



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

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**  
HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

**FRECUENCIA DE HER-2/NEU COMO PREDICTOR DE METÁSTASIS  
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO**

TESIS DE POSGRADO PARA  
OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA  
DRA. KARLA MALINALLI QUEVEDO GUTIÉRREZ

TUTORES:  
Dr. Víctor García Barrera  
Dra. Ana María Landa Fernández

**DISTRITO FEDERAL, MÉXICO, AGOSTO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

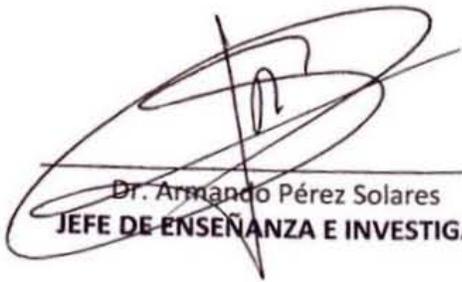


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



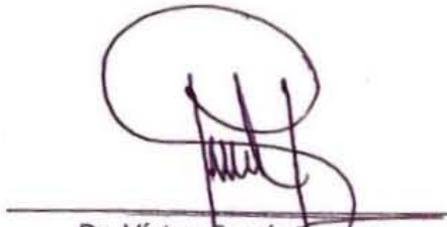
---

Dr. Armando Pérez Solares  
**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**



---

Dr. René García Sánchez  
**COORDINADOR DE CAPADESI**



---

Dr. Víctor García Barrera  
**ASESOR DE TESIS**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE**  
**MEDICINA INTERNA**



---

Dr. René García Sánchez  
**JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**



---

Dra. Ana María Landa Fernández Oncóloga Médica  
**ASESOR DE TESIS**

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCIÓN	7
III. PROBLEMA	20
IV. HIPOTESIS	21
V. OBJETIVO	22
VI. JUSTIFICACION	23
VII. MATERIAL Y METODOS	24
VIII. RESULTADOS	28
IX. DISCUSIÓN	38
X. CONCLUSIONES	40
XI. ANEXOS	41
XII. REFERENCIAS	42

## **AGRADECIMIENTOS**

**“Es justamente la posibilidad de realizar  
un sueño lo que torna la vida interesante”**

**PAULO COELHO**

Quisiera agradecer, de manera especial, a todos aquellos que han contribuido estando a mi lado durante esta travesía.

A mi familia por el apoyo constante y su confianza depositada en mí, espero que mis actos los hagan sentirse orgullosos.

A mis compañeros y amigos por sus consejos en los momentos de crisis. A cada uno de nuestros profesores, por su tiempo, dedicación y entusiasmo, al enseñarnos el secreto de amar esta profesión. Por su gran calidad humana, por el estímulo brindado a seguir adelante, para sembrar en nosotros raíces profunda, el deseo y la pasión por la medicina, pero sobre todo por la exigencia para dar lo mejor de nosotros.

Agradezco sobre todo el apoyo brindado por la Dra. Ana María Landa Fernández para la realización de esta tesis, por tener las puertas abiertas de su consultorio para resolver mis inquietudes y por su preocupación constante por la calidad de este trabajo. Al servicio de Oncología Médica por ayudarme con una gran amabilidad a realizar esta tesis.

Por último, a Jonathan Mendoza Barragán, por su apoyo y amor incondicional, al compartir conmigo todos los momentos que conllevaron este año, a motivarme a ser mejor cada día.

## I.- RESUMEN

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de Mama, Estadio clínico Localmente Avanzado, Her2/neu positivo,

**INTRODUCCIÓN.** El cáncer de mama es el 2do cáncer más frecuente en el mundo, y en el género femenino. En México, ocupa el 1er lugar en mortalidad por neoplasias en mujeres de más de 25 años, con un 70% los tumores localmente avanzados. Las decisiones del tratamiento individualizado actualmente se basan en la actividad ganglionar, el estatus de receptores de estrógenos y progesterona del tumor, tamaño del tumor primario y el estadio al momento del diagnóstico. Un nuevo predictor es el gen Her2/neu, el cual ha evolucionado a un marcador pronóstico y objetivo terapéutico, al estar asociado con la proliferación celular, grado de invasión, metástasis, angiogénesis acelerada, disminución de la apoptosis, grado histológico intermedio o alto y, carencia de receptores de estrógeno y progesterona. La literatura reporta una tasa positiva para expresión de Her2/Neu en un rango del 9 al 74%, con una sobrevida global de 2.74, por lo que se requiere estudiar en nuestra población la tasa de expresión y su pronóstico.

**OBJETIVO.** Determinar la prevalencia de Her2/neu positivo en pacientes con Cáncer de Mama Localmente avanzada, así como su pronóstico de metástasis, los sitios de los mismos, y establecer si el tratamiento con antraciclinas, taxanos y trastuzumab tiene correlación con la disminución del riesgo de recaída en su seguimiento a 5 años.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio retrospectivo, cohorte histórica. Se analizaron los expedientes de pacientes con Cáncer de Mama Localmente avanzado, atendidas en el servicio de Oncología Médica de Junio 2008 hasta Enero 2014. Se incluyeron pacientes de género femenino mayores de 18 años con cáncer de mama en estadio clínico IIB a IIIC, con inmunohistoquímica para receptores de estrógeno, progesterona y Her2/neu positivo, que hayan recibido quimioterapia previa y terapia dirigida antiHer2/neu, que establezca el sitio de metástasis.

**RESULTADOS.** De los 182 expedientes incluidos, se encontró que 36 pacientes (19.7%) expresaban el oncogen Her2/neu. Se observó recaída a diferentes sitios de metástasis en 13 pacientes (36%), mientras que en 23 (64%) no han presentado recaída. El principal sitio de recaída fue óseo, representando el 30.7% del total de recaídas, de este el 15.3% con recaída tan solo en los primero

12-24 meses, seguido de pulmón y múltiples sitios en un 23%, a Sistema Nervioso Central 15%, y locorregional en un 7.7%. El reporte de histología Ductal se observó en un 75%, y solo 11% de histología Lobulillar, sin embargo con una frecuencia de recaída de la Histología Lobulillar de hasta el 75% de los casos. En un 47% se observó el estado de receptores de Estrógenos y Progesterona negativos.

**CONCLUSIONES.** La frecuencia de Her2/neu en pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado fue del 19.7%, con mayor recaída a nivel óseo, seguido de pulmón, múltiples sitios y Sistema Nervioso Central. Se observó una relación con la frecuencia de recaída en la histología lobulillar, el estado de los receptores y el estado menopáusico.

## II. INTRODUCCIÓN

### EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente en todo el mundo, y por mucho el cáncer más frecuente en el género femenino, con una estimación de 1.67 millones de nuevos casos diagnosticados en el 2012 (25% de todos los cánceres). Es el cáncer más común en mujeres tanto en países desarrollados (794,000 casos) como subdesarrollados (883,000 casos). Las tasas de incidencia varían por regiones, desde 27 por 100,000 habitantes en África y Asia Oriental, hasta 96 en Europa Occidental. El cáncer de mama representa la quinta causa de muerte de todos los cánceres, representando 324,000 muertes, 14.3% del total) (1) En México, el cáncer de mama actualmente ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres de más de 25 años. En el año 2009, el número de defunciones registradas fue de 4 964 con una tasa de mortalidad de 17.0 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 30% en los últimos 20 años. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificable, 16.1%; ocupando hasta en un 70% al momento del diagnóstico los tumores localmente avanzados el cual abarca estadios clínicos IIB hasta el IIIC (2,3).

### CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

El sistema de clasificación Tumor/Ganglio/Metástasis (TNM), bajo la dirección del Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) y la Unión para el Control Internacional del Cáncer, es el sistema de estadificación estándar para el cáncer. Esta clasificación para el Cáncer de Mama continúa enfocándose completamente en los criterios anatómicos y de tamaño de la extensión de la enfermedad, el cual ayuda a agrupar pacientes en un grupo con pronóstico similar, que generalmente requieren el mismo tratamiento. Un pronóstico específico para cada paciente no puede ser determinado por el TNM, pero requiere un estudio biológico del tumor.

Clasificación TNM: La última modificación a la clasificación TNM se llevó a cabo en el año 2010 (Tabla 1), con su sistema de estadificación (Tabla 2).

