



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

**DETECCIÓN DE AMPLIFICACIÓN GÉNICA Y SOBRE-
EXPRESIÓN**

PROTEICA DE HER2 EN CÁNCER CERVICOUTERINO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. RAÚL RIVERA MÁRQUEZ

DRA. LUCELY DEL CARMEN CETINA PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO.

DICIEMBRE DE 2017



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**DETECCIÓN DE AMPLIFICACIÓN GÉNICA Y SOBRE-EXPRESIÓN
PROTEICA DE HER2 EN CÁNCER CERVICOUTERINO LOCALMENTE
AVANZADO**

Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez

Presidente de Tesis

Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia

Subdirectora de Educación Médica

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Raúl Rivera Márquez

Médico Residente de Tercer Grado Oncología Médica

Autor

Instituto Nacional de Cancerología

Índice

Introducción	3
I. Marco Teórico	5
II. Material y Métodos	10
2.1 Planteamiento del Problema.	10
2.2 Objetivos.	10
2.2.1 Objetivo General.	10
2.2.2. Objetivos Específicos.	10
2.3. Justificación	10
2.4. Limitaciones	11
2.5. Hipótesis	11
2.6. Variables	11
2.6.1. Definición y Categorización de Variables	11
2.7. Diseño de Investigación	13
2.8. Población y muestra	13
2.9. Criterios de Inclusión	13
2.10. Criterios de Exclusión	13
2.11. Metodología	14
2.11.1. Inmunohistoquímica con HERCEP-TEST	14
2.11.2. Amplificación génica	14
2.12. Recolección de datos	14
2.13. Análisis de datos	15
III. Resultados	16
IV. Discusión	21
V. Conclusiones	22
IV. Aspectos administrativos y Cronograma de actividades	23
V. Referencias	24

Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCu) en México es el segundo tumor maligno más frecuente entre mujeres adultas, donde se estima que fallecen alrededor de 4000 pacientes al año; correspondiendo a un problema de salud pública en las regiones geográficas más desfavorecidas, considerándose una enfermedad de la pobreza, pues afecta a las mujeres con más desventajas socioeconómicas y culturales.^{1, 2}

Las diversas terapias para la enfermedad temprana y localmente avanzada de CaCu, como cirugía, quimiorradioterapia y braquiterapia, han mejorado la supervivencia libre de recurrencia y global de las pacientes. En cuanto a la presentación avanzada (metastásica, recurrente o persistente), el estándar de tratamiento corresponde al duplete de quimioterapia basada en platino, pudiéndose agregar antiangiogénico, lo cual mejora los objetivos oncológicos en ciertos subgrupo de estudio.³⁻⁵

En el escenario de enfermedad avanzada de CaCu, se han buscado múltiples blancos moleculares a los cuales dirigir las terapias; pero al momento no existe un marcador adecuado que dicte el régimen de manejo a utilizar.⁶

La sobreexpresión de la proteína Her2/neu y la amplificación de su gen *erbB2* se encuentra en carcinoma de mama en un 15 a 20% y gástrico en un 10 al 15%, demostrando un valor pronóstico y predictivo, ya que predice la respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas con actividad antiHer2neu.^{7, 8}

En CaCu la sobreexpresión y amplificación de Her2neu se ha reportado en rangos variables de 0 al 59%, siendo necesario el estudio en población mexicana, debido a las características particulares de la misma; lo cual conllevaría a conocer el grupo de pacientes al que se puede dirigir terapias blanco, con el objetivo de mejorar la supervivencia.^{9, 10}

En el presente trabajo se realiza un análisis por medio de inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación fluorescente in situ (FISH) de la expresión

y amplificación de Her2/neu en tejido tumoral de pacientes con CaCu localmente avanzado que recibieron manejo estándar con quimiorradioterapia definitiva, para correlacionarlo con la respuesta al tratamiento y su pronóstico en cuanto a supervivencia libre de recurrencia/progresión y global.

I. Marco Teórico

El CaCu corresponde a la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial, en la segunda a nivel nacional, siendo el 85% de éstas en países en vías de desarrollo. A nivel mundial se presentan 527,624 casos nuevos al año, de éstos 13,960 corresponde a México, para el 2012.^{1, 2}

En México se ha reportado una disminución en la tasa de mortalidad por CaCu, pasando de 19.2 a 14.6 por 100,000 habitantes del año 2000 al 2006, debido al aumento en la cobertura de citología cervical; aunque las pacientes que viven en áreas rurales presentan una mortalidad 3 veces mayor a las de áreas urbanas. Otros aspectos asociados a esta mejoría son la creación de centros de coloscopia y oncológicos, nueva infraestructura, equipamiento y formación de recursos humanos; además del aumento de conciencia de las mujeres sobre la prevención.¹¹

