

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EXPRESIÓN DE HER2/NEU EN LOS  
CARCINOMAS DE LA GLÁNDULA MAMARIA FEMENINA EN EL HOSPITAL  
REGIONAL “LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS” EN EL PERIODO  
COMPRENDIDO ENTRE EL PRIMERO DE JULIO 2006 Y EL 31 DE  
DICIEMBRE DEL 2008.**

Trabajo de investigación que presenta:  
DR. HUGO ALEJANDRO CAIXBA MEZO

Para obtener el diploma de la especialidad de:  
ANATOMIA PATOLOGICA

Asesor de tesis  
DR. FERNANDO ENRIQUE DE LA TORRE RENDÓN

Numero de registro de protocolo:  
31.2008.

AÑO:  
2008.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MEXICO

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EXPRESIÓN DE HER2/NEU EN LOS  
CARCINOMAS DE LA GLÁNDULA MAMARIA FEMENINA EN EL HOSPITAL  
REGIONAL "LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS" EN EL PERIODO  
COMPRENDIDO ENTRE EL PRIMERO DE JULIO 2006 Y EL 31 DE  
DICIEMBRE DEL 2008.**

Trabajo de investigación que presenta:  
**DR. HUGO ALEJANDRO CAIXBA MEZO**

Para obtener el diploma de la especialidad de:  
**ANATOMIA PATOLOGICA**

Asesor de tesis  
**DR. FERNANDO ENRIQUE DE LA TORRE RENDÓN**

Numero de registro de protocolo:  
**31.2008.**

**AÑO:  
2008.**

## INDICE

A1	• Portada, cubierta, pasta o portadilla	
A2	• Tabla de contenido o índice	
A3	• Resumen o abstract.	
A4	Antecedentes	1
	Planteamiento del problema	3
	Justificación	4
	Objetivos	5
	Material y métodos	6
	Resultados	9
	Tablas y graficos	11
	Discusión	21
	Bibliografía	23

# **Estudio descriptivo de la expresión de HER2/neu en los carcinomas de la glándula mamaria femenina en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” en el periodo comprendido entre el primero de julio 2006 y el 31 de diciembre del 2008.**

---

Dr. Fernando de la Torre Rendón, \* Dr. Hugo Alejandro Caixba Mezo \*\*

---

Resumen:

**Objetivo:** Describir y comparar la expresión del receptor HER-2/neu por técnica de inmunohistoquímica a las piezas quirúrgicas diagnosticadas como carcinoma de la glándula mamaria femenina de las pacientes del hospital regional “Licenciado Adolfo López Mateos” en el periodo comprendido entre el primero de julio del 2006 y el 31 de diciembre del 2008.

**Material y métodos:** Se realizó búsqueda en la base de datos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital regional “Licenciado Adolfo López Mateos” en el periodo comprendido en el periodo comprendido entre julio de 2006 y diciembre del 2008. Se realizó para el análisis diferencia de proporciones por medio del programa Microsoft Excel.

**Resultados:** Se realizaron durante el periodo del estudio 1043 estudios a piezas quirúrgicas de piezas de la glándula mamaria, el 48.2% (503 casos) dio resultado positivo a neoplasia epitelial maligna, de los cuales 320 son infiltrantes;

La positividad para receptor de estrógenos fue de 190 casos (59.7%), para receptor de progesterona fue de 151 casos (47.3%),

Para HER2/neu resultaron 55 casos con 3+ (16.9%), y 65 casos con 2+ (20%) de los cuales a 45 se les realizó FISH dando amplificación del gen en 7 casos (15.5% del total de 2+).

## **Conclusiones:**

La frecuencia de sobreexpresión de HER2/neu por inmunohistoquímica y FISH fue de 19.07% en muestras de mama, se encuentra en el rango reportado en la literatura mundial, se expresa positividad para receptores de estrógenos y progesterona, el 40% y 27.2% de los casos positivos para HER2/neu respectivamente.

La expresión de HER2/neu fue de mayor en los carcinomas poco diferenciados. Solo en el 15.55% de los casos de HER2/neu 2+ se demostró la amplificación del gen por hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH).

## **Abstract**

**Objective:** To identify and describe the immunohistochemical profile of HER2/neu expression in surgical specimens of female breast carcinoma in the “Hospital Regional Licenciado Adolfo Lopez Mateos of ISSSTE” between July 1<sup>st</sup>, 2006 and December 31, 2008.

**Materials and methods:** Information was obtained in the database of the immunohistochemistry archives of Surgical Pathology section of the “Hospital Regional Licenciado Adolfo Lopez Mateos of ISSSTE” proportion difference with Microsoft Excel for frequency analysis.

### **Results:**

During this period 1043 histopathological studies were performed, 503 cases (48.2%) were found positive to malignancy, 320 were infiltrating carcinoma. Estrogen receptor (ER) positivity occurred in 190 cases (59.7%) and progesterone receptor (PR) positivity in 151 cases (47.3%) 55 cases were positive respectively for HER2/neu expression 3+ (16.9%) and 65 cases for HER2/neu expression 2+ (20%). FISH study was realized in 45 of the later, and gene amplification was found in 7 cases (15.5% of 2+ positive cases)

### **Conclusions:**

Overexpression of HER2/neu by immunohistochemistry and FISH was 19.07% in infiltrating carcinoma (including 2+ [FISH +] and 3+ cases). Our results are among the reported rank of frequency as reported in medical literature. ER and PR was expressed in 40% and 27.2% of the HER2/neu positive cases respectively.

HER2/neu overexpression was higher in poor differentiated adenocarcinomas. Only in 15.5% of HER2/neu 2+ cases were corroborated positivity with FISH test.

## INDICE

	PAGINAS
Antecedentes	1
Planteamiento del problema	3
Justificación	4
Objetivos	5
Material y métodos	6
Resultados	9
Tablas y gráficos	11
Discusión	21
Bibliografía.	23

## ANTECEDENTES

El conocimiento de los factores de crecimiento se inicia en 1954 al ser descubierto el factor de crecimiento nervioso (NGF) por Rita Levi-Montalcini (1), posteriormente Cohen y Elliot (2) describen en 1963 un polipéptido de 53 aminoácidos que controlan el crecimiento y diferenciación de células animales tanto en la vida embrionaria como en organismos adultos, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) que fue identificado en los derivados de la glándula submaxilar del ratón (4) del cual se demostró que la secuencia aminoacídica de la proteína codificada por el oncogen del virus de la eritroblastosis aviar denominado v-erb-B coincide en parte con la región transmembrana y el dominio intracelular del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (5) y con el receptor codificado por el oncogen neu, este fue aislado de neuroblastomas y glioblastomas de rata inducidos por etil y metilnitrosourea (6). En forma independiente el análisis posterior de otro oncogen; c-erb B-2 aislado de neoplasias humanas mostró una estrecha homología con neu y se le llamó HER2 (7).