<b>Tabla 1. TNM Clasificación del Cáncer de Mama del Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC)</b>	
<b>Tumor primario (T)</b>	
Tx	No puede ser valorado
T0	Tumor no presente
Tis	Carcinoma in situ
T1	≤ 2.0 cm
T1mi	≤ 0.1 cm
T1a	>0.1 cm pero ≤0.5 cm
T1b	>0.5 cm pero ≤ 1.0 cm
T1c	>1.0 cm pero ≤ 2.0 cm
T2	> 2.0 cm pero ≤ 5.0 cm
T3	> 5.0 cm
T4	Cualquier tamaño con extensión a través de la pared torácica (T4a) o ulceración en piel/Nódulos (T4b) o ambos (T4c)
T4d	Cáncer de Mama inflamatorio
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>	
Nx	No puede ser valorado
N0	Involucro ganglionar ausente
N0 (i+)	Células tumorales aisladas: tamaño ≤0.2 cm o menor de 200 células
N1	Clínica: ganglios axilares movibles ipsilaterales
pN1mic	Micrometástasis: >0.2 mm (o más de 200 células pero ≤ 0.2 mm
pN1a	1 a 3 ganglios linfáticos axilares positivos; al menos uno > 2.0 mm
pN1b	Ganglios linfáticos positivos en cadena mamaria interna
pN1c	Ambos criterios de N1a y N1b
N2	Clínica: ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos; o clínicamente involucro de ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna en la ausencia de clínicamente ganglios linfáticos axilares positivos
pN2a	4 a 9 ganglios linfáticos axilares positivos; al menos uno de > 2.0 cm
pN2b	Clínicamente aparente ganglios positivos de la cadena mamaria interna en la ausencia de ganglios axilares
N3	Clínica: ganglios linfáticos infraclaviculares axilares con o sin ganglios axilares involucrados; ó afección clínica aparente de ganglios linfáticos en la cadena ganglionar mamaria interna con axilares positivos; ó involucro de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	≥ 10 ganglios linfáticos axilares positivos o infraclaviculares
pN3b	Ganglios linfáticos axilares positivos con involucro clínico o histopatológico de cadena mamaria interna
pN3c	Involucro de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
<b>Metástasis (M)</b>	
M0	No evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
M1	Metástasis detectables a distancia determinada por clínica clásica o radiográfica y/o histopatológica comprobada con más de 0.2 mm

<b>Tabla 2. Sistema de Estadificación AJCC</b>			
<b>Estadio</b>	<b>Tumor (T)</b>	<b>Ganglio (N)</b>	<b>Metástasis (M)</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0-1*	N1mic	M0
IIA	T0-1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0-2*	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Actualmente se ha introducido la clasificación molecular del cáncer de mama y su relación histopatológica con el pronóstico, de ahí se han señalado algunos subtipos (Tabla 3). El tipo Luminal A, son de bajo grado histológico, alta expresión de receptores de estrógeno y genes relacionados, con excelente pronóstico. El tipo Luminal B tiene grado histológico más alto y baja expresión o moderada a genes pertenecientes de los receptores de estrógenos. Tienen un pronóstico menos favorable, comparados con los Luminales A. Los carcinomas basal-like, son denominados así, porque las células neoplásicas consistentemente expresan genes relacionados con las células basales y mioepiteliales de la mama normal. Estos tumores tienen un alto grado histológico con alto índice mitótico, necrosis central e infiltrado linfoplasmocitario. Los carcinomas basal-like son frecuentemente carcinomas triple negativo, se han observado en pacientes con BRCA1 positivo (15).

<b>Tabla 3. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama</b>		
<b>Clase</b>	<b>%</b>	<b>Aspectos importantes</b>
A. Receptores de estrógeno positivos	34-66%	
1. Luminal A	19-39%	Demostró que la mayor expresión de receptores de estrógeno positivos y genes asociados presento un mejor pronóstico
2. Luminal B	10-23%	Presentan de leve a moderada expresión de genes y expresión de receptores de estrógenos positivos. Presentan una tasa mayor de proliferación, expresión de genes que comparten con los subtipos basal-like y Her2neu, asociados a un pronóstico menos favorable.
B. Tumores que carecen la expresión de receptores hormonales y, expresión de leve a ausente de algunos marcadores luminales. Esta clase se subclasifica en 3 subtipos distintos que comparten una característica "negatividad para receptores hormonales y GATA3", pero con características biológicas y moleculares diferentes	30-45%	
1. Basal-like	16-37%	Expresión de genes de células mioepiteliales/basales como CK5 y CK17, integrina 4, laminina, c-KT, alfa6-integrina, metalotioneina 1X, proteína 7 de ácidos grasos, P-caderina, EGFR y NF- $\kappa$ B. Localizado en tumores con mutaciones de BRCA1.
2. HER2neu +	4-10%	Expresan los genes de la amplificación HER2 (17q11), incluyendo Her2neu, GRB7, GATA4, activación de niveles altos de NF- $\kappa$ B. Presentan niveles altos de mutación del p53, comportamiento clínico agresivo, pobre pronóstico, sin respuesta a hormonoterapia.
3. Mama-like normal.	10%	Alta expresión de genes característicos de células epiteliales del parénquima basal y adiposo/células del estroma mesenquimatoso con poca expresión de genes característicos de las células luminales epiteliales. Presentan mejor pronóstico que el tumor de células Basal-like y no parecen responder a quimioterapia neoadyuvante a la misma tasa que otros tumores con receptores de estrógenos positivos.

Las decisiones del tratamiento individualizado actualmente se basan en la actividad ganglionar, el estatus de receptores de estrógenos y progesterona en el tumor, el tamaño del tumor primario y, el estadio al momento del diagnóstico. A pesar de estos factores se carecen de predictores que con

mayor exactitud para determinar el pronóstico de la enfermedad. Por ello la necesidad de nuevos marcadores, entre ellos factores que involucran la amplificación y sobreexpresión de protooncogenes. Uno de estos genes el gen HER-2, fue descubierto inicialmente como resultado de estudios con ADN de neuroglioblastomas procedentes de ratas, inducidos por el carcinógeno etinil-nitrosa-urea. Este gen ha sido clonado por diversos grupos recibiendo nombres como neu, c-erbB-2, HER-2 o HER-2/neu (5).

### **HER2NEU Y SU PRONÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA**

El oncogén del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) codifica un receptor de la tirosina cinasa transmembranal, miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 1/EGFR, HER 2, HER 3 y HER 4.), el cual ha evolucionado a un marcador mayor pronóstico para el cáncer de mama invasor y como objetivo terapéutico para el mismo. En numerosos estudios han confirmado que la amplificación o la expresión de sus productos se encuentran expresados en 10% al 40% de los casos de cáncer de mama primario. Se ha reportado en un metaanálisis con una participación de 39,730 pacientes una tasa positiva para expresión de HER-2 con un promedio de 22.2% (rango del 9 al 74%) y riesgo relativo de sobrevida global de 2.74 (intervalo 1.39 a 6.93), con una mediana de 2.33; para sobrevida sin enfermedad, la media de riesgo relativo fue de 2.04 y mediana de 1.8(6,7). En México, en un estudio que incluyó 893 pacientes de 24 a 94 años, realizado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia 3, se reportó la sobreexpresión de HER-2 en el 16.7%. (8)

El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2, HER-2/neu, c-erb B-2) fue descubierto por primera vez por Weinberg y sus colaboradoras en 1984, localizado en el cromosoma 17q21 el cual codifica la proteína del receptor tirosin cinasa transmembranal (9, 7). Slamon et al los describieron primero como un oncogen de amplificación en el cáncer de mama(8). Este tipo de receptores participan en la comunicación entre célula y célula, y entre célula y estroma, en el proceso de transducción de señales, por el cual los factores de crecimiento externos afectan la transcripción de varios genes, que tienen como finalidad la activación enzimática, afectando la proliferación, sobrevida, motilidad y adhesión celular mediante las vías de transducción de señales como la vía de la proteína cinasa activada por RAS/mitógeno, la vía de la cinasa del fosfatidilinositol

3' (PI3K)/Akt, la vía del transductor y activador de la transcripción de la cinasa y señal de Janus, y la vía de la fosfolipasa C gamma (6,7)