Dentro factores de riesgo asociados a CaCu, la infección por virus del papiloma humano (VPH) se asocia a éste en hasta el 99% de los casos; es un virus pequeño perteneciente a la familia *Papovaviridae* con cápside de 72 capsómeros, con DNA circular de doble cadena de 8000 pares de bases en tres regiones, siendo en la segunda donde se encuentran las proteínas E6 y E7, las cuales modulan la transcripción y se relacionan con su efecto cancerígeno. Los dos subtipos vitales más relacionados con CaCu son el 16 y 18.¹²

La infección por VPH *per se* no es condicionante de CaCu, ya que tiene un período de latencia de 10 años en promedio para su desarrollo, y se ve afectada su persistencia por otros factores como paridad, anticonceptivos orales, tabaquismo, otras enfermedades de transmisión sexual, desnutrición, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), nivel socioeconómico bajo, entre otros.¹³

Histológicamente, las dos presentaciones más habituales del CaCu son el carcinoma epidermoide (corresponde al 80% de los casos), siendo el más

relacionado a infección persistente por VPH, principalmente serotipo 16; y el adenocarcinoma (corresponde al 10 a 15% de los casos), tenido una menor relación con la infección de VPH, principalmente serotipo 18; relacionándose este último con un peor pronóstico al tener menor respuesta al tratamiento convencional con quimiorradioterapia. Otras histología menos comunes son las variantes de carcinoma basaloide, verrucoso, papilar, condilomatoso, sarcomatoide; y de adenocarcinoma villoglandular, intestinal, con células en anillo de sello, endometroide, células claras, seroso; y los carcinoma neuroendócrinos que corresponde a una entidad diferente con abordaje y tratamiento distinto.¹³⁻¹⁵

Se han relacionado múltiples blancos moleculares con el desarrollo, progresión y pronóstico del CaCu, los cuales se encuentran en estudio por el potencial para predecir la respuesta a nuevos tratamientos. Una familia de genes que está involucrada en el desarrollo del cáncer es la familia RAS (K-ras, H-ras y N-ras). Ras codifica para una proteína (p21) que se localiza en la parte interna de la membrana y que actúa como un factor intercambiador de GTPasa. Las mutaciones en miembros de la familia Ras son muy frecuentes y provocan aumento en la capacidad de invasión y metástasis, así como disminución de la apoptosis. En cáncer cervical se han encontrado mutaciones en K-ras y H-ras del 10 al 15%.¹⁶

Otro gen supresor de tumores es el inhibidor de la apoptosis bcl-2 que se encuentra sobre expresado en linfomas y tumores epiteliales⁴⁵. Debido a la función de inhibir apoptosis del producto bcl-2, la sobreexpresión de bcl-2 conlleva la supervivencia celular y ha sido asociada con un fenotipo menos maligno. Dos estudios revelaron sobreexpresión de bcl-2 en cáncer cervical en 61-63% y, en ambos casos, estuvo relacionado a una mayor supervivencia celular.¹⁷⁻¹⁹

La angiogénesis es un proceso en el desarrollo de la masa tumoral debido a la expansión del tumor, la expresión del EGFR conlleva a la síntesis del factor de crecimiento endotelial (VEGF) que inicia con el proceso angiogénico y promoción tumoral, supervivencia y metástasis.²⁰

Una alta tasa vascular en tumores de pacientes ha sido asociada con pobre supervivencia en las cuales la densidad microvascular intratumoral actuó como

factor pronóstico. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es un fuerte estimulante para la formación de capilares sanguíneos y también ha sido asociado al desarrollo de CaCu debido a que sus ligandos se encuentran frecuentemente expresados en líneas celulares derivadas de cáncer cervical.²¹

La sobreexpresión o amplificación de diversos receptores de factores de crecimiento han sido implicados en el desarrollo del cáncer. De manera particular, el receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR) y Her2/neu han sido estudiados en cáncer cervical. El factor de crecimiento epidérmico es un miembro de la familia de receptores ErbB, una subfamilia relacionada con los receptores tirosina cinasa: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) y Her 4 (ErbB-4). El EGFR se encuentra en la superficie celular y se activa mediante la unión de sus ligandos, incluidos el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF α) que inducen una cascada de transducción de varias señales, principalmente la MAPK, AKT y las vías de JNK, que conducen a la síntesis de DNA y a la proliferación celular.^{22, 23}

Estas proteínas modulan diversos procesos celulares como la migración celular, la adhesión y proliferación. La sobreexpresión de EGFR usualmente está relacionada con la amplificación de su gen, y confiere una ventaja de crecimiento a las células. Este receptor se encuentra sobre expresado en una gran proporción de carcinomas de cérvix, pero también en tejido normal y lesiones precursoras. Aunque la expresión del EGFR, en tejido normal, se encuentra confinada a los estratos basales y parabasales del epitelio, en lesiones pre-malignas e invasoras, la expresión es más difusa. La sobreexpresión de EGFR correlaciona con un pobre pronóstico y metástasis.²⁴⁻²⁶