Estudios posteriores de secuenciación y mapeo cromosómico demostraron que neu, HER-2 y c-erb B-2 representan el mismo gen (8, 9, 10) y comparten secuencia homologas con el que codifica al receptor del factor de crecimiento epidérmico. Posteriormente se hallaron otros genes con cierta homología al c-erbB-2; el HER-3/c-erbB-3 que se expresa en tejido normales de origen epitelial observándose un incremento en líneas celulares de tumores mamarios(11) el HER4/c-erbB-4 que se expresa en la líneas celulares de tumores de mama y en tejidos normales de músculo esquelético, corazón, cerebro y cerebelo (12).

Un detallado análisis de la estructura y función del oncogen neu en ratas muestra que una mutación en el codón 664 es la responsable de la conversión del proto-oncogen en oncogen. En este caso el codón que codifica para el aminoácido valina (GTG) muta a (GAG), codificando para ácido glutámico. Esta mutación se produce en un amino ácido de la región transmembrana originando un aumento la actividad tirosin cinasa (11) y de su actividad transformante mas de 100 veces (8). Hasta el presente no se ha detectado en el ADN de neoplasias humanas, una mutación similar.

El HER2/neu es una proteína transmembrana con actividad de tirosina cinasa; la proteína codificada por el oncogen c-erbB-2 pertenece a la familia de los receptores tirosin cinasa que incluye a los genes c-erbB-3/HER-3 (11) y c-erbB-4/HER-4 (12) y la proteína que forma el receptor del factor de crecimiento



epidérmico. El gen c-erbB-2 se halla en el cromosoma 17q21, genera un mRNA de 4,8 kb. la proteína posee 1255 aminoácidos y un peso molecular 185 kDa, denominada p185 mientras que las proteínas codificadas por el c-erbB-3, c-erbB-4 y EGFR son de 160 y 180 y 170 kDa respectivamente. (13)

Posee un dominio extracelular de 650 amino ácidos con dos regiones ricas en cisteína, para unión del ligando, una región transmembrana y otro dominio intracelular de 580 amino ácidos con actividad de tirosin cinasa involucrada en la transducción de la señal luego de la unión con su ligando (11).

Tanto en humanos como en roedores la p185 se expresa en una variedad de células y tejidos normales excluyendo los hematopoyéticos. En embriones de rata se detectó, por técnicas inmunohistoquímicas, en células epiteliales, en el sistema nervioso, en tejido conectivo, piel, intestino, pulmón y riñón pero no en el bazo. En el final del periodo gestacional y post natal, se vio abundancia en microvellosidades intestinales, bronquiolos, y túbulo renal proximal pero desaparece en tejido nervioso. En fetos humanos también se encuentra en el sistema nervioso, huesos en crecimiento, músculo, piel, corazón, pulmón y epitelio intestinal. En la piel humana se expresa en mayor proporción en la epidermis media y superior y su expresión es baja o nula en las células basales (10).

A diferencia de lo que ocurre en las ratas, el oncogen HER2/neu humano esta activado por amplificación o sobreexpresión en el 90% de los casos; esta expresión se identificó en 20 a 30% de carcinomas de mama (13, 14). Todos estos estudios ayudaron a la creación de un anticuerpo monoclonal contra el dominio extracelular de el receptor de factor de crecimiento epidérmico numero 2 (HER2/neu): 4D5, el cual fue estudiado in Vitro, y cuando se unió al factor de necrosis tumoral alfa se observó una respuesta citotóxica contra las células que sobre expresaban el HER2/neu, la búsqueda concluyó en el desarrollo de una formula modificada de 4D5 (trastuzumab) como terapia específica (24, 25)

Actualmente la inmunohistoquímica (IHQ), la hibridación in situ por fluorescencia (FISH) y la hibridación in situ por cromogenización (CISH) son las técnicas más recomendadas para evaluar el estatus del HER2/neu (15, 20). Así mismo se ha observado que la expresión varía en diferentes tipos étnicos, edades, tipo y grado histológico, técnica usada y tipo de espécimen (17,18 19, 21, 22, 23, 26).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las características y frecuencia de expresión del receptor HER-2/neu por técnica de inmunohistoquímica de los casos diagnosticados como carcinoma de la glándula mamaria femenina de las pacientes del hospital regional “Licenciado Adolfo López Mateos”?

## JUSTIFICACIÓN

El HER-2/neu pertenece a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico, que codifica un receptor tirosina cinasa transmembrana. Su expresión esta relacionado con la agresividad del tumor. Estudios previos demuestran que se encuentra presente entre el 10 y el 34% de los carcinomas mamarios.

La determinación de la expresión de dicho receptor es de valor predictivo para el comportamiento del tumor así como pauta para el tratamiento con quimioterapia, ya que existe un medicamento específico (trastuzumab) que actúa a nivel del mismo.

Sin embargo debido a que el rango de expresión del HER-2/neu a nivel mundial es muy variable, entre el 10 y el 34%, las series en México determinan rangos por encima de la media mundial, es necesario realizar estos estudios para determinar un valor más acertado de dicha expresión en nuestra población, a fin de poder determinar y normar conductas terapéuticas a nivel mas temprano, así mismo como parte del proceso de investigación en la línea de los carcinomas de la mama femenina.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

Describir y comparar la expresión del receptor HER-2/neu por técnica de inmunohistoquímica a las piezas quirúrgicas diagnosticadas como carcinoma de la glándula mamaria femenina de las pacientes del hospital regional “Licenciado Adolfo López Mateos” en el periodo comprendido entre el primero de julio del 2006 y el 31 de diciembre del 2008.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar el porcentaje de la expresión del receptor HER-2/neu, receptor de estrógenos y receptor de progesterona por técnica de inmunohistoquímica a las piezas quirúrgicas diagnosticadas como carcinoma de la glándula mamaria femenina de las pacientes del hospital regional “Licenciado Adolfo López Mateos” en el periodo comprendido entre el primero de julio del 2006 y el 31 de diciembre del 2008.
- Determinar el porcentaje de la expresión del receptor HER-2/neu por la técnica de hibridación in situ por fluorescencia (FISH) a los casos reportados como indeterminados.
- Describir y comparar la expresión del receptor HER-2/neu por técnica de inmunohistoquímica en relación a la edad, al grado de diferenciación y la expresión de receptores hormonales, comparando con otras series de México.

## MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO: Descriptivo, retrospectivo y abierto.

Muestra: Se seleccionaron 475 estudios de glándula mamaria entre los años 2006 y 2008 que fueron diagnosticadas como malignos.

Criterios de inclusión:

- Casos de estudios con reportes de diferenciación epitelial (carcinoma).

Criterios de exclusión:

- Neoplasia maligna no epitelial
- Carcinoma in situ.
- Material de revisión sin bloques de parafina.
- Defectos por mala fijación y cambios por quimioterapia y/o radioterapia.

Criterios de eliminación:

- Casos repetidos.

Grupo problema:

Todos los casos que expresen tinción positiva (3+) para receptor HER-2/neu por técnica de inmunohistoquímica y los casos indeterminados(2+) que fueron confirmados positivos por la técnica de inmunofluorescencia por hibridación in situ (FISH).

Cedula de recolección de datos.

- Se contabilizaron todos los casos de estudios de glándula mamaria benignos y malignos

Cedula de tipo y subtipo histológico

- Se concentraron los casos reportados como malignos, y se utilizaron los datos exclusivamente de epiteliales excluyendo los casos de carcinoma in situ

Cédula de registro de datos de positividad de receptores hormonales.

- Se concentraron los reportes positivos para receptores hormonales; para receptor de estrógeno mayor de 10% y receptor de progesterona mayor de 20%.

Cédula de registro de datos de positividad para receptor HER2/neu por año, y grado de diferenciación.

- Se concentraron los reportes positivos para HER2/neu por año y en relación al grado de diferenciación.

Cédula de registro de datos de casos triple negativos.

- Se concentraron los casos que fueron negativos para HER2/neu (0+), receptor de estrógenos (<10%) y receptor de progesterona (<20%).

### Descripción general de estudio

La información se recavará de los reportes de estudios de inmunohistoquímica realizados a los cortes obtenidos de los bloques de parafina de las piezas quirúrgicas de las pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de la glándula mamaria femenina. La pieza quirúrgica enviada por el servicio de oncología y/o ginecología es revisada macroscópicamente, se entinta y se incluye en cápsulas para su procesamiento automatizado, después se incluye en bloques de parafina, se realizan los cortes a 3 a 5 micras de grosor, se desparafinan, se tiñen con la técnica de hematoxilina y eosina, y se emite diagnóstico; si es carcinoma infiltrante se realiza estudio inmunohistoquímico de HER2/neu y receptores de estrógeno y progesterona, con el método HercepTest DAKO y ER/PR pharmDx Dako respectivamente.

El método de interpretación para receptores hormonales fue el semicuantitativo de porcentaje, en todos incluyendo un control positivo para corroborar calidad de la muestra.

Considerando para HER2/neu:

Tabla 1		
Puntuación.	Resultado.	Patrón de expresión.
0	Negativo	No se expresa tinción de membrana o la expresión es menor al 30% de las células neoplásicas
1	Negativo	Expresión débil e incompleta de membrana al menos en el 30% de las células neoplásicas
2	Indeterminado	Expresión completa de membrana débil moderada en más del 30% de las células neoplásicas
3	Positivo	Expresión completa e intensa de membrana (tela de gallinero) en más del 30% de las células neoplásicas.

Para receptor de estrógenos se considera positivo más de 10% de expresión y receptor de progesterona mayor de 20% en la muestra.

#### **Análisis de datos:**

Al recabar los datos generales (edad, sexo, tipo histológico) y los reportes de inmunohistoquímica de receptores de HER2/neu, estrógenos y progesterona se describen los siguientes puntos:

- Numero de casos estudiados.
- Neoplasias malignas epiteliales (carcinomas).
- Subtipo histológico.
- Resultados de estudios de inmunohistoquímica para receptores de HER2/neu, estrógenos y progesterona, de acuerdo al grado de diferenciación y edad.

Métodos matemáticos para el análisis de datos:

Estadística descriptiva:

1. Tabla de frecuencias.
2. Medidas de resumen estadístico (tablas de datos y comparativas).
3. Grafica de barras y circulares.

Estadística inferencial:

Cálculo de porcentajes de expresión de cada una de las variables.

## RESULTADOS

Se realizaron en total 1043 estudios de glándula mamaria, de los cuales 475 diagnósticos (45.54%) fueron reportados como malignos de los cuales el subtipo histológico más común fue carcinoma ductal con 395 casos (83%), lobulillar 34 casos (7.15%) y poco diferenciado 12 casos (2.52%) el resto correspondió a carcinoma medular, tubular, adenoideo quístico, mucinoso, papilar, epidermoide metaplásico, neuroendocrino, sarcomas, linfomas y metástasis, se excluyeron neoplasias no epiteliales, lesiones benignas, carcinomas in situ, estudios repetidos, un total de 66 casos.

El 60% de las pacientes sometidas a estudios se encontraban entre las edades de 41 a 60 años,

A 325 casos (68.42%) se realizó estudios de inmunohistoquímica para determinación de HER2/neu, a 318 (66.94%) receptores de estrógenos y a 319 (67.15%) receptores de progesterona.

La positividad para receptor de estrógenos (mayor de 10%) fue de 190 casos (59.74%), de estos 92 casos (48.42%) expresaron entre 71 y 100%, por otro lado, 107 casos (56.31%) tenían edades comprendidas entre los 41 y 60 años.

Para receptor de progesterona (mayor de 20%) fue de 151 casos (47.33%), de estos 60 casos (39.73%) expresaron entre 71 y 100%, y 91 casos (60.26%) tenían edades comprendidas entre 41 y 60 años.

Para HER2/neu resultaron 55 casos con 3+ (16.92%), y 65 casos 2+ (20%) de los cuales a 45 se les realizó FISH dando amplificación del gen en 7 casos (15.55% del total de 2+), un total de positivos (IHQ + FISH) de 62 casos (19.07%). De los casos positivos por inmunohistoquímica 34 (61.81%) tenían edades comprendidas entre los 41 y 60 años. Si se toma por positividad el total de 2+ y 3+, son 120 casos sería un 36.90% el total de expresión.