La activación del receptor depende de la unión del ligando a un receptor (Receptor del factor de crecimiento epidérmico), el receptor se dimeriza con varios miembros de la familia (HER-2, HER-3, HER-4), el cual activa la fosforilación y la cascada de señalización. El receptor HER-2, es el compañero preferido para la dimerización, son más estables y su señal más potente que los otros. La sobreexpresión de este gen y de su proteína (HER-2) se ha visto del 10-34% de los cánceres de mama invasor, con una gran relación entre la proliferación celular, la motilidad celular, el grado de invasión del tumor, las metástasis regionales y a distancia, angiogénesis acelerada, disminución de la apoptosis, relación con un grado histológico intermedio o alto, carencia de receptores de estrógeno y progesterona. (6,10) Seshadri et al, en un estudio que incluyó 1,056 muestras de cáncer de mama, en las cuales se realizó amplificación de HER-2, se confirmó una correlación entre el número de ganglios involucrados, el estadio clínico, el subtipo histológico, la ausencia de receptores hormonales asociado al grado de amplificación de dicha proteína, así como una disminución en la sobrevida libre de enfermedad, esta última independiente del estatus ganglionar, tamaño tumoral o estatus de receptores estrogénicos (9). Tandon et al, en 1989, en 728 muestras, con seguimiento de 50 meses, se analizaron los niveles de HER-2, y se correlacionaron con la sobrevida libre de enfermedad, siendo estadísticamente significativa la reducción de la sobrevida entre más altos estos eran (5). Además, en algunos estudios, pacientes con sobreexpresión del gen HER-2/neu están relacionados con una mala respuesta a la terapia endocrina, de forma específica con tamoxifeno, aun en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos. (10)

El estatus positivo de Her2/neu en relación a las diversas patologías mamarias en las que se encuentra el carcinoma ductal in situ en el subtipo de alto grado con enfermedad multifocal y con necrosis de comedón; en el carcinoma lobular invasor se presenta una menor tasa de positividad (<10%); en la Enfermedad de Paget prácticamente positivos en todos los casos; raros casos de carcinoma mucinosos positivos a HER presentan un curso clínico agresivo; el cáncer de mama hereditario relacionado con mutaciones de las líneas germinales en BRCA 1 o BRCA 2, han presenta menor incidencia de positividad a Her2/neu que la enfermedad esporádica. El estatus de HER-2 entre el tejido del tumor primario y el metastásico se ha encontrado una fuerte consistencia, con reportes de tasas de discordancia de 20-30%. (6)

El cáncer de mama metastásico Her2/neu positivo conserva el fenotipo del tumor primario, así como la expresión ausente para receptores de progesterona y estrógenos, el grado de moderado a alto, aneuploidía del DNA, y la histología ductal mayor que la lobular, con sitios principales de diseminación antiguamente reportados a vísceras como ganglios linfáticos, médula ósea, pulmones, hígado, glándulas suprarrenales y ovarios. Actualmente, con el advenimiento de la terapia dirigida contra el Her2/neu positivo, los principales sitios de metástasis se reportan a Sistema Nervioso Central, con disminución de la incidencia a vísceras, esto sustentado por la incapacidad de ciertas terapias biológicas para atravesar la barrera hematoencefálica(6). Actualmente el cáncer de mama se estima representa el segundo tumor causante de metástasis cerebrales, siendo diagnosticadas en aproximadamente 6% al 16% del cáncer de mama metastásico, en autopsias incrementando hasta en un 18% al 30%. (11)

Parte de la mayor incidencia de metástasis al SNC, puede ser la mayor afinidad del cáncer de mama que sobreexpresa Her2/neu por el SNC. Otra alternativa, es que la terapia actual con trastuzumab prolonga tanto la sobrevida hasta el punto que son factibles las metástasis al SNC, asociado a una enfermedad metastásica tardía. Otro de los factores de riesgo asociados es el estatus negativo del cáncer de mama para receptores de estrógenos. Estudios han demostrado la incapacidad de Trastuzumab para atravesar la barrera hematoencefálica, la cual limita la penetración de moléculas de aproximadamente 200 Da (trastuzumab 185 kDa)(11,12).

En un seguimiento de 8 años después del tratamiento primario de cáncer de mama, la incidencia de metástasis al SNC fue de 1.7% en pacientes Her2/neu negativo, mientras que en aquellos positivos represento hasta el 8%. En otro estudio, en el cual se analizaron 198 pacientes, el intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y metástasis cerebrales fue una media de 32.3 meses (12).

Entre las técnicas de detección para la sobreexpresión de Her2/neu y su amplificación se encuentran:

- Inmunohistoquímica: estudio cuantitativo por técnica de tinción, que detecta la cantidad de receptores de HER-2 en la superficie de la célula epitelial de mama. Se estandarizo que el sistema de calificación en el que las células expresaran <20, 000 receptores no mostraran tinción alguna (0), las células que tuvieran alrededor de 100,000 receptores mostraran una

tinción parcial de la membrana con <10% de las células mostrando una tinción completa de la membrana (1+), células que tuvieran alrededor de 500,000 receptores mostrarían una tinción completa ligera a moderada de la membrana en >10% de las células (2+), y las células que tuvieran unos 2,300,00 receptores mostraría una tinción completa y fuerte de la membrana en >10% de las células (3+). Siendo interpretada la prueba como 0 y +1 considerados como negativos, +2 como equívocos y enviados para prueba por FISH, y +3 como positivos.

- FISH (hibridación por fluorescencia in situ): es una prueba de hibridación del DNA basada en la morfología y hecha en laminillas usando sustancias fluorescentes, siendo un sistema más objetivo.
- CISH: (técnicas de hibridación cromogénica in situ) tiene las mismas ventajas de la inmunohistoquímica y de FISH; utiliza una sola prueba de HER-2, detecta nada más copias del gen HER-2.
- Souther Blot y Slot Blot: miden el DNA relativo de HER-2 extraído de muestras de tumor fresco.
- Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real: mide las concentraciones relativas del RNAm de HER-2
- Pruebas de dimerización: método que determinar el estatus de dimerización del receptor HER-2 cuantificando el número de homodímeros de HER-2 prediciendo la resistencia potencial de trastuzumab.

## **TRATAMIENTO DIRIGIDO CONTRA HER2/NEU Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA HER2/NEU POSITIVO.**

### **TRASTUZUMAB.**

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal murino humanizado IgG creado mediante técnicas recombinantes, que se une específicamente a la Porción extracelular del receptor transmembranal de Her2/neu. Inicialmente fue diseñado y lanzado al mercado en 1998; en un principio para pacientes con cáncer de mama avanzado en recaída que sobreexpresaban las proteína Her2/neu como tratamiento adyuvante y en el metastásico. Tiene varios mecanismos de acción entre los que

se encuentra la prevención en la activación de HER-2 y la proliferación en la señalización, efectos antiangiogénicos, citotoxicidad celular, e interferencia con la reparación del DNA (6, 13)

El trastuzumab como monoterapia ha demostrado tener una respuesta del 35% como primera línea en el cáncer de mama metastásico, a comparación con una tasa de respuesta del 15% como segunda línea (11).

La adición de Trastuzumab a quimioterapia (antraciclina más ciclofosfamida o un taxano) ha demostrado mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad (mediana 7.4 contra 4.6 meses;  $p < 0.001$ ); mayor tasa de respuesta objetiva (50% contra 32%,  $p < 0.001$ ), duración más prolongada de la respuesta (mediana 9.1 contra 6.1 meses,  $p < 0.001$ ), una tasa menor de defunciones a 1 año (22% contra 33%,  $p = 0.008$ ), una mayor duración de la sobrevida (mediana del tiempo de sobrevida 25.1 frente 20.3,  $p = 0.01$ ) y un riesgo 20% menor de muerte (6,11,10).

Uno de los efectos secundarios demostrados con el uso de este anticuerpo monoclonal fue la disfunción cardíaca, comprobada en un estudio en el que el uso de antracilina y ciclofosfamida más trastuzuma presentándose en un 27%, comparada con 8% en el grupo que recibió nada más antraciclina y ciclofosfamida. En comparación se presentó una disfunción cardíaca de clase III o IV en 16% de los pacientes bajo tratamiento con trastuzumab más una antraciclina, contra 2% en aquellos tratados con trastuzumab más paclitaxel. La disfunción cardíaca asociada al trastuzumab es generalmente reversible, no asociada a dosis acumulada ni presentarse cambios ultraestructurales en el miocardio. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de insuficiencia cardíaca son la exposición previa a antraciclinas, que producen cambios irreversibles en el miocardio, diabetes mellitus, síndromes coronarios previos, hipertensión arterial e Insuficiencia cardíaca congestiva preexistente. Entre otros eventos adversos se han reportado dolor, alteraciones gastrointestinales, deficiencias hematológicas menores y síntomas pulmonares(6).