HER2 es uno de los oncogenes que han tenido mayor relevancia en el campo de la oncología particularmente en el cáncer de mama en donde se ha explotado su valor terapéutico mediante la creación de drogas dirigidas contra este receptor, tanto anticuerpos monoclonales como moléculas inhibitoras de la actividad tirosina quinasa del receptor.^{27, 28}

Actualmente se han aprobado tres anticuerpos monoclonales y una molécula pequeña (Inhibidor de tirosina kinasa) en cáncer de mama, y un

anticuerpo (trastuzumab) en cáncer gástrico más recientemente por lo que la potencial aplicación de terapias anti-HER2 es otras neoplasias reviste especial relevancia. El oncogén HER2 se expresa en una amplia gama de tejidos normales, se hiper-expresa en una variedad de tipos tumorales, con o sin amplificación del gen, y es un objetivo establecido para la terapéutica anti-tumoral. La expresión normal de HER2 parece estar regulada principalmente por mecanismos transcripcionales.²⁹

La expresión de HER2 se ha detectado en tejidos derivados de las tres capas germinales, en humanos. En muestras humanas, se observa una amplia expresión del su RNAm en tejidos fetales. En los embriones tempranos, la expresión del transcrito se observa en la placenta, el epitelio del tracto genitourinario (pelvis renal, uréter, las trompas de Falopio, endometrio y endocérvix), el tracto GI (cavidad oral, esófago, estómago, intestino y páncreas), del tracto pulmonar (tráquea y bronquios) y médula suprarrenal mientras que no se detecta en hígado, tejidos nerviosos incluyendo el cerebro, músculo estriado y liso, fibroblastos o endotelio.³⁰⁻³⁴

La expresión de HER2 se ha documentado en una serie de tipos de tumores, en algunos casos acompañados por amplificación de genes. Aunque la amplificación de genes proporciona evidencia convincente de importancia biológica, la hiperexpresión de HER2 sin amplificación del gen también se ha asociado con el pronóstico en varios tipos de tumores, potencialmente relacionadas con la regulación transcripcional alterada o de otros mecanismos.³⁵

Además del cáncer de mama, el HER2 se hiper-expresa en tumores ginecológicos incluyendo un 10-20% de los tumores epiteliales de ovario-serosos, mucinosos y de células claras. Lo que ha llevado a estudios clínicos con trastuzumab en cáncer de ovario.³⁶⁻³⁹

La expresión en los carcinomas endometriales oscila entre el 13% y el 50% y aproximadamente en la mitad de esos casos hay amplificación génica. Sin embargo, no hay concordancia completa entre la sobre-expresión y amplificación de genes en el adenocarcinoma de endometrio. La hiper-expresión se asocia generalmente con un peor pronóstico.⁴⁰⁻⁴²

Se ha reportado que el carcinoma de cuello uterino expresa HER2 desde 0% hasta en el 59% de los casos, sin embargo, la amplia variabilidad en los resultados puede ser debido a la metodología utilizada (imunohistoquímica [IHQ], no Hercep Test 59%, IHQ no Hercep Test, 0.6%; FISH 14% amplificación Southern blot, 43% IHQ, no Hercep-test, 13% IHQ, no Hercep Test 0% Hercep Test; 0% Hercep Test and 0% FISH, and 0.3% por Herce Test. La mayoría, pero no todos los estudios, han encontrado que la expresión de HER2 se asocia con un mal pronóstico y un mayor riesgo de recurrencia después de la radioterapia. Solamente existe un estudio en el cual se estudiaron 23 pacientes por FISH (The HER-2/neu FISH probe encontrando sólo el 8.7% (2 casos con amplificación).⁴³⁻⁵¹

Por lo anterior, es posible concluir que los estudios para la determinación de sobreexpresión o amplificación de Her2 en CaCu, tienen varias características a mejorar, como que utilizan múltiples técnicas, algunas no aprobadas; no se especifica un grupo poblacional homogéneo; además de que los reportes en pacientes mexicanas son escasos. De aquí la importancia para la realización de este trabajo.