El subtipo histológico ductal presentó expresión de receptores de estrógenos en 169 casos (88.94% del total de casos positivos y 42.78% de los carcinomas ductales estudiados) y 110 casos (58.42% del total de casos positivos) tenían edades entre 41 y 60 años. Para receptor de progesterona fueron 132 casos (87.41% del total de casos positivos, y 33.16% de los carcinomas ductales), y 90 casos (59.60% del total de casos positivos) tenían edades entre los 41 y 60 años. Para el HER2/neu fueron 34 casos (61.81% de casos estudiados y 8.60% del total de carcinomas ductales) y 21 casos (38.18%) presentaban edades entre 41 y 60 años.

El subtipo histológico lobulillar presentó expresión de receptores de estrógenos en 21 casos (11.05% del total de casos positivos y 38.18% de los carcinomas lobulillares estudiados) y 10 casos (47.61% del total de casos positivos) tenían edades entre 41 y 60 años. Para receptor de progesterona fueron 19 casos (12.58% del total de casos positivos, y 34.54% de los carcinomas lobulillares



estudiados), y 8 casos (42.10% del total de casos positivos) tenían edades entre los 41 y 60 años. Para el HER2/neu fueron 21 casos (38.18% del total de positivos a HER2/neu y 67.76% del total de carcinomas lobulillares) y 11 casos (52.38%) presentaban edades entre 41 y 60 años

Los casos positivos para HER2/neu por inmunohistoquímica poco diferenciados fueron 32 (58.18%), moderadamente diferenciados 15 (27.27%) y bien diferenciados 8 (14.54%) del total de 55 casos.

Se encontraron en total 31 (9.53%) de casos de triple negativo, con un rango de edad entre 35 y 81 años (media de 51 años).

## TABLAS Y GRÁFICOS

Puntuación.	Resultado.	Patrón de expresión.
0	Negativo	No se expresa tinción de membrana o la expresión es menor al 30% de las células neoplásicas
1	Negativo	Expresión débil e incompleta de membrana al menos en el 30% de las células neoplásicas
2	Indeterminado	Expresión completa de membrana débil moderada en mas del 30% de las células neoplásicas
3	Positivo	Expresión completa e intensa de membrana (tela de gallinero) en más del 30% de las células neoplásicas.

Subtipo histologico	Total
Ductal	395
Lobulillar	34
Medular	3
Tubular	2
Adenoideo quístico	1
Mucinoso	7
Papilar	5
Epidermoide	3
Metaplasico	1
Metastasis	5
Indiferenciado	12
Enfermedad de Paget	1
Sarcomas	4
Linfomas	2

Tabla 3

Casos excluidos				
Neoplasias no epiteliales	2006	2007	2008	Total
16	12	10	28	66

Tabla 4

Expresión de receptor de estrógenos por edad.

	<40a.	41-50	51-60	61-70	>70	Total
0-10	14	51	31	21	23	140
11-20	1	2	4	0	0	7
21-30	5	4	2	0	1	12
31-40	1	3	2	1	1	8
41-50	1	11	6	1	3	22
51-60	3	8	4	0	3	18
61-70	0	5	2	7	5	19
71-80	3	4	8	9	6	30
81-90	1	9	12	3	7	32
91-100	1	9	12	2	6	30
Total	30	106	83	44	55	318

Tabla 5

Expresión de receptor de progesterona por edad.

	<40a.	41-50	51-60	61-70	>70	Total
0-10	15	46	54	25	26	166
11-20	4	5	6	3	4	22
21-30	3	6	3	4	4	20
31-40	1	4	2	3	0	10
41-50	0	5	1	1	4	11
51-60	3	3	3	3	1	13
61-70	2	9	3	0	3	17
71-80	0	8	5	2	5	20
81-90	1	5	3	3	6	18
91-100	1	15	5	0	1	22
Total	30	106	85	44	54	319

Tabla 6

Expresión de receptor HER2/neu por edad.

	<40a.	41-50	51-60	61-70	>70	Total
0	9	37	22	9	18	95
1+	12	30	25	18	24	109
2+	2	26	17	7	13	65
3+	7	14	20	10	4	55
Total	30	107	84	44	59	324

Tabla 7

Positividad de HER2/neu y receptores hormonales por subtipo histológico ductal

	<40A	41-50	51-60	61-70	>70	Total
Total de casos	39	121	97	59	79	395
RE+	15	55	56	22	21	169
RP+	10	60	30	15	17	132
HER2/neu (+)	4	7	14	6	3	34

Tabla 8

Positividad de HER2/neu y receptores hormonales por subtipo histológico lobulillar.

	<40A	41-50	51-60	61-70	>70	Total
Total de casos	5	9	8	6	6	34
RE+	3	6	4	5	3	21
RP+	4	6	2	4	3	19
HER2/neu (+)	3	7	6	3	2	21

lobulillar.

Tabla 9

	0 - 10%	11- 20%	21- 30%	31- 40%	41- 50%	51- 60%	61- 70%	71- 80%	81- 90%	91- 100%	Total
Receptor de estrógenos	140*	7	12	8	22	18	19	30	32	30	318
Receptor de progesterona	166	22**	20	10	11	13	17	20	18	22	319

Expresión de receptores de estrógeno y progesterona

\*12 casos 10%

\*\*2 casos <20

Tabla 10

<b>Expresión de HER2/neu por año</b>					
	0+	1+	2+	3+	Total
<b>2006</b>	31 (9.53%)	26 (8%)	31(9.53%)	18 (5.53%)	106
<b>2007</b>	27 (8.30%)	30 (9.23%)	12 (3.69%)	12 (3.69%)	81
<b>2008</b>	38(11.69%)	53(16.30%)	22 (6.76%)	25 (7.69%)	138
<b>Totales</b>	96 (29.53%)	109 (33.53%)	65 (20%)	55 (16.92%)	325

Tabla 11

Expresión de HER2/neu por grado de diferenciación

	0+	1+	2+	3+	Total
Bien diferenciado	42 (12.92%)	13 (4%)	6 (1.84%)	8 (2.46%)	69
Moderadamente diferenciado	26 (8%)	45 (13.84%)	26 (8%)	15(4.61%)	112
Poco diferenciado	28 (8.61%)	51 (15.69%)	33 (10.15%)	32(9.84%)	144
<b>Totales</b>	<b>96(29.53%)</b>	<b>109(33.53%)</b>	<b>65 (20%)</b>	<b>55(16.92%)</b>	<b>325</b>