En estudios fase III, al utilizar varios fármacos citotóxicos en diversas combinaciones, dosis y orden de administración, al agregarse 12 meses con trastuzumab a la quimioterapia adyuvante, el tiempo de SLE (sobrevida libre de enfermedad) fue de 33% a 52% mayor y tiempo de SG (Sobrevida global) fue de 34 a 41% mayor. Este incremento en la SLE fue independiente de las variables de edad, estatus ganglionar, estatus hormonal o tamaño del tumor en todos los estudios. En un estudio, el

trastuzumab como monoterapia, alcanzó una tasa de respuesta total de >30% en los tumores positivos por inmunohistoquímica 3+ o FISH en cáncer metastásico (14).

Actualmente la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomienda hoy en día los siguientes esquemas para el tratamiento de primera línea para el Cáncer de Mama Metastásico Her2/neu positivo: trastuzumab más fármacos únicos –paclitaxel (cada 3 semanas o semanal), docetaxel (cada 3 semanas o semanal) o vinorelbina (semanal). Para los tratamientos combinados, la NCCN recomienda trastuzumab más paclitaxel o carboplatino (cada 3 semanas) o docetaxel más carboplatino. (6)

El trastuzumab muestra interacciones con los siguientes agentes citotóxicos (7):

- Sinergia: Cisplatino, carboplatino, docetaxel, etoposido, vinorelbina, tiotepa, radiación ionizante.
- Efecto aditivo: Paclitaxel, vinblastina, metotrexate, gemcitabina.
- Antagonistas: 5 fluorouracilo, capecitabine

El trastuzumab usado como tratamiento adyuvante o para enfermedad metastásica, la dosis recomendada es la misma; una dosis de impregnación, y posteriormente continuar con la infusión intravenosa con los esquemas basados en el peso corporal (protocolos adyuvante, neoadyuvante, y metastásico), o cada 3 semanas (protocolos adyuvantes).

En la actualidad hay un interés creciente por el descubrimiento de biomarcadores que sirvan como predictores negativos de la respuesta a este tratamiento, no para detectar pacientes que tendrán respuesta al tratamiento, sino aquellos pacientes que se beneficiarán poco del mismo. La resistencia se ha definido como la falla para lograr una respuesta completa patológica o una casi respuesta completa patológica. Estos biomarcadores aún en protocolos de estudio, no validados, entre los que se encuentran (6):

- Número elevado de copias del gen HER-2: un mayor número de copias del gen Her2/neu predice mayor dependencia de la células tumorales en la vía de HER-2
- Diseminación de proteína Her2/neu: una proteína HER-2 diseminada circulante se unirá a trastuzumab infundido y reducirá el objetivo terapéutico.

- Estatus de dimerización: la homodimerización (HER-2:HER-2) y la heterodimerización (HER-2: HER-3) de HER-2 predeciría respuesta, encontrándose.
- Estatus del receptor Fc y respuesta de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA): los polimorfismos y otras disfunciones del receptor FC gama reducirían la respuesta de la CCDA a trastuzumab infundido.
- Deficiencia de PTEN y activación de la vía P13K: la pérdida de la expresión de PTEN y la activación de la vía P13K crean resistencia a medicamentos dirigidos contra las señales de tirosina cinasa de HER-2
- Sobreexpresión de IGF-IR: la activación de la vía de señalización de IGF sobrepasa la inhibición de la vía de señalización de HER-2.
- Sobreexpresión de MUC4: la expresión de MUC4 induce un obstáculo estérico de la unión de trastuzumab al receptor p185neu (HER-2)
- Expresión de HER-2-p95: la expresión de HER-2-p95 permite la señalización constitutiva de la tirosina cinasa de HER-2 incluso cuando el dominio extracelular del receptor p185HER-2 se une a trastuzumab.
- Fenotipo basal: el fenotipo del cáncer de mama parecido al basal se relaciona con sobreexpresión de IGF-IR y resistencia a la inhibición del bloqueo de la señalización de la tirosina cinasa de HER-2 mediada por trastuzumab.
- Sobreexpresión de CD44: la unión de CD44 a la superficie celular puede reducir las CCDA para trastuzumab.
- Sobreexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular: el crecimiento en la neovascularización del tumor puede reducir los efectos antitumorales de trastuzumab; este hallazgo es la base para los estudios de trastuzumab combinado con bevacizumab.
- miRNA: la asociación de la expresión de miRNA específicos con la respuesta al tratamiento hormonal y citotóxico sugiere que los biomarcadores de miRNA de trastuzumab pudieran ser descubiertos pronto.

#### **LAPATINIB.**

Lapatinib es un inhibidor dual de molécula pequeña (<1kDa) de las cinasas de tirosina del RFCE y de HER-2. Fue aprobado por la FDA en 2007 para usarse junto con capecitabina para el tratamiento de Cáncer de Mama Metastásico HER-2 positivo que hubiera progresado a pesar del tratamiento estándar. En estudio fase III, la adición de lapatinib a capecitabina produjo una mediana más

prolongada del tiempo hasta la progresión de 8.5 semanas (27.1 semanas contra 18.6 semanas para capecitabina sola  $p=0.00013$ ). Las tasas de respuesta fueron de 23.7% y 13.9%, respectivamente  $p=0.017$ ). (6,12)

El principal objetivo de desarrollo de este fármaco es la eficacia potencial en caso de afectación del Sistema nervioso central (SNC) en paciente con Cáncer de Mama Metastásico HER-2 positivo que progresan con esquemas basados en trastuzumab; el cual, el tratamiento éxito de trastuzumab en la enfermedad visceral en el Cáncer de Mama Metastásico ha enmascarado el problema clínico de la enfermedad progresiva en el SNC en pacientes HER-2 positivas, problema clínico no encontrado en la era previa al trastuzumab. (6) La dosis diaria recomendada por la FDA de lapatinib es de 1.250mg/día, con una concentración plasmática máxima a las 3 hasta las 4 horas. Lapatinib se metaboliza en el citocromo P450 por la isoenzima 3A4, dando lugar a un solo metabolito activo contra el RFCE, más no contra HER-2.(6)

Entre los eventos adversos reportados con el uso de lapatinib en combinación con capecitabina se encontraron: diarrea (65%), exantema (28%), vómito (26%) y cansancio (23%)(6).

#### **PREDICCIÓN DE RESPUESTA SEGÚN EL ESTATUS DE HER-2 Y RECEPTORES A ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS.**

La relación entre cáncer de mama e influencia hormonal data de 1896, cuando Sir George Thomas Beatson, (1848-1933) de Escocia, publicó en la revista Lancet un caso de disminución de tamaño de carcinoma de glándula mamaria después de realizar ooforectomía bilateral. En un estudio realizado en población mexicana que determino el estatus de receptores hormonales tanto en mujeres premenopáusicas y postmenopausicas, se demostró que la frecuencia de receptores hormonales en población <50 años es similar a la población >50 años (66.6% contra 71.1%, en forma respectiva; con una diferencia estadística no significativa  $p= 0.119$ ). Esto teniendo implicaciones pronósticas, con mayor beneficio en aquellas que podrían recibir hormonoterapia, demostrándose un impacto en la sobrevida libre de enfermedad. En el mismo estudio también se determinó con la asociación del gen HER-2/neu se registró en 31.7% de las pacientes con RH negativos, contra 22.6% en los RH positivos ( $p= 0.003$ ). (10)

Existe una asociación reportada entre la alta prevalencia de RE y RPr negativos y la sobreexpresión del gen HER-2. Además, en algunos estudios, pacientes con sobreexpresión del gen HER- 2 están

relacionados con una mala respuesta a la terapia endocrina, de forma específica con tamoxifeno, aun en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos. En mujeres con tumores con RE positivos, el uso de tamoxifen se asocia con una reducción en el riesgo de recurrencia de 50% y una mortalidad de 28%; en pacientes que no se definió su estado en cuanto a los receptores hormonales, la reducción en el riesgo de recurrencia es del 37% y una mortalidad del 21% y, por último, en aquellas con tumores con RE negativos no se encontró ningún beneficio en la recurrencia ni en mortalidad. (10)

### **ANTRACICLINAS.**

La sobreexpresión de HER-2 también se ha visto acompañada de aumento en las tasas de respuesta a esquemas de quimioterapia que contienen una antraciclina. Esta respuesta se cree que es al ser las antraciclinas inhibidores de la topoisomerasa y a que el gen de topoisomerasa II alfa se encuentra amplificado junto con el HER-2 en un 35% del cáncer de mama HER-2 positivo, se ha señalado que el HER-2 pudiera servir como marcador subrogado de la sensibilidad a las antraciclinas. La amplificación del gen de topoisomerasa II alfa se restringe en su mayor parte al cáncer de mama HER-2 positivo, y rara vez se encuentran en tumores que carecen de amplificación del gen HER-2(6).