II. Material y Métodos

2.1 Planteamiento del Problema.

La frecuencia de la sobreexpresión o amplificación de Her2/neu en CaCu se ha descrito de forma variable en reportes aislados con pocos pacientes y metodología diversa, por lo que es necesario describirla en población mexicana y analizar el impacto como factor pronóstico y predictivo para estas mujeres; ya que se sabe que conlleva un pronóstico desfavorable, como se ha descrito en otras neoplasias como carcinoma de mama y estómago; aunque en diferencia a éstas, no existe un cambio en el manejo para la utilización de terapias blanco antiHer2.⁶⁻⁸

2.2 Objetivos.

2.2.1 Objetivo General.

Definir la frecuencia de sobreexpresión y amplificación de Her2/neu en muestras de tejido tumoral de pacientes con CaCu localmente avanzado previo al inicio de tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

2.2.2. Objetivos Específicos.

- Definir las características de las pacientes con CaCu y sobreexpresión/amplificación de Her2/neu.
- Correlacionar la sobreexpresión y amplificación de Her2/neu con la supervivencia global de las pacientes con CaCu.
- Correlacionar la sobreexpresión y amplificación de Her2/neu con la supervivencia libre de progresión/recurrencia de las pacientes con CaCu.
- Correlacionar la sobreexpresión y amplificación de Her2/neu con la respuesta al tratamiento estándar para enfermedad localmente avanzada de las pacientes con CaCu.

2.3. Justificación

El advenimiento de terapias blanco en diversas neoplasias, ha cambiado de forma importante el tratamiento y los resultados oncológicos en ellas; la mayoría guiándose a partir de en análisis molecular para expresión de biomarcadores que predigan adecuadamente la respuesta las mismas.

Además, la expresión de Her2neu se ha estudiado como un factor pronóstico y predictivo en diferentes tipos de tumores, mostrando su análisis en CaCu resultados variables de frecuencia y con relación, en su mayoría, con mal pronóstico.

La población mexicana es portadora de características sociodemográficas y genéticas particulares, lo cual requiere de la definición de la frecuencia de expresión de Her2/neu en las pacientes con CaCu, para correlacionarlo con la respuesta al tratamiento y la supervivencia, sentado las bases para posteriores protocolos sobre la respuesta a la terapia antiHer2/neu.

2.4. Limitaciones

- Sólo se incluyeron pacientes con enfermedad localmente avanzada.
- Se realizó en análisis molecular en las muestras tumorales disponibles de casos seriados.
- Los datos clínicos fueron tomados del expediente electrónico de forma retrospectiva.

2.5. Hipótesis

La frecuencia de sobreexpresión/amplificación de Her2neu en muestras de tumor de pacientes con CaCu en población del Instituto Nacional de Cancerología de México corresponde al 10%.

2.6. Variables

2.6.1. Definición y Categorización de Variables:

Expediente: Cuantitativa, continua

Edad (años): cuantitativa continua

Histología (Epidermoide, Adenocarcinoma y otros) Cualitativa nominal politómica.

Fecha de diagnóstico: Cuantitativa discreta.

Estado civil: Cualitativa nominal politómica.

Escolaridad: Cualitativa nominal politómica.

Ocupación: Cualitativa nominal politómica.

Comorbilidades: Cualitativa nominal politómica.

Estado funcional (ECOG): Cualitativa ordinal discreta.

Índice de masa corporal (kg/m²): Cuantitativa continua.

Estado nutricional: Cualitativa ordinal discreta.

Hemoglobina (g/dL): Cuantitativa continua.

Depuración de creatinina: (mL/min): cuantitativa discreta

Tomografía inicial (Si/No): Cualitativa nominal dicotómica.

Tamaño tumoral (mm): Cuantitativa continua.

Etapas Clínicas: (IB2, IIA1, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB, No etapificable) Cualitativa nominal politómica

Fecha de inicio de tratamiento: Cuantitativa discreta.

Uso de platino (Si/No): Cualitativa nominal dicotómica.

Numero de ciclos de Quimioterapia concomitante (# ciclos): Cuantitativa discreta.

Dosis de Radioterapia Aplicada en el tratamiento con Quimiorradioterapia concomitante: (# Gy): Cuantitativa, continua.

Recibe braquiterapia (Si/No): Cualitativa nominal dicotómica.

Tipo de braquiterapia (HDR/LDR): Cualitativa nominal dicotómica.

Sesiones de braquiterapia (#): Cuantitativa discreta.

Fecha de término de braquiterapia: Cuantitativa discreta.

Tipo de respuesta a tratamiento con quimiorradioterapia (Respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad, no evaluada) Cualitativa nominal politómica

Recaída o progresión: Cualitativa nominal dicotómica.

Fecha de recurrencia o progresión: Cuantitativa discreta.