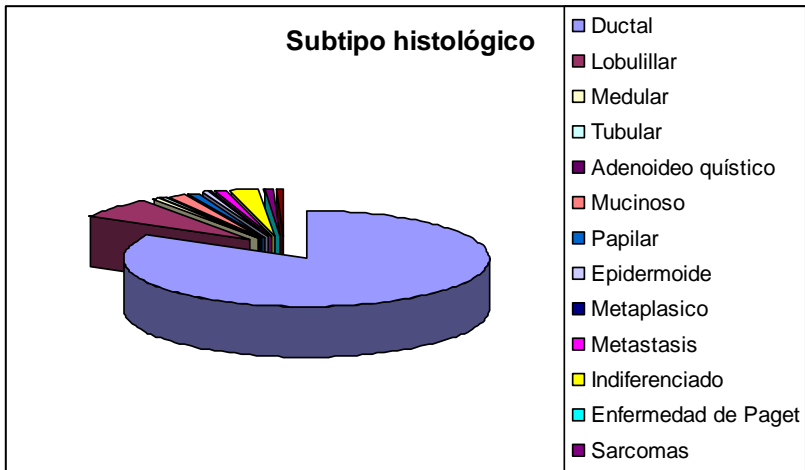
Tabla 12

Expresión de receptores hormonales y HER2/neu			
	RE	RP	HER2/neu por IHQ
RE positivos	<b>190</b>	134 (70.52%)	22 (11.57%)
RP positivos	134 (88.74%)	<b>151</b>	15 (9.93%)
HER2/neu positivos por IHQ	22 (40%)	15 (27.27%)	<b>55</b>

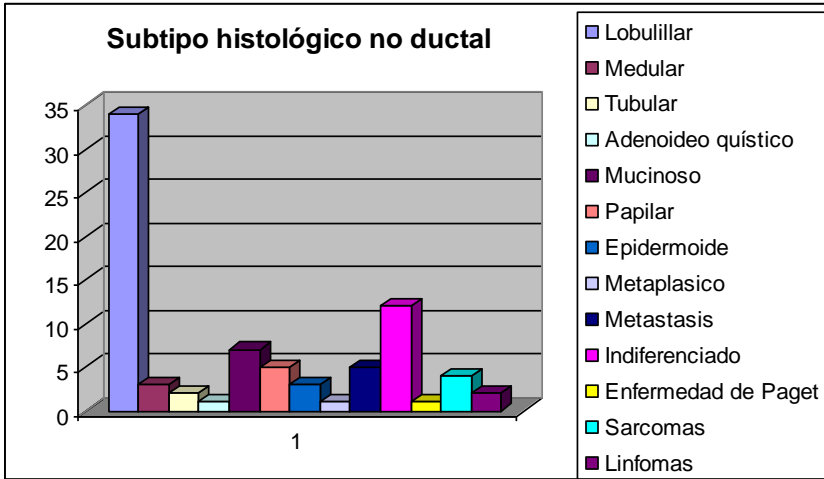
Tabla 13

Comparativo con estudio de Monterrey		
	Serie Monterrey	Nuestra serie
Total de casos	108	503
HER2/neu negativo (%)	63.90	80.30
HER2/neu positivo (%)	36.10	19.07