### **TAXANOS.**

Al igual que las antraciclinas, estudios recientes han demostrado que los tumores positivos para HER-2 tienen una sensibilidad selectiva a estos fármacos, demostrando un beneficio por la adición de paclitaxel después de quimioterapia adyuvante. Además, los pacientes con enfermedad negativa a HER y positiva a receptores de estrógenos, y con ganglios positivos, tuvieron poca ganancia con la adición de paclitaxel luego de quimioterapia adyuvante con doxorubicina más ciclofosfamida(6).

### **III. PROBLEMA**

En el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza se atendieron en el 2013 a 360 pacientes de primera vez, de las cuales, el 60% de las neoplasias corresponden al Cáncer de Mama, y de estas 40% en Etapa Localmente Avanzada reportándose en la literatura una frecuencia de 22.2% con Her2Neu positivo, por lo que en esta Etapa se requiere determinar la frecuencia de Her2/neu positivo, cuáles son las condicionantes para establecer el riesgo de recurrencia, los sitios de la misma y su correlación con la expresión de Her2/Neu.

#### **IV. HIPÓTESIS**

Por tratarse de un estudio descriptivo, cualitativo, no se formula hipótesis.

## **V. OBJETIVO**

### **GENERAL.**

Determinar la prevalencia de Her2/neu positivo en pacientes con Cáncer de Mama Localmente avanzada.

### **ESPECÍFICOS.**

- 1.- Determinar los sitios de metástasis en pacientes con Her2/neu positivo en Cáncer de Mama Localmente Avanzado.
- 2.- Establecer si el tratamiento con antraciclinas, taxanos y trastuzumab tiene correlación con la disminución del riesgo de recaída.

## VI. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es el 2do cáncer más frecuente en el mundo, y en el género femenino. En México, ocupa el 1er lugar en mortalidad por neoplasias en mujeres de más de 25 años, con un 70% los tumores localmente avanzados. Las decisiones del tratamiento individualizado actualmente se basan en la actividad ganglionar, el estatus de receptores de estrógenos y progesterona del tumor, tamaño del tumor primario y el estadio al momento del diagnóstico. Un nuevo predictor es el gen HER-2, el cual ha evolucionado a un marcador pronóstico y objetivo terapéutico, al estar asociado con la proliferación celular, grado de invasión, metástasis, angiogénesis acelerada, disminución de la apoptosis, grado histológico intermedio o alto y, carencia de receptores de estrógeno y progesterona. La literatura reporta una tasa positiva para expresión de Her2/Neu en un rango del 9 al 74%, con una sobrevida global de 2.74, por lo que se requiere estudiar en nuestra población la tasa de expresión y su pronóstico.

## VII. MATERIAL Y MÉTODOS

### **DISEÑO.**

Al ser un estudio retrospectivo no se requiere determinar un tamaño de muestra. Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, cualitativo, correlacional, cohorte histórica.

### **GRUPO DE ESTUDIO.**

Expediente clínico del género femenino portadoras de cáncer de mama, fecha de diagnóstico de cáncer de mama en el periodo de tiempo del 2008 al 2014, fecha de diagnóstico de metastásis, tipo de tratamiento y esquema utilizado.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes de género femenino mayor de 18 años
- Diagnóstico de cáncer de mama en estadios clínicos IIB a IIIC
- Diagnóstico corroborado histopatológicamente con reporte completo
- Realización de inmunohistoquímica para receptores de estrógeno, receptores de progesterona y Her2/neu positivo.
- Con quimioterapias previas y terapia dirigida anti Her2/neu.
- Pacientes donde se establezca el sitio de metástasis
- Diagnóstico en un periodo de tiempo de 5 años entre el año 2008 y 2014

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Portadores de otro tipo de neoplasias (no cáncer de mama)
- Portadores de cáncer de mama con otra neoplasia primaria (sincrónicos)
- Diagnóstico de cáncer de mama bilateral
- Estudio histopatológico incompleto
- Estudio inmunohistoquímico ausente o incompleto

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que hayan perdido la derechohabencia al ISSSTE
- Inicio de tratamiento dirigido contra el cáncer de mama fuera de esta institución.

## DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN.

1. Expediente clínico del género femenino portadoras de cáncer de mama, fecha de diagnóstico de cáncer de mama en el periodo de tiempo del 2008 al 2014, fecha de diagnóstico de metastásis, tipo de tratamiento y esquema utilizado.
2. Estadio Clínico: Cáncer de Mama Localmente avanzado (IIB a IIIC).
3. Histología: Ductal, Lobulillar o Mixto
4. Estatus de receptores: receptores de estrógenos, progestágenos y Her2/neu
5. Diagnóstico de Her2/neu: Inmunohistoquímica (0+, 1+, 2+, 3+) y Estudio FISH: Her2/neu
6. Estudio tomográfico: sitios de metástasis y fecha de diagnóstico de las mismas
7. Tratamiento empleado: quimioterapia neoadyuvante, adyuvante o mixto, uso de Antraciclina junto con Trastuzumab y taxanos, o Antraciclina sola, o Taxano como monoterapia.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES.

- **Edad:** <50 años pre menopáusica, comparado con la de >50 años postmenopáusicas.

- **Sobreexpresión de HER2/neu por inmunohistoquímica:** se tomó en cuenta las siguientes consideraciones:

- Positivo (3+): tinción de membrana intensa y uniforme en > 30% de células neoplásicas.
- Indeterminado (2+): tinción de membrana completa, débil en > 10% de células neoplásicas.
- Negativo (0-1+): no se identifica tinción o ésta es débil e incompleta en al menos 30% de las células neoplásicas

-**Hibridación in situ fluorescente (FISH):** estándar de oro para la amplificación de Her2/neu. Se debe realizar amplificación de HER2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por inmunohistoquímica.

- Positivo: razón HER2-CEP 17 > 2.2
- Indeterminado: razón HER2-CEP = 1.8-2.2

- Negativo: razón HER2-CEP 17 < 1.8

- **Estatus de receptores hormonales:** La determinación de los receptores hormonales (RH) se realizó por medio de inmunohistoquímica (de acuerdo con lo validado en la actualidad por la ASCO, 2000) con el anticuerpo ERID5 para los RE (Biogenex) y con el anticuerpo PGRIA6 para los RPr (Biogenex) que permite el análisis de imagen cuantitativo en porcentajes con el método CAS-200 (Cell Analysis System, Becton/Dikinson). Se consideró un resultado positivo RE cuando se observó 5% o más de las células estudiadas y 10% o más para el caso de los RPr.

- **Trastuzumab:** anticuerpo monoclonal anti- HER-2, aprobado como primera línea de tratamiento para el cáncer de mama metastásico por la FDA en 1998, actualmente aprobado para el cáncer de mama Her2/neu positivo.

- **Tratamiento neoadyuvante:** quimioterapia administrada antes del procedimiento quirúrgico, cuyo objetivo es conseguir una cirugía conservadora, controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica, disminuir el tamaño tumoral y testa la quimiosensibilidad del tumor in vivo.

- **Tratamiento Adyuvante:** quimioterapia administrada posterior al procedimiento quirúrgico con el objetivo de destruir células tumorales remanentes.

#### **CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Formato de captura de todas las variables por investigar de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio. (Anexo 1)

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

Se trata de un cohorte histórica de pacientes con Cáncer de mama, diagnosticadas y tratadas entre los años del 2008 y 2014 en el “Hospital Regional General Ignacio Zaragoza” del ISSSTE, en el servicio de Oncología Médica, de los cuales se determinaron cuantos se encontraban en estadio clínico Localmente Avanzado, y de estos la positividad de Her2neu. Se registraron en la hoja de recolección de datos de variables a investigar de cada expediente revisado.

Se revisaron 188 expedientes de pacientes con el diagnóstico de Cáncer de Mama Localmente Avanzado. De los 188 expedientes, se eliminaron 5, de estos, 4 por haber sido diagnosticados y tratadas de forma inicial de manera extrainstitucional y una por haber suspendido seguimiento en la consulta de Oncología Médica; se excluyó un expediente por presentar 2 primarios de Mama sincrónicos, analizándose de forma total 182 pacientes. Posteriormente se registraron en la hoja de

recolección de datos las variables a investigar de cada expediente revisado. Una vez obtenidos los datos, se examinaron individualmente la distribución de cada una de las variables, utilizando gráficas circulares y barras, para mostrar la información recolectada.