Tipo de recurrencia: Cualitativa nominal politómica

Sitios de recurrencia: Cualitativa nominal politómica

Tratamiento a la recurrencia: Cualitativa nominal politómica
Quimioterapia de primera línea: Cualitativa nominal politómica
Recibe quimioterapia de segunda línea: Cualitativa nominal dicotómica
Quimioterapia de segunda línea: Cualitativa nominal politómica
Estado actual del paciente: Cualitativa nominal politómica
Muerto (Si/No): Cualitativa nominal dicotómica
Fecha de última visita: Cuantitativa discreta.
Fecha de muerte: Cuantitativa discreta.

2.7. Diseño de Investigación

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

2.8. Población y muestra

Población: Pacientes con diagnóstico de CaCu Etapa Clínica IB2 a IVB, con biopsia de tejido disponible, candidatas a quimiorradioterapia definitiva más braquiterapia tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Muestra: Se seleccionaron 100 pacientes con diagnóstico de CaCu Etapa Clínica IB2 a IVB, con biopsia de tejido disponible, candidatas a quimiorradioterapia definitiva más braquiterapia tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología de México, diagnosticadas en 2013, seleccionadas por disponibilidad de tejido de forma consecutiva.

2.9. Criterios de Inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Diagnóstico histológico de carcinoma de cuello uterino invasor con tejido disponible para IHG y FISH.
3. Enfermedad localmente avanzada, Etapa Clínica IB2 a IVA y IVB por retroperitoneo, candidatas a quimiorradioterapia definitiva.
4. Tratamiento recibido en el Instituto Nacional de Cancerología de México.
5. Información clínica disponible en expediente físico y electrónico.

2.10. Criterios de Exclusión:

1. Segundos primarios.
2. Histología de CaCu de tipo neuroendócrino.
3. No contar con tejido suficiente para IHQ y FISH.

2.11. Metodología.

2.11.1. Inmunohistoquímica con HERCEP-TEST

HercepTest™ (Dako). Este Test utiliza un anticuerpo policlonal (AO485), elegido por su alta afinidad por el HER-2 en material procesado rutinariamente. La técnica se realiza en material procesado de forma rutinaria con fijación en formaldehído e inclusión del material en parafina.

El protocolo se desarrolla en dos etapas: un primer paso consiste en la utilización de un anticuerpo primario de conejo frente a la proteína humana HER-2/neu, con un segundo paso en el que utiliza un anticuerpo secundario de cabra anti-conejo y peroxidasa de rábano como enzima trazadora de la reacción. Como cromógeno se utiliza la diaminobenzidina y ENVISION (Dako) como sistema de visualización. La técnica se utilizará siguiendo de manera estricta el protocolo del proveedor.}

2.11.2. Amplificación génica.

La amplificación de HER2 se evaluará usando la sonda "PathVysion HER-2 DNA Probe Kit" (Vysis), que utiliza dos sondas para determinar el número de copias del gen HER2. Una naranja para Her-2 (naranja) y la verde CEP17 que hibrida una secuencia satélite alfa localizada en el centromero del cromosoma 17 (17p11.1-q11.1). La técnica se utilizará siguiendo de manera estricta el protocolo del proveedor.

2.12. Recolección de datos

Las variables fueron registradas en base de datos en software IBM SPSS Statitics V 20, provenientes del expediente electrónico del Instituto Nacional de

Cancerología así como de los expedientes físicos disponibles en el archivo clínico de la institución.

2.13. Análisis de datos

Se determinaron frecuencias para variables nominales y medias, rangos, medianas y desviaciones estándar para las variables cuantitativas.

Se calculó la supervivencia libre de recurrencia y global, ambas en media, para el grupo de paciente con o sin sobreexpresión/amplificación de Her2neu.

El análisis estadístico se realizó con software IBM SPSS Statistics V 20.

III. Resultados

La población estudiada tuvo características acorde a lo reportado en los estudios internacionales, aunque algunos puntos llaman la atención, como la edad media aproximada en 50 años, siendo la estimada mundialmente en 40 años, fenómeno que ya se había observado en población mexicana, esto se muestra en la Tabla 1.

Más del 90% de las histologías correspondió a carcinoma epidermoide, el 77% eran pacientes con excelente estado funcional.

Por lo menos tres cuartas partes de la población estudiada tenía problemas de sobrepeso y obesidad, lo que corresponde a los reportado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición para las mujeres mexicanas.

La mayor parte de las pacientes tenían etapas clínicas II y II con tamaño tumoral mayor a 5 cm, lo que nos indica que el diagnóstico se sigue realizando en forma tardía, lo cual corresponde a un factor pronóstico adverso.

El 97.5% de las pacientes recibió el manejo estándar de quimiorradioterapia a base de Cisplatino, completando la dosis estándar de radioterapia externa; y el 95% completó de 4 a 6 aplicaciones semanales y recibió braquiterapia, que es lo recomendado (Tabla 2).