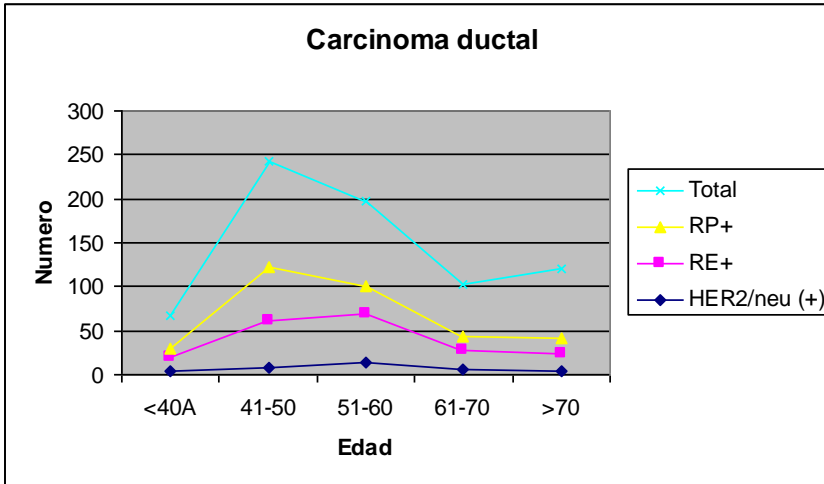
Grafica 1



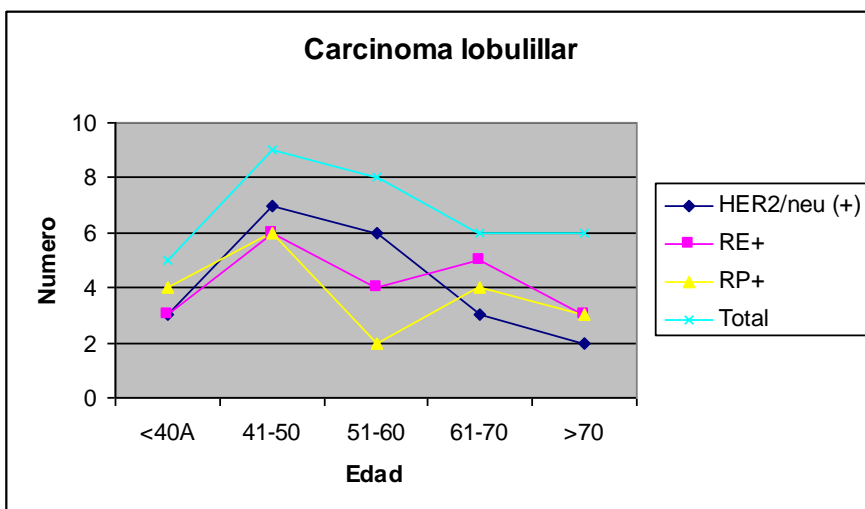
**Grafica 2**



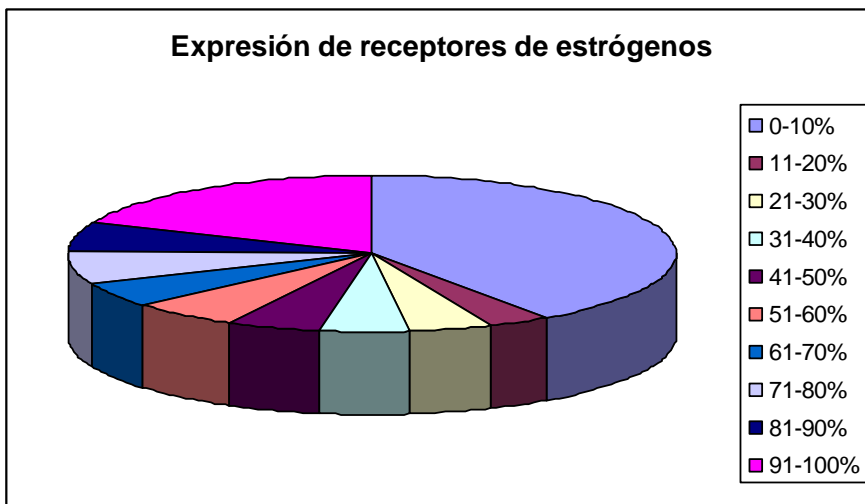
**Grafica 3**



Grafica 4

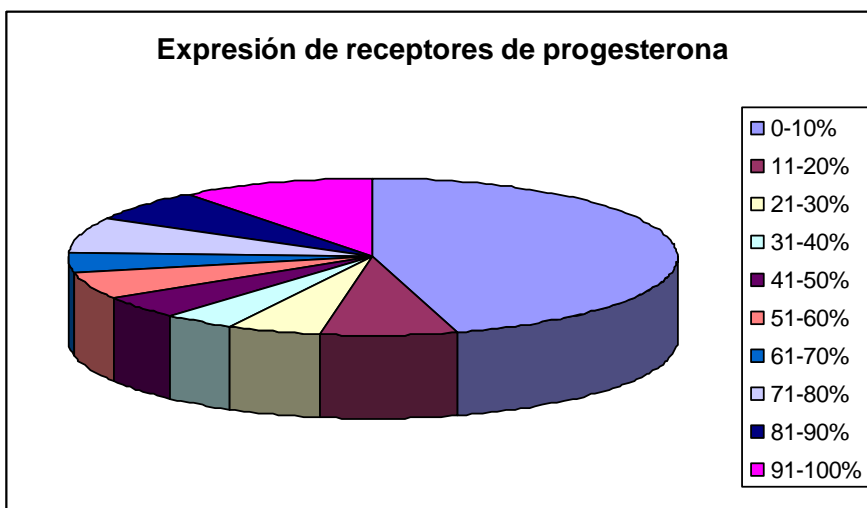


Grafica 5

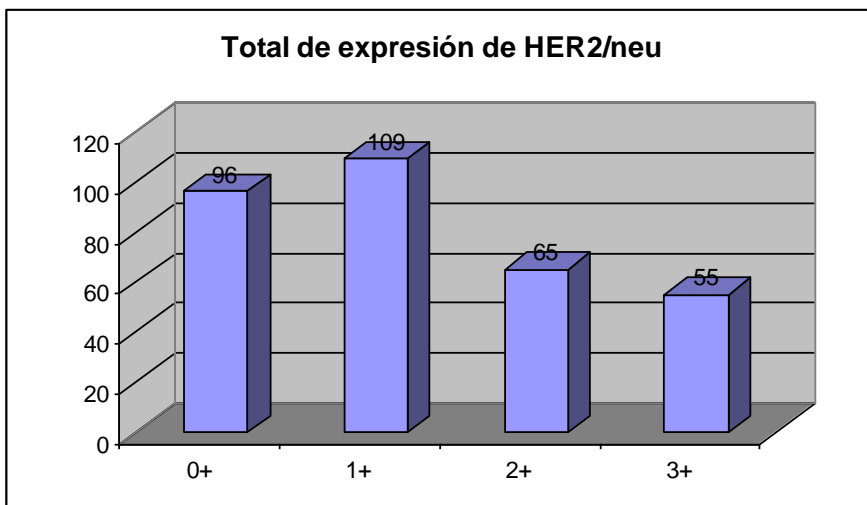




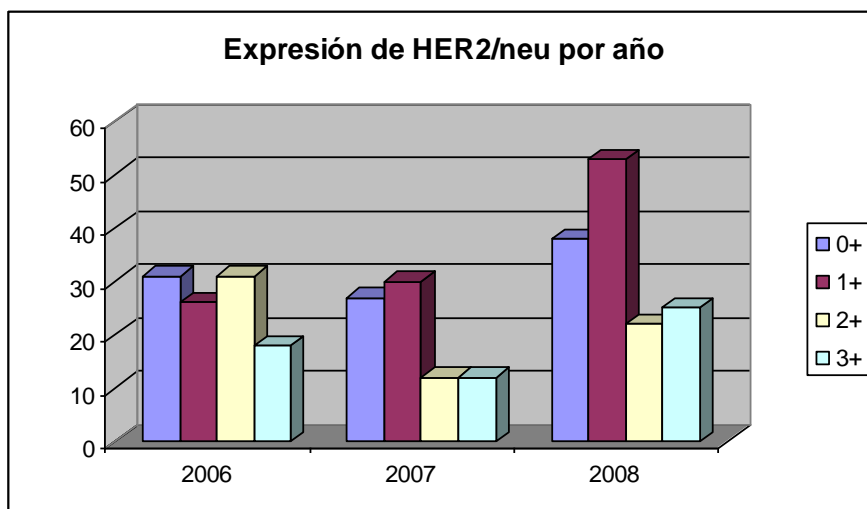
Grafica 6



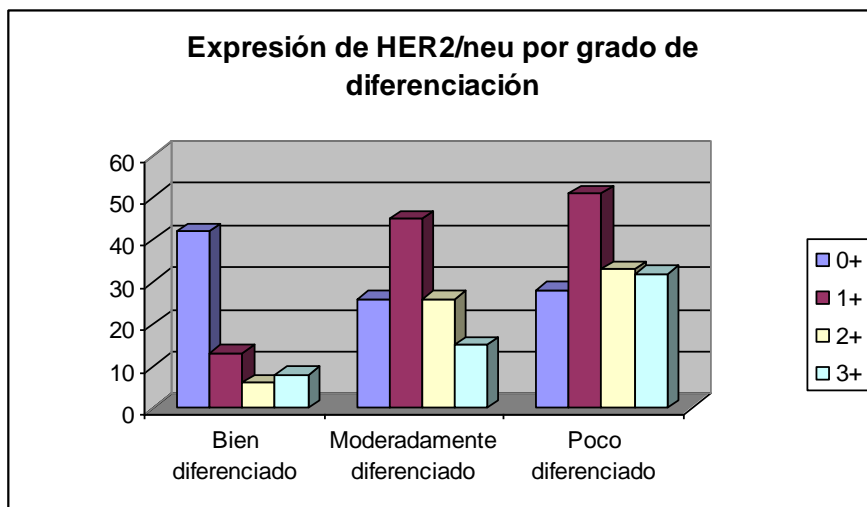
Grafica 7



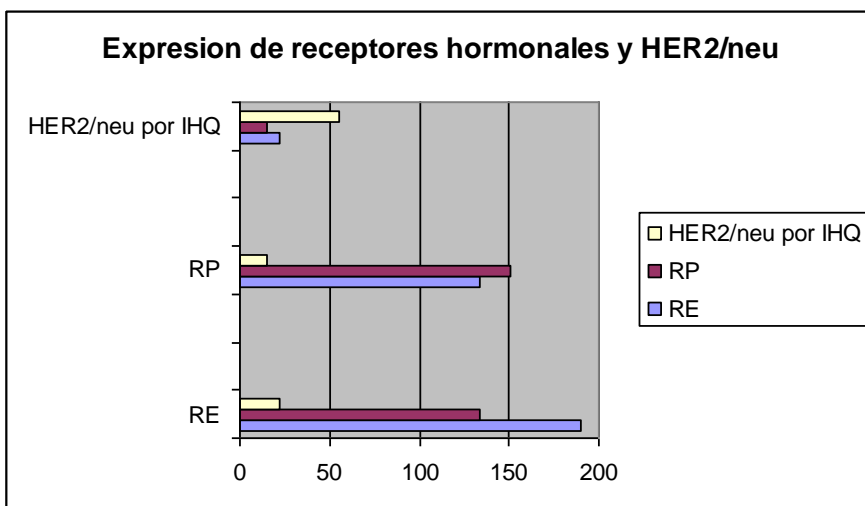
**Grafica 8**



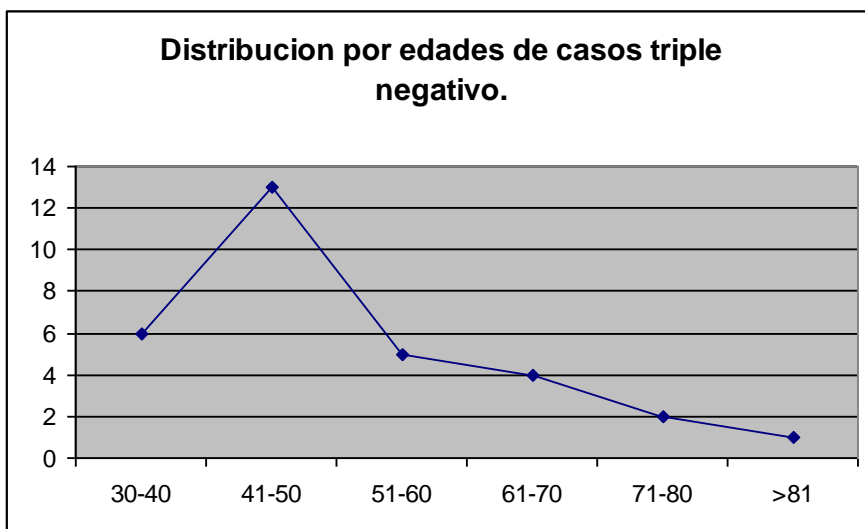
**Grafica 9**



**Grafica 10**



**Grafica 11**



## DISCUSIÓN

El HER2/neu es una glucoproteína transmembrana que tiene funciones tirosina cinasa y actúa como receptor del factor de crecimiento epidérmico. Aunque se encuentra sobreexpresada en gran variedad de neoplasias epiteliales, el mayor uso es en carcinomas invasores de mama, ya que confiere un factor pronóstico por el uso de anticuerpos monoclonales contra el dominio extracelular del HER2/neu (trastuzumab).

Para la determinar la sobreexpresión o amplificación del gen se utilizan inmunohistoquímica y, e hibridación in situ por inmunofluorescencia respectivamente, ambas con alta sensibilidad.

HER2/neu se encuentra sobreexpresado o amplificado entre el 14 y 30% de los carcinomas invasores de mama, con variabilidad según grupo étnico o tipo histológico.

La frecuencia de sobreexpresión de HER2/neu por inmunohistoquímica fue de 19.07% en muestras de mama, que coincide con lo publicado en la literatura revisada, sin embargo se encuentra en el rango más bajo, así mismo en nuestra muestra se expresa positividad para receptores hormonales (59.74% para receptores de estrógenos, y 47.33% para receptor de progesterona), los cuales les confieren un mejor pronóstico, y solo el 40% y 27.27% de los casos positivos para HER2/neu expresaron receptores de estrógenos y progesterona respectivamente, en una asociación constante entre estos.

