confidencial. Para su cumplimiento se firmó una carta de confidencialidad para investigadores y coinvestigadores, así como la emisión de un aviso de privacidad.

14.- Referencias bibliográficas

1. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. el 1 de diciembre de 2022;66:15–23.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. mayo de 2021;71(3):209–49.
3. INEGI. Noticia - Estadísticas a propósito del Día Internacional de la Lucha contra el Cáncer de Mama (19 de octubre) [Internet]. 2022 [citado el 12 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=7680>
4. Grabinski VF, Brawley OW. Disparities in Breast Cancer. Vol. 49, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2022.
5. Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramírez-Ugalde MT, et al. Clinical and epidemiological profile of breast cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol*. el 1 de diciembre de 2017;3(6):757–64.
6. Lizeth Martínez-Sánchez Y, Mario Escudero-de los Ríos P, Arias-Flores R, Barrios-Bautista F. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir*. 2013;81(6):508–16.
7. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. el 1 de diciembre de 2019;5(1).
8. Wei EK, Wolin KY, Colditz GA. Time course of risk factors in cancer etiology and progression. Vol. 28, *Journal of Clinical Oncology*. 2010. p. 4052–7.
9. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. el 20 de junio de 2017;317(23):2402–16.
10. Perou C, Sùrlie T, Eisen M. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. el 17 de agosto de 2000;406:747–52. Disponible en: www.stanford.edu/molecularportraits/
11. Gutierrez C, Schiff R. HER2 Biology, Detection, and Clinical Implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:55–62.
12. Nicolò E, Tarantino P, Curigliano G. Biology and Treatment of HER2-Low Breast Cancer. Vol. 37, *Hematology/oncology clinics of North America*. NLM (Medline); 2023. p. 117–32.
13. Wolff AC, Elizabeth Hale Hammond M, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing

in breast cancer: American society of clinical oncology/ college of American pathologists clinical practice guideline focused update. *Journal of Clinical Oncology*. el 10 de julio de 2018;36(20):2105–22.

14. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol*. el 1 de julio de 2021;72:123–35.
15. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. el 1 de diciembre de 2021;7(1).
16. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low breast cancer: Pathological and clinical landscape. *Journal of Clinical Oncology*. el 24 de abril de 2020;38(17):1951–62.
17. Agostinetti E, Rediti M, Fimereli D, Debien V, Piccart M, Aftimos P, et al. Her2-low breast cancer: Molecular characteristics and prognosis. *Cancers (Basel)*. el 1 de junio de 2021;13(11).
18. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Charles ;, Geyer E, Rastogi P, Costantino JP, et al. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2+. *J Clin Oncol [Internet]*. 2019;38:444–53. Disponible en: <https://doi>.
19. Domergue C, Martin E, Lemarié C, Jézéquel P, Frenel JS, Augereau P, et al. Impact of HER2 Status on Pathological Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. el 1 de mayo de 2022;14(10).
20. Cherifi F, Da Silva A, Johnson A, Blanc-Fournier C, Abramovici O, Broyelle A, et al. HELENA: HER2-Low as a prEdictive factor of response to Neoadjuvant chemotherapy in eArly breast cancer. *BMC Cancer*. el 1 de diciembre de 2022;22(1).
21. de Moura Leite L, Cesca MG, Tavares MC, Santana DM, Saldanha EF, Guimarães PT, et al. HER2-low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. el 1 de noviembre de 2021;190(1):155–63.
22. de Nonneville A, Houvenaeghel G, Cohen M, Sabiani L, Bannier M, Viret F, et al. Pathological complete response rate and disease-free survival after neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-low and HER2-0 breast cancers. *Eur J Cancer*. noviembre de 2022;176:181–8.
23. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol*. el 1 de agosto de 2021;22(8):1151–61.
24. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced

Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. el 7 de julio de 2022;387(1):9–20.

25. Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38:1887–96. Disponible en: <https://doi>.

16.- Cronograma de actividades

Actividad	Feb-23	Mar-23	Abr-23	May-23	Jun-23	Jul-23	Ago-23
Elaboración del protocolo	■						
Registro del protocolo	■						
Recolección de la información		■	■	■			
Captura de los datos			■	■			
Análisis de datos				■	■		
Interpretación de resultados					■		
Formulación de reporte					■	■	
Presentación de resultados						■	■

17.- Anexos

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

Instrumento de recolección de datos				
Número de identificación				
Folio de patología				
Edad				
Sexo	Hombre () Mujer ()			
Etapa clínica	T		N	M
Permeación linfocascular	Si		No	
Histología	Ductal	Lobulillar	Mixto	Otro
Grado histológico	1	2	3	
RH	Positivo () Negativo ()			
HER2	0 () 1+ () 2+/ISH negativo ()			
Fecha de diagnóstico				
Fecha de recurrencia / progresión				
Fecha de último registro				

Anexo 2. Determinación de HER2

Inmunohistoquímica	
Tinción que evidencia la expresión de HER2 en la membrana de las células malignas. Método Semicuantitativo basado en la intensidad de reacción del producto y porcentaje de positividad en la membrana celular	
Resultado	
+++ o 3+	Tinción completa e intensa del HER2 en la membrana de más de 10% de las células tumorales (patrón "Chicken Wire").
++ o 2+	Tinción en la membrana es circunferencial pero incompleta y/o moderada en más de 10% de las células tumorales, o circunferencial intensa en menos de 10% de las células neoplásicas.
1+ o 1	Tinción de la membrana circunferencial incompleta apenas perceptible >10% de las células tumorales.
Cero (0)	No se observa o tinción incompleta apenas perceptible <10% de las células tumorales.
Hibridación in situ	
Generan sondas de ADN complementarias a secuencias de interés, se etiquetan seguidas de hibridación con el tejido diana	
Resultado	
Positivo	HER2 / CEP17 relación ≥ 2.0 y/o número de copias del gen HER2 ≥ 6 .
	HER2 / CEP17 relación < 2.0 y número de copias del gen HER2 ≥ 6 .
Indeterminado	HER2 / CEP17 < 2 y número de copias del gen HER2 $\geq 4 - < 6$.
Negativo	HER2 / CEP17 relación ≥ 2.0 y número de copias del gen HER2 < 4 .