En cáncer cervicouterino la etapificación se realiza de forma clínica, lo mismo ocurre con la evaluación de respuesta, aunque se apoya en estudios de imagen, citología cervical y biopsia; clasificándose el 85% de las pacientes como buenas respondedoras, candidatas a vigilancia.

En cuanto a la determinación de Her2neu, el 5% tuvo sobreexpresión y el 20% amplificación, al correlacionar estos resultados con la supervivencia global (SG) y libre de recurrencia (SLR), en cuanto a la SLR media fue de 38.6 meses contra 24.8 meses con $p=0.08$ a favor de las pacientes con Her2neu negativo, pero sin significancia estadística.

Tabla 2. Características del Tratamiento n=40

Característica	n (%)
Edad (años)	
Mediana	49.5
p25-p75	42-59.5
ECOG	
0	32 (77.5)
1	9 (22.5)
Histología	
Epidermoide	36 (90)
Adenocarcinoma	2 (5)
Otra	2 (5)
Estado nutricional	
Peso normal	9 (22.5)
Sobrepeso	18 (45)
Obesidad	9 (22.5)
Obesidad mórbida	4 (10)
Tamaño tumoral (mm)	
Mediana	54.5
p25-p75	45-60
Etapa Clínica (FIGO)	
IIA1	1 (2.5)
IIA2	2 (5)
IIB	26 (65)
IIIA	2 (5)
IIIB	5 (12.5)
IVB (retroperitoneo)	4 (10)

En cuanto a la SG media se reportó en 44.4 meses para las paciente con Her2neu negativo y 29.4 meses para las que presentaban Her2neu positivo, con significancia estadística.

Parámetro	n (%)
Tipo de Quimioterapia	
Cisplatino	39 (97.5)
Gemcitabine	1 (2.5)
Ciclos de concomitancia	
2	1 (2.5)
3	1 (2.5)
4	8 (20)
5	11 (27.5)
6	19 (47.5)

Radioterapia Externa	
No completaron (< 45 Gys)	1 (2.5)
Completarón (45 – 50.4)	36 (90)
Completarón + Campos extendidos	3 (7.5)
Braquiterapia	
Si	38 (95%)
No	2 (5%)
Tipo de Braquiterapia	
Alta tasa	36 (94.7)
Baja tasa	2 (5.3)

Tabla 3. Respuesta al Tratamiento n= 40

Tipo de respuesta	n (%)
-------------------	-------

Respondedora	34 (85)
No respondedora	6 (15)

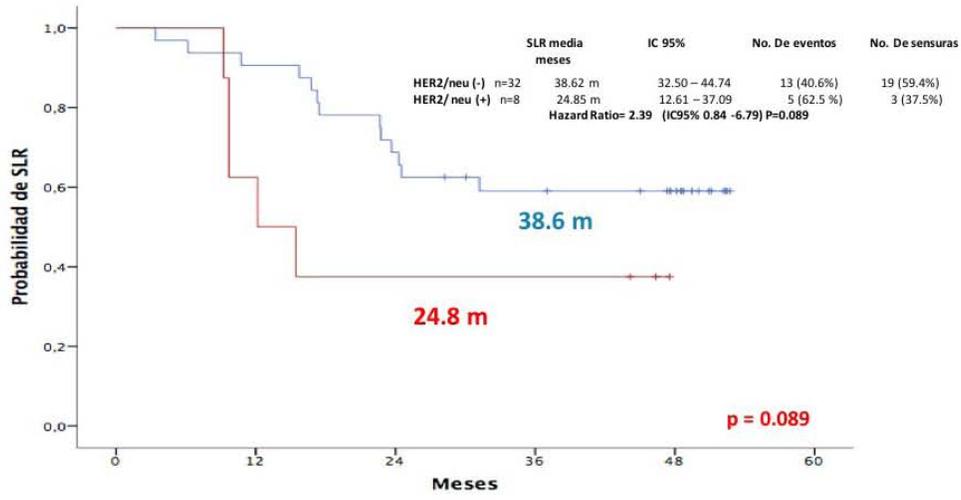
Tabla 4 Amplificación de HER2/neu por FISH
n= 40

SI	8 (20)
NO	32 (80)