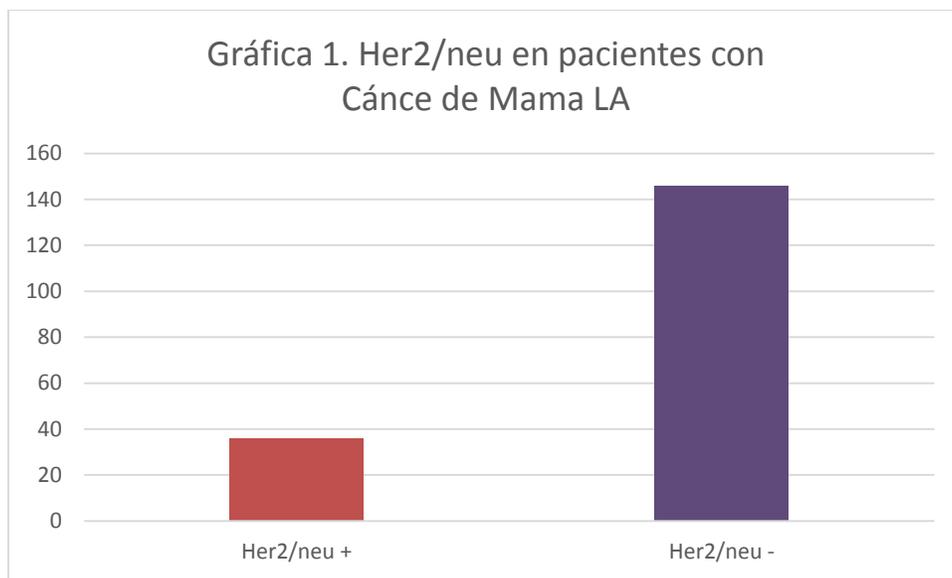
## VIII. RESULTADOS

<b>Tabla 4. TABLA GENERAL</b>	
<b>Variables</b>	<b>No. pacientes</b>
Total pacientes EC localmente avanzado	36
<b>EDAD</b>	
>50 años	23
<50 años	13
<b>ESTADIO CLÍNICO</b>	
IIB	13
IIIA	15
IIIB	7
IIIC	1
<b>ESTADO DE RECEPTORES</b>	
RP(+) RE(+)	9
RP(+) RE(-)	2
RP(-) RE(+)	8
RP(-) RE(-)	17
<b>HISTOLOGÍA</b>	
Ductal	2
Lobulillar	4
Otro	2
Mixto	3
<b>TIEMPO DE RECAÍDA</b>	
Sin recaída	23
12-24 meses	6
36-48 meses	5
>60 meses	2
<b>SITIO DE METÁSTASIS</b>	
Sin recaída	23
Local	1
Óseo	4
Pulmón	3
Hígado	0
SNC	2
Múltiples	3
<b>DEFUNCIÓN</b>	5

\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

De los 182 expedientes incluidos con diagnóstico de Cáncer de Mama clasificadas en estadio clínico como Localmente Avanzado, se encontró que de estas, 36 pacientes (19.7%) expresaban el oncogen Her2/neu, mientras que 146 pacientes (80%) eran negativas para este oncogen (Tabla 5) (Figura 1).

<b>Tabla 5. Frecuencia de Her2/neu positivo en Cáncer de Mama Localmente Avanzada (182 pacientes incluidas)</b>	
<b>Her2/neu positivo</b>	36 (19.7%)
<b>Her2/neu negativo</b>	146 (80%)

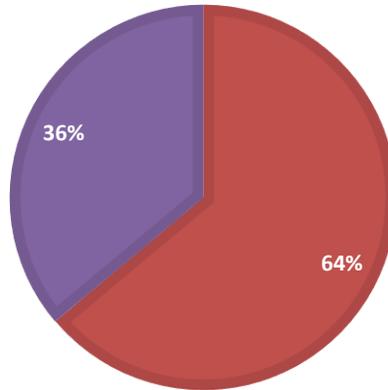


\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

De los 36 pacientes con Her2/neu positivo, se observó recaída a diferentes sitios de metástasis en 13 pacientes, representando el 36% de los casos, mientras que en el 64% (23 pacientes) a su seguimiento a 5 años, no han presentado recaída hasta el momento de este estudio (Figura 2).

## Gráfica 2. PACIENTES CON RECAÍDA

■ Sin recaída ■ Con recaída

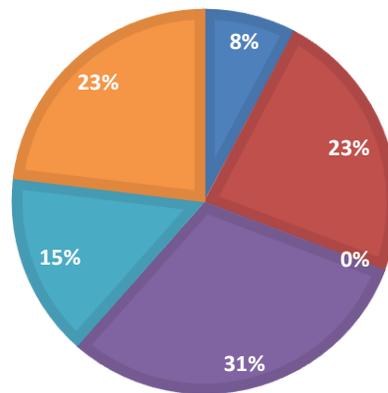


\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

En cuanto a los sitios de metástasis en pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado, en presencia de Her2/neu positivo, se observó que el sitio principal de recaída fue óseo con un total de 4 casos, representando un 30.7% del total de recaídas, seguido de pulmón y múltiples sitios con un total de 3 pacientes cada uno (23%), a Sistema Nervioso Central (SNC) 2 casos (15%), y locorregional en un caso (7.7%), sin observarse recaída a nivel Hepático de forma única (Figura 3).

## Gráfica 3. PORCENTAJE DE METASTASIS

■ Local ■ Pulmón ■ Hígado ■ Óseo ■ SNC ■ Múltiples



\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

En relación con el sitio de recaída y el tiempo de metástasis, se demostró que el 15.3% se presentó en un rango de 12-24 meses a nivel óseo y a su vez en múltiples sitios a los 36-48 meses correspondió el mismo porcentaje (Tabla 6.)

<b>Tabla 6. Relación sitio de recaída y tiempo de metástasis</b>		
Sitio de recaída	Tiempo de recaída	No. Pacientes (%)
Total		13
Local	Total	1 (7.7%)
	12-24 meses	1 (7.7%)
Óseo	Total	4 (30.7%)
	12-24 meses	2 (15.3%)
	36-48 meses	1 (7.7%)
	>60 meses	1 (7.7%)
Pulmón	Total	3 (23%)
	12-24 meses	1 (7.7%)
	36-48 meses	1 (7.7%)
	>60 meses	1 (7.7%)
Hígado	Total	0 (0%)
SNC	Total	2 (15.3%)
	12-24 meses	1 (7.7%)
	36-48 meses	1 (7.7%)
	>60 meses	0 (0%)
Múltiples	Total	3 (23%)
	12-24 meses	1 (7.7%)
	36-48 meses	2 (15.3%)
	>60 meses	0 (0%)

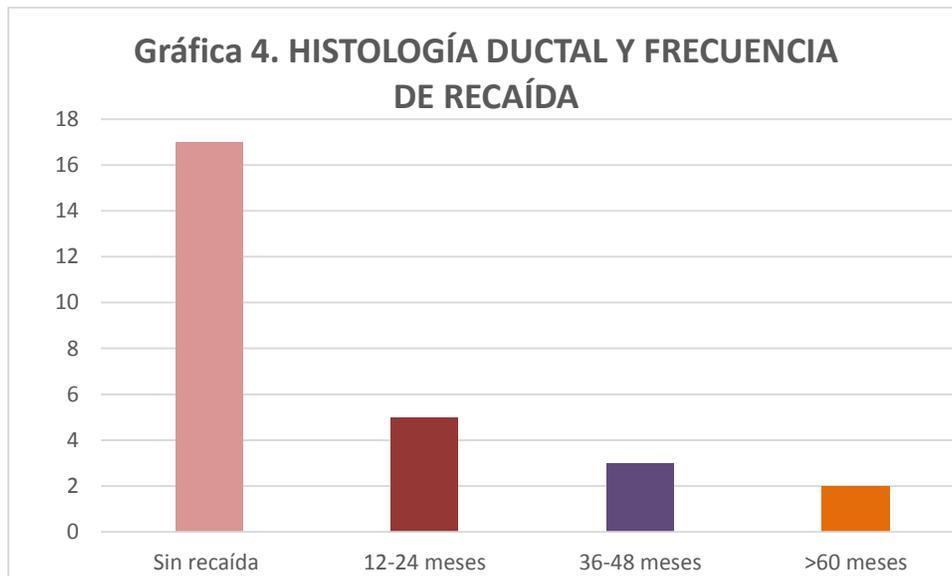
Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

En cuanto a la histología, se observó el reporte de histología Ductal en 27 casos (75%), y 4 casos (11%) de histología Lobulillar de los 36 pacientes, otro tipo de histología encontrada fue en solo 5.5% como mucinoso y poco diferenciado, y con una histología mixta en un 8% (Tabla 7).