Anexo 3. Estadificación (AJCC)

T		
TX	Tumor primario no puede ser evaluado	
T0	No evidencia de tumor primario	
T1	T1mi	Tumor ≤ 1 mm
	T1a	Tumor >1 mm pero ≤ 5 mm
	T1b	Tumor >5 mm pero ≤ 10 mm
	T1c	Tumor >10 mm pero ≤ 20 mm
T2	Tumor >20 mm pero ≤ 50 mm	
T3	Tumor >50 mm	
T4	T4a	Extensión a la pared torácica; invasión o adherencia a músculo pectoral in ausencia de invasión a estructuras que no califican para T4.
	T4b	Ulceración y/o nódulos satélites microscópicos ipsilaterales y/o edema (incluye piel de naranja).

	T4c	Ambas T4a y T4b están presentes.
	T4d	Carcinoma inflamatorio
N		
Nx		Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
cN0		Sin ganglios linfáticos metastásicos
cN1		Metástasis de ganglios linfáticos de la axila nivel I y II ipsilateral.
cN1mi		Micrometástasis (Aprox. 200 células, mayor de 0.2 mm, pero no más de 2.0 mm)
cN2	N2a	Metástasis de ganglios linfáticos ipsilaterales en nivel I y II, fijos entre si u otras estructuras.
	N2b	Metástasis solo en ganglios de mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares.
cN3	cN3a	Metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
	cN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaria interna y axilares.
	cN3c	Metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
M		
M0		Sin evidencia de metástasis a distancia clínico o radiológico.
M1		Con evidencia de metástasis a distancia

Etapa clínica (AJCC)	
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T0 N1mi M0
	T1 N1mi M0
IIA	T0 N1 M0
	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
IIIB	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
IIIC	Cualquier T N3 M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

Anexo 4. Cartas de confidencialidad y ética

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI UNIDAD MÉDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

**CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-
INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México, a 17 de febrero 2023

Yo Rocío Crystal Grajales Álvarez, investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación con el protocolo No. Pendiente titulado “**Supervivencia global en pacientes con cáncer de mama HER2 bajo: Cohorte retrospectiva en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2018-2022**”, que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Firma y nombre del investigador principal: Grajales Álvarez Rocío Crystal

Firma y nombre de los co-investigadores: Raquel Valencia Cedillo

Firma y nombre de los co-investigadores: Brenda Lorena Rubio Anguiano

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES
COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)**

Yo, Brenda Lorena Rubio Anguiano, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: **“Supervivencia global en pacientes con cáncer de mama HER2 bajo: Cohorte retrospectiva en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2018-2022”** y cuyo(a) investigador(a) responsable es Rocío Crystal Grajales Álvarez.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Firma, fecha y nombre del investigador principal:

Grajales Álvarez Rocío Crystal 17 de febrero de 2023



Firma, fecha y nombre de los co-investigadores:

Raquel Valencia Cedillo 17 de febrero de 2023



Firma, fecha y nombre de los co-investigadores:

Brenda Lorena Rubio Anguiano 17 de febrero de 2023

1 “El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica”

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN
AVISO DE PRIVACIDAD**

Aviso de Privacidad: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable que es puesto a disposición del titular, previo al tratamiento de sus datos personales, de conformidad con el artículo 15 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. “El responsable en este caso es el investigador (a) responsable y el Titular el (la) participante”.

Titulo del Proyecto: “Supervivencia global en pacientes con cáncer de mama HER2 bajo: Cohorte retrospectiva en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2018-2022”

Registro: Pendiente

Investigador(a) Responsable de recabar sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección:

Nombre: Rocío Crystal Grajales Álvarez

Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720

Teléfono: 56276900, ext. 22818

Correo electrónico: chiograjales@yahoo.com

Tipo de información que se solicitará:

Su información personal será utilizada con la finalidad de conocer las características clínicas de los pacientes con cáncer de mama, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: Edad, sexo, histología, reporte de inmunohistoquímica, así como otros datos considerados como sensibles de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, tales como: etapa clínica y grado histológico.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán codificación de sus datos para evitar que pueda ser identificado, solo los investigadores tendrán acceso a sus datos.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/la Investigador(a) Responsable Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores,

CP 06720 Tel. 56276900, ext. 22818 chiograjales@yahoo.com o a la oficina del Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, Correo electrónico: comité.eticaonco@gmail.com.

Asimismo, le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartida y manejada por personas distintas a esta institución. En este caso se compartiría en carteles o artículos científicos donde no aparecerá ningún dato que permita identificarlo.

Declaración de conformidad

Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello. En caso de no estar de acuerdo favor de marcar el siguiente cuadro.

No consiento que mis datos personales sean transferidos en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

Nombre y firma autógrafa del (la) titular (sujeto que participará en el estudio):

FECHA: [día/mes/año]

Sí aplica firma del sujeto de estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio prospectivo.

No aplica firma del sujeto del estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio retrospectivo y no se tendrá contacto con él.

Firma y nombre del investigador principal: Grajales Álvarez Rocío Crystal

Firma y nombre de los co-investigadores: Raquel Valencia Cedillo

Firma y nombre de los co-investigadores: Brenda Lorena Rubio Anguiano