Se demuestra que la expresión de HER2/neu fue mayor en los carcinomas poco diferenciados, pues más de la mitad con expresión 2+ y 3+ eran poco diferenciados. Solo en el 15.55% de los casos de HER2/neu 2+ se demostró la amplificación del gen por hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH).

Un dato excepcional es la alta expresión de HER2/neu en carcinoma lobulillar representando hasta un 47.61% del total de casos, lo cual amerita una revisión del material ya que en otras series la positividad es mucho menor (31). Probablemente es atribuible a los criterios histológicos de clasificación ya que no usamos en esta época E-cadherina para confirmar este diagnóstico.

Estos datos aumentan los estudios para la población mexicana, pues en otros países (EU.) la expresión de HER2/neu es mayor (>30%).

La expresión baja de receptores hormonales es debido a que la mayor parte de los casos positivos para HER2/neu son poco diferenciados, en los cuales la expresión de receptores hormonales disminuye.

Buys y cols. (28) reportaron 54 casos de triples negativos, nuestra serie fue 31 en tres años con un promedio de 10 por año, así mismo el rango de edad fue mayor entre la cuarta y quinta década de la vida, con un promedio de 51 años; igual que en la serie mencionada que fue de 49.73 años. En nuestro caso no se realizaron estudios extras para determinar los casos de tipo basal, a este grupo se le confiere un peor pronóstico

Comparativamente con otras series en México (26), la expresión es menor, a causa de que ellos incluyeron como positivos los casos con interpretación de 2+ en la expresión de HER2/neu, que se consideran indeterminados y en consecuencia no se separaron los casos FISH negativos. Si se incluyeran los casos 2+ a nuestra serie, sería de 36.90%,

Por otra parte nuestro hospital recibe material de referencia de otras unidades de del ISSSTE o de pacientes estudiadas en la medicina privada; la fijación y el procesamiento de estos tejido es de calidad heterogénea, lo cual puede influir en la sensibilidad de la prueba y en nuestros resultados.