<b>Tabla 7. Histología y tiempo de recaída total de pacientes</b>		
<b>Histología</b>	<b>Tiempo de recaída</b>	<b>No. pacientes (%) por histología</b>
<b>Total</b>		
<b>Ductal</b>	Total	27 /27
	Sin recaída	17 (63%)
	12-24 meses	5 (18.5%)
	36-48 meses	3 (11%)
	>60 meses	2 (7.4%)
<b>Lobulillar</b>	Total	4 /4
	Sin recaída	1 (25%)
	12-24 meses	1 (25%)
	36-48 meses	2 (50%)
	>60 meses	0 (0%)
<b>Otros</b>	Total	2 /2
	Sin recaída	2 (100%)
	12-24 meses	0 (0%)
	36-48 meses	0 (0%)
	>60 meses	0 (0%)
<b>Mixtos</b>	Total	3 /3
	Sin recaída	3 (100%)
	12-24 meses	0 (0%)
	36-48 meses	0 (0%)
	>60 meses	0 (0%)

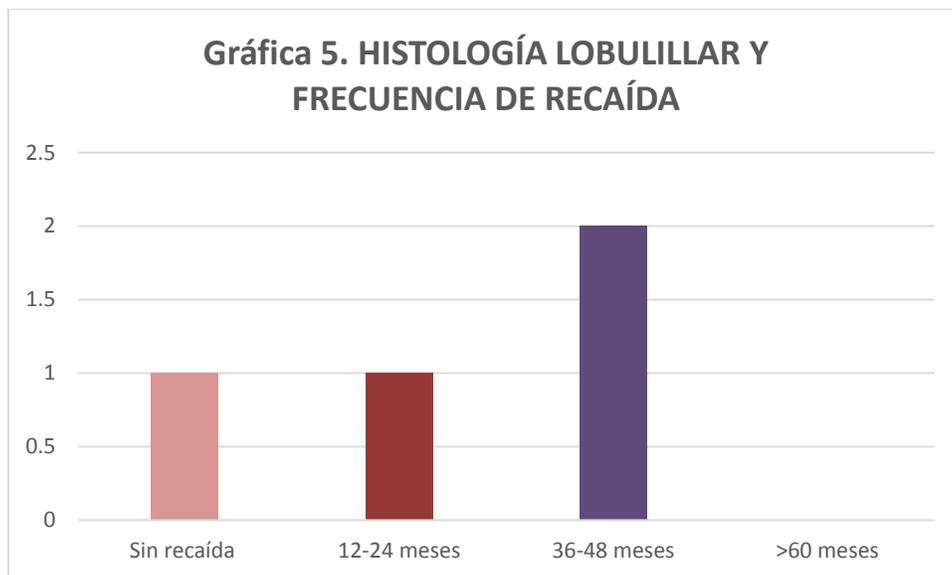
\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

De los 27 pacientes que presentaron la histología Ductal, 17 pacientes (63%) no han presentado recaída a comparación de un 37% con recaída; de estos el mayor porcentaje, 18.5% recayó en un periodo de 12-24 meses, seguido de un 11% de 36-48 meses, y un 7.4% en más de 60 meses (Gráfica 4).



\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

En cuanto a los 4 pacientes que presentaron histología Lobulillar, solo un paciente (25%) no han presentado recaída, en comparación de un 75% de recaída en los 12-24 meses (25%), y de 36-48 meses en el 50% (Gráfica 5).



\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

En cuanto a la histología , mucinosos y poco diferenciado, se obtuvo un 5.5%, solo 2 casos del total de pacientes, el 100% no ha presentado recaída, la histología mixta, con 3 pacientes (8%), el 100% tampoco ha mostrado recaída en el periodo de seguimiento a 5 años (Tabla 7).

Según el estado de los receptores, se reportó con mayor frecuencia en un 47% (17 casos) el estado de Receptores de Progesterona y Estrógenos negativos, seguido de Receptores de Progesterona y Estrógenos positivos en un 25% (9 casos), Receptores de Progesterona negativos y Estrógenos positivos en un 22% y, Receptores de Progesterona positivos y Estrógenos negativos en 5.5%. De estos, se observó una mayor recaída en el estado de los Receptores de Progesterona y Estrógenos negativo con 7 casos (41%), y sin evidencia de recaída en el Estado de Receptores de Progesterona positivos y Estrógenos negativos (Tabla 8).

<b>Tabla 8. Recaída según el Estado de los Receptores</b>		
<b>Estado de los receptores N(36)</b>	<b>Frecuencia de presentación (%)</b>	<b>No. Pacientes con recaída sobre el estado de receptores (%)</b>
RP(+) RE(+)	9 (25%)	3/ 9 (33%)
RP(+) RE(-)	2 (5.5)	0/ 2 (0%)
RP(-) RE(+)	8 (22%)	3/ 8 (37.5%)
RP(-) RE(-)	17 (47%)	7/ 17 (41%)

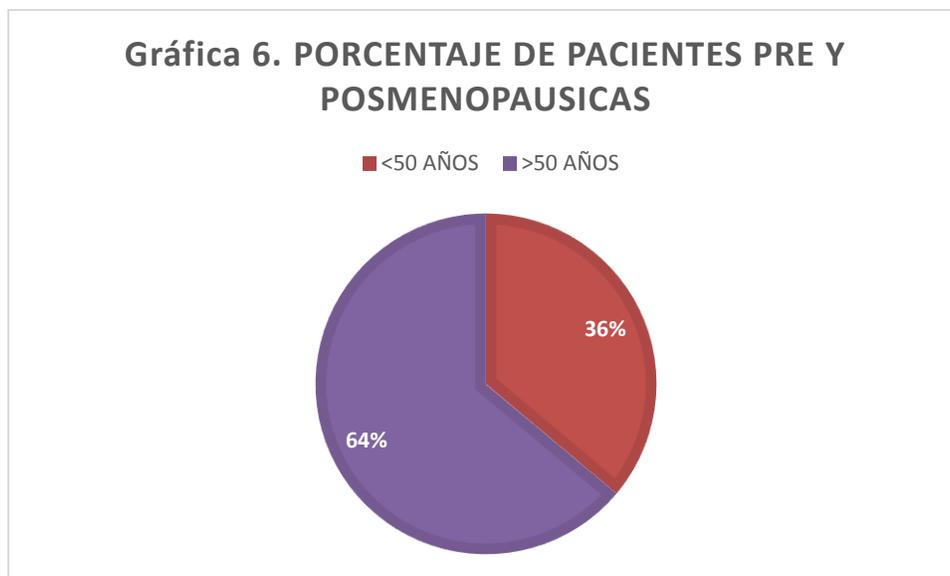
\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

La etapa clínica de mayor porcentaje correspondió a la IIIA, con un 41.6%, con un porcentaje de recaída en dicha etapa del 13% a nivel pulmonar, y en la etapa IIB con recaída a nivel óseo en un 23% (Tabla 9).

<b>Tabla 9. RIESGO DE RECAÍDA POR ESTADIO CLÍNICO</b>		
<b>Estadio clínico</b>	<b>Sitio de metástasis</b>	<b>No. pacientes y % por EC</b>
<b>IIB</b> (13 pacientes)	Local	0
	Pulmón	0
	Hígado	0
	Óseo	3 (23%)
	SNC	0
	Múltiples	1 (8%)
	Sin recaída	9 (69.2%)
<b>IIIA</b> (15 pacientes)	Local	0
	Pulmón	2 (13%)
	Hígado	0
	Óseo	1 (6.6%)
	SNC	1 (6.6%)
	Múltiples	1 (6.6%)
	Sin recaída	10 (67%)
<b>IIIB</b> (7 pacientes)	Local	1 (14%)
	Pulmón	1 (14%)
	Hígado	0
	Óseo	0
	SNC	1 (14%)
	Múltiples	1 (14%)
	Sin recaída	3 (43%)
<b>IIIC</b> (1 paciente)	Local	0
	Pulmón	0
	Hígado	0
	Óseo	0
	SNC	0
	Múltiples	0
	Sin recaída	1 (100%)

\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

De acuerdo al estado menopáusico, se observó un mayor porcentaje de Her2/neu positivo en mujeres post menopáusicas, 64%, y con un 39% de recaídas en este rango de edad; mientras que solo se reportó un 11% de mujeres pre-menopáusicas, con un frecuencia de recaída del 31%. (Gráfica 6) (Tabla 11).