Wu et al. y Almasri N et al (18,19) encontraron que la expresión de HER2/neu es mayor en latinos con respecto a caucásicos o afro americanos o jordanos. .  
Hacen falta más estudios para determinar con más certeza el rango de expresión de HER2/neu en pacientes mexicanas, a fin de dar un pronóstico adecuado a las pacientes y se puedan ayudar con la terapia actual con trastuzumab.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Levi-Montalcini, R. «The nerve growth factor: thirty-five years later», Nobel Lectures, Physiology and Medicine 1981-1990, World Scientific Publishing Co., Singapore 1993.
- 2.- Cohen, S. Y Elliott, G. A. «The stimulation of epidermal keratinization by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse» *J. Invest. Dermatol.* 1963; (40): 1–5.
- 3.- Jorissen, R. N., Walker, F., Pouliot, N., Garrett, T. P. J., Ward, C. W. Y Burgess, A. W. «Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling» *Exptl. Cell Res* 2003; (284): 31–53.
- 4.- Cohen S., *J. Biol. Chem* (1962); 237: 1555
- 5.- Downward J., Yarden Y., Mayes E., et al.. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature* 1984; 307 (9): 521-527.
- 6.- Schechter A.L., Stern D.F., Vaidyanathan L., et al. The neu oncogene: an erb-B related gene encoding a 185.000-Mr tumor antigen. *Nature*, 1984; 312 (6): 513-516.
- 7.- Semba, K., Kamata, N., Toyoshima, K., et al. A v-erbB-related proto-oncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985; 82: 6497-6501.
- 8.- Bargmann C.I., Weinberg, R.A., Oncogenic activation of the neu-encoded receptor protein by point mutation and deletion. *The EMBO Journal*, 1988; 7 (7): 2043-2052.
- 9.- Fukushige, S., Matsubara, K., Yoshida, M., et al. Localization of a novel v-erb-related gene, c-erb-b, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. *Mol Cell Biol* 1986; 6: 955-958.
- 10.- Hynes, N.E., Stern, D.F. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochem. Biophys. Acta* 1994; 1198: 165-184.

- 11.- Kraus M.H., Issing W., Miki T., et al. Isolation and characterization of ERB-B3, a third member of the ERBB/ epidermal growth factor receptor family: Evidence for overexpression in a subset of human mammary tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989; 86: 9193-9197,.
- 12.- Plowman G.D., Culouscou JM, Whitney G.S., et al. Ligand-specific activation of HER4/ P180 erbb4 , a fourth member of the epidermal growth factor receptor family. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993; 90: 1746-1750.
- 13.- Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177-182.
- 14.- Slamon DJ, Goldolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al: Studies of the HER-2/proto-oncogene in human breast cancer and ovarian cancer. Science 1989; 244: 707-712.
- 15.- Wang S, Saboorian MH, Frenkel E et al. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. J Clin Pathol 2000; 53: 374–381.
- 16.- Pathology reporting of breast disease a joint document incorporating the third edition of the nhs breast screening programme's. Guidelines for pathology reporting in breast cancer screening Minimum dataset for breast cancer histopathology NHS Cancer Screening Programmes jointly with The Royal College of Pathologists NHSBSP. January 2005; (58): 129-131.
- 17.- Smigal C., et al, Trends in Breast Cancer by Race and Ethnicity: Update CA Cancer J Clin 2006. 2006;(56):168-183.
- 18.- Yanyuan Wu, et al, Clinical significance of Akt and HER2/neu overexpression in Africa-American and Latina women in breast cancer. Breast Cancer Research 2008; 10 (1): 1-19.
- 19.- Almasri NM, Al Hamad M. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone in breast carcinoma in Jordan. Breast Cancer Research 2005; 7 (5): R598-R603.

- 20.- Madrid M A and Lo R W. Chromogenic in situ hybridization (CISH): a novel alternative in screening archival breast cancer tissue samples for HER-2/neu Status. *Breast Cancer Research* 2004;6 (5): R593-R600
- 21.- Jacobson J S. et al: Breast biopsy and race/ethnicity among women without breast cancer. *Cancer Detection and Prevention*. 2006; 30:129–133
- 22.- Ahmedin J, et al: Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women *Breast Cancer Research* 2007; 9 (3 ): R28-R33
- 23.- Ghafoor A. et al, Cancer Statistics for African Americans. *CA Cancer J Clin*, 2002; 52: 326-341
- 24.- Hudziak et al: p185her2 Monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol* 1989; 9:1165-72.
- 25.- Gelmon Karen: Part II: Milestones in personalized medicine- trastuzumab. *Lancet Oncol* 2008; 9:600
- 26.- Brück P. Vilches-Cisneros, N. Ramos-López, E Barboza-Quintana O, Expresión del Her2-Neu en el adenocarcinoma ductal de la glándula mamaria: correlación con parámetros histopatológicos y expresión de receptores estrogénicos en pacientes mexicanas *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:516-22
- 27.- Cuan-Martínez, J R; Mainero Ratchelous, F E; Uriban-Aguilar I Comparación de las características de pacientes de 40 o menos y 70 años o más de edad con carcinoma mamario *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(6):299-306
- 28.- Buys DL, Zárata-Osorno A, Carcinoma mamario con inmunofenotipo similar al de las células basales. Estudio morfológico y perfil de expresión inmunohistoquímico en 54 casos triple negativos. *Patología* 2008; 46(4):303-8
- 29.- Marchio C., Reis-Filho J., Molecular diagnosis in cancer. *Diagnostic Histopathology* 2008; 14 (5): 202-213.
- 30.- Barroso-Espinosa M, Gorraez-De la Mora MT, Identificación del carcinoma de tipo basal utilizando marcadores de inmunohistoquímica para células



basales en neoplasias de mama infiltrantes triples negativas en el centro medico nacional "20 de noviembre" Tesis de postgrado 2008.

31.- Bane AN, Tjan S, Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. Modern Pathology (2005) 18, 621–628