\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

Tabla 11. EDAD Y RIESGO DE RECAÍDA		
Edad N (36)	No. pacientes con recaída %	No. pacientes sin recaída %
<b>&lt;50 años</b> (13 pacientes)	4 (11%)	9 (25%)
<b>&gt;50 años</b> (23 pacientes)	9 (25%)	14 (38.9%)

\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

Se observó un 13.8% de defunciones en las 36 pacientes con Her2/neu positivos, y de estas solo 3 pacientes presentaron recaída a nivel visceral, a nivel locorreional, y visceral a múltiples sitios.

<b>Tabla 12. DEFUNCIONES N (36)</b>		
<b>No. y % de defunciones</b>	<b>No. y % defunciones y recaída</b>	<b>Vivos</b>
5 (13.8%)	3 (8.3%)	31 (86.1%)

\*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

En este estudio no se alcanzó el objetivo de poder establecer si el tratamiento con antraciclinas, taxanos y trastuzumab tiene correlación con la disminución del riesgo de recaída, puesto que todas las pacientes incluidas recibieron el mismo esquema de tratamiento, sin poder realizar una comparación de diferentes esquemas.

## IX. DISCUSIÓN

Gracias a los resultados obtenidos en este estudio, se observó que la frecuencia de Her2/neu en pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado fue del 19.7%, el cual concuerda con la prevalencia reportada en la literatura con un promedio de 22.2% (6), así como en estudios nacionales de un 16.7% (8).

En cuanto a Her2/neu, Slamon et al descubrieron la amplificación de Her2/neu y metástasis a ganglios, teniendo un mayor índice de recurrencia y una disminución en la supervivencia. Por lo tanto, Her2/neu positivo y receptores de estrógeno negativos se han correlacionado con un intervalo libre de enfermedad corto y una sobrevida media peor. Comparándolo con nuestro estudio el estado de receptores Estrógenos y Progesterona negativos se presentó con mayor frecuencia, representando un riesgo de recaída, con una frecuencia de hasta un 41%, superior a los reportados con los otros subtipos de estado de receptores. (16) Por lo tanto el estado de los receptores incrementan la posibilidad de respuesta a terapia hormonal, por lo que el periodo libre de enfermedad y la sobrevida son mayores (17).

En este trabajo el riesgo de recidiva sistémica y local a lo largo del tiempo, mostró una tendencia en un pico de alrededor 2 años, siendo la actividad ósea con un 30.7%, esto relacionado con el estado de los receptores, Her2/neu positivo, el estado menopáusico, en nuestra casuística, las recidivas viscerales han tenido un tiempo medio de supervivencia inferior al de las metástasis óseas, ya que las defunción fueron mayores, 3 defunciones con recaída a nivel visceral (8.3), sin defunciones reportadas con recaída ósea. Por lo tanto en nuestra revisión el diagnóstico temprano de la recidiva, no se asocia con una mejora de la supervivencia.

Estos resultados corroboran la evidencia de que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, y que los tumores Her2/neu positivo, son una entidad distinta.

Se determinó que la histología ductal representó la mayor prevalencia con un 75%, y de estos sin evidencia de recaída hasta en un 63% de los casos a un seguimiento de 60 meses; mientras que el subtipo Lobulillar, con una frecuencia del 11%, presentó un riesgo incrementado de recaída hasta en un 75% dentro de los primeros 48 meses del diagnóstico.

La asociación con el estado menopáusico, concordó con el reportado en la literatura, considerando que el cáncer de mama hereditario se presenta en su mayoría en mujeres premenopáusicas, estas tienen menor incidencia de Her2/neu positivo; en este estudio se observó la mayor frecuencia en mujer postmenopáusicas en el 64%, a comparación del 36% en mujeres premenopáusicas. De la misma forma, se presentó mayor frecuencia de recaída en las mujeres postmenopáusicas de hasta un 25%, versus el 11% en premenopáusicas.

## **X. CONCLUSIONES**

Con este estudio, se establece que el diagnóstico temprano de la recidiva no se asocia a una mejoría en la sobrevida.

Se conoció el patrón de recidiva de los diferentes grupos de riesgo y su evolución

De este estudio, se puede derivar el establecer el impacto de la sobrevida global en las etapas localmente avanzadas con recaída y terapias anti her2/neu.

## XI. ANEXOS

<b>Anexo 1. VARIABLES A MEDIR</b>	
Edad	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &lt;50 años (pre menopáusicas)</li> <li>2. &gt;50 años (postmenopáusicas)</li> </ol>
Estadio clínico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. IIB</li> <li>2. IIIA</li> <li>3. IIIB</li> <li>4. IIIC</li> </ol>
Tiempos del diagnóstico de metástasis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1-2 años</li> <li>2. 3-4 años</li> <li>3. &gt; 5 años</li> </ol>
Estadio de receptores	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. RP (+) y RE (+)</li> <li>2. RP(-) y RE(+)</li> <li>3. RP (+) y RE (-)</li> <li>4. RP (-) y RE (-)</li> </ol>
Diagnóstico histológico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ductal</li> <li>2. Lobulillar</li> <li>3. Mixto</li> </ol>
Sitio de metástasis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sin recaída</li> <li>2. Local</li> <li>3. Óseo</li> <li>4. Pulmón</li> <li>5. Hígado</li> <li>6. SNC</li> <li>7. Múltiples</li> </ol>
Tratamiento previo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antraciclinas + Trastuzumab+ Taxanos</li> <li>2. Antraciclina</li> <li>3. Taxano</li> </ol>
Tipo de tratamiento	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neoadyuvante</li> <li>2. Adyuvante</li> </ol>
Diagnóstico HER-2	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inmunohistoquímica</li> <li>2. FISH (HER 2 neu 2+)</li> </ol>

## XII. REFERENCIAS

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. Cárdenas-Sanchez J, Erazo-Valle A, Maafs E, Pointevin A. Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Cuarta Revisión. Colima, México. Enero 2011. GAMO Vol. 10 Supl. 5. 2011
3. ARCE C, Bargalló E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F, Pérez V, Villareal P. Oncoguía: Cáncer de Mama. Arce et al, Cancerología 6 (2011): 77-86.
4. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol 2009;19:1319-1329
5. TANDON AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu Oncogene Protein and Prognosis in Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 7, No 8 (August), 1989:pp 1120-1128.
6. ROSS Jeffrey S., Slodkowska E., Symmans W.F, Puztai L., Ravdin M., Hortobagyi N. The Oncologist. 2009;14(4):320-368.
7. Téllez Herrera E, Negrete Esperón KA, Téllez Bernal E, González Blanco MJ, Fernández Tamayo N, Ugarte Roa J, Reyes Cardoso JM. Frecuencia del receptor HER 2 NEU en cáncer de mama en el ISSSTEP. Gamo Vol. 6 Núm. 4, Jul-Ago 2007
8. MAMANI-Cancino AD, Veloz-Martínez MG, Casasola-Busteros I, Moctezuma-Meza C, García-Cebada JM. Frecuencia de sobreexpresión del factor Her-2/neu en pacientes con cáncer de mama. Ginecol Obstet Mex 2014;82:369-376
9. SESHADRI R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical Significance of HER-2/neu Oncogene Amplification in Primary Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 11, No 10 (October), 1993:pp 1936-1942.
10. CRABTREE B, Neme Y, Rivera S, Olivares G. Receptores hormonales, HER-2/neu y p53 en pacientes con cáncer de mama. Gamo Vol. 4 Núm. 2, Mar-Abr 2005. Pag. 29-33.
11. STEMMLER HC, HEINEMANN V. Central Nervous System Metastases in HER-2–Overexpressing Metastatic Breast Cancer: A Treatment Challenge. The Oncologist 2008;13:739–750

12. Abdulkarim B, Gabos Z, Sinha R et al. Prognostic significance of HER-2/neu over-expression on the incidence of brain metastases in newly diagnosed breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24(suppl 18).
13. EROGLU Z, Tagawa T, Somlo G, Human Epidermal Growth Factor Receptor Family-Targete. TheOncologist 2014;19:135–150
14. VOGEL CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:719-726.
15. RAKHA EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. 2008 Histopathology 2008, 52, 67–81. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02894.x
16. SLAMON D, Clark GM, Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the Her2/neu oncogen. Science 1987; 235; 177-182.
17. Pinto, AES, C-erB-2, oncoprotein, overexpression identifies a subgroup of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer patients with poor prognosis. Ann. Oncolj. 2001. April 12(4) 525-533.