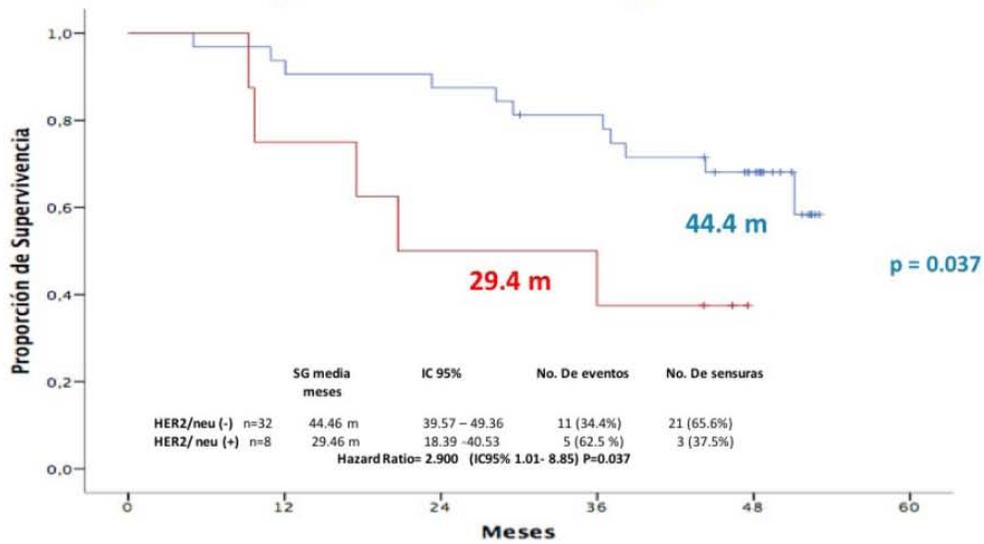
Tabla 5 Sobre-expresión de HER2/neu por
IHQ
n= 40

SI	2 (5)
NO	38 (95)

Supervivencia libre de recurrencia



Supervivencia global



IV. Discusión

La determinación de Her2neu en CaCu observada en otros estudios, como 7.9% IHQ no Hercep Test, 0.6% FISH (Leskinova 2009), muestran variable sobreexpresión y baja amplificación, se tiene un 5% y 20% respectivamente, en la población estudiada.

Se asoció la sobreexpresión/amplificación de Her2neu en CaCu con malos resultados oncológicos (SLR y SG) pero con características poblacionales distintas, (Niibe 2003) como sólo actividad retroperitoneal o (Yamashita 2009) con toma de biopsia posterior al tratamiento con quimiorradioterapia; a diferencia de este trabajo, donde se tomó en cuenta la enfermedad localmente avanzada que recibe manejo estándar; observando impacto negativo en SG pero no en SLR.

En México la muestra más grande de pacientes con CaCu, analizada para Her2/neu, es de 35 (Chavez-Blanco 2004); presente estudio se extenderá a 100 pacientes, por lo que se podrá obtener mayor evidencia.

Por el tamaño muestral no es posible realizar el análisis multivariado para correlacionar las diferentes características de las pacientes con su estado de expresión/amplificación de Her2neu.

Se continuará el proyecto hasta una primera fase de 100 muestras, buscando definir de manera más completa la incidencia de Her2neu positivo y la correlación como factor predictivo y pronóstico en las pacientes con cáncer cervicouterino, además de obtener información sobre el mejor método para determinarlo.

V. Conclusiones

Se determinó una frecuencia del 5% en sobreexpresión y 20% en amplificación de Her2/neu en pacientes con CaCu localmente avanzado.

Se demostró diferencia en la SG para las pacientes con amplificación de Her2/neu (44.4 meses) en comparación con las que no la presentaban (29.4 meses), $p=0.037$. No se demostró relación entre la positividad de Her2/neu y la SLR.

No fue posible en análisis multivariado, por el número de pacientes, determinar la relación de Her2neu con las diferentes características de la población estudiada.

Es necesario continuar con la determinación de Her2neu para aumentar el número de muestra y tener el poder estadístico para relacionar la positividad con las características de las pacientes y correlacionar las dos pruebas entre si (IHQ y FISH).

V. Referencias.

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Cervical cancer. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>. (Fecha de consulta: agosto 04 de 2017).
2. Cetina L y Ochoa-Carrillo FJ. Cáncer cervicouterino, aún el reto por vencer. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014; 13(Supl 4):1-3.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2017. MS 7-13.
4. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et. al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4649-55.
5. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et. al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1654-63.
6. Manzo-Merino J, Jimenez-Lima R y Cruz-Gregorio A. Biología molecular del cáncer cervicouterino. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014; 13(Supl 4):18-24.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et. al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
8. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et. al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
9. Perez-Regadera J, Sanchez-Munoz A, De-la-Cruz J, Ballestin C, Lora D, Garcia- Martin R, et al. Negative prognostic impact of the coexpression of epidermal growth factor receptor and cerbB-2 in locally advanced cervical cancer. *Oncology* 2009;76:133–41.
10. Cetina L, Enriquez-Acevez MI, Gomez-Garcia EM y Martinez-Cedillo J. Cáncer cervicouterino, aún el reto por vencer. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014; 13(Supl 4):1-3.

11. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico 2007-2012. Cáncer Cérvicouterino. 2008. P. 21-4. ISBN: 978-607-460-040-7.
12. Maglennon GA, Doorbar J. The biology of papillomavirus latency. *Open Virol J* 2012;6(Suppl 2:M4):190-7.
13. Park KJ, Soslow RA. Current concepts in cervical pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(5):729-738.
14. Witkiewicz A, Wright T, Ferenczy A, et al. Carcinoma and others tumors of the cervix. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Kurman R, Hedrick Ellenson L and Ronnett BM Eds. 6 edition Springer NY, USA. 2011.
15. McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 2013;62(1):138-160.
16. Dokianakis DN, Sourvinos G, Sakkas S, et al. Detection of HPV and ras gene mutations in cervical smears from female genital lesions. *Oncol Rep* 1998;5:1195-1198.
17. Krajewski S, Tanaka A, Takayama S, et al. Investigation of the subcellular distribution of the bcl-2 oncoprotein: residence in the nuclear envelope, endoplasmic reticulum, and outer mitochondrial membranes. *Cancer Res* 1993;53:4701-4714.
18. Tjalma W, Weyler J, Goovaerts G, et al. Prognostic value of bcl-2 expression in patients with operable carcinoma of the cervix. *J Clin Pathol* 1997;50:33-36.
19. Tjalma W, DeCuyper E, Weyler J, et al. Expression of bcl-2 in invasive and in situ carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:113-117.
20. Cooper RA, Wilks DP, Logue JP, et al. High tumor angiogenesis is associated with poorer survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Clin Cancer Res* 1998;4:2795-2800.
21. Taja-Chayeb L, Chavez-Blanco A, Martínez-Tlahuel J, et al. Expression of platelet derived growth factor family members and the potential role of imatinib mesylate for cervical cancer. *Cancer Cell Int* 2006;6:22.
22. Lakshmi S, Balaraman Nair M, et al. c-erbB-2 oncoprotein and epidermal growth factor receptor in cervical lesions. *Pathobiology* 1997; 65:163-168.
23. Shen L, Shui Y, Wang X, et al. EGFR and HER2 expression in primary cervical cancers and corresponding lymph node metastases: implication for targeted radiotherapy. *BMC Cancer* 2008;8:232.
24. Cho NH, Kim YB, Park TK, et al. P63 and EGFR as prognostic predictors in stage IIB radiation-treated cervical squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;91:343-353.
25. Kersemeakers AM, Fleuren GJ, Kenter GG, et al. Oncogene alterations in carcinomas of the uterine cervix: overexpression of the epidermal growth

- factor receptor is associated with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 1999;5:577-586.
26. Kim GE, Kim YB, Cho NH, et al. Synchronous coexpression of epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 in carcinomas of the uterine cervix: a potential predictor of poor survival. *Clin Cancer Res* 2004;10:1366-1374.
 27. Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer: from early scientific development to foundation of care. *Am J Clin Oncol* 2010;33:186-95.
 28. Dhomen NS, Mariadason J, Tebbutt N, Scott AM. Therapeutic targeting of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *Crit Rev Oncog* 2012;17:31-50.
 29. Suen TC, Hung MC. Multiple cis- and trans-acting elements involved in regulation of the neu gene. *Mol Cell Biol* 1990;10:6306-15.
 30. De Potter CR, Van Daele S, Van de Vijver MJ, Pauwels C, Maertens G, De Boever J, Vandekerckhove D, Roels H. The expression of the neu oncogene product in breast lesions and in normal fetal and adult human tissues. *Histopathology* 1989;15:351-62.
 31. Quirke P, Pickles A, Tuzi NL, Mohamdee O, Gullick WJ. Pattern of expression of c-erbB-2 oncoprotein in human fetuses. *Br J Cancer* 1989;60:64-9.
 32. Gullick WJ, Berger MS, Bennett PL, Rothbard JB, Waterfield MD. Expression of the c-erbB-2 protein in normal and transformed cells. *Int J Cancer* 1987;40:246-54.
 33. Wieduwilt MJ, Moasser MM. The epidermal growth factor receptor family: biology driving targeted therapeutics. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:1566-84.
 34. Britsch S. The neuregulin-I/ErbB signaling system in development and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2007;190:1-65.
 35. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications. *Mol Biol Int* 2014; 2014:852748.
 36. Serrano-Olvera A, Duenas-Gonzalez A, Gallardo-Rincon D, Candelaria M, De la Garza-Salazar J. Prognostic, predictive and therapeutic implications of HER2 in invasive epithelial ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2006;32:180-90.
 37. Farley J, Fuchiujii S, Darcy KM, Tian C, Hoskins WJ, McGuire WP, et al. Associations between ERBB2 amplification and progression-free survival and overall survival in advanced stage, suboptimally-resected epithelial ovarian cancers: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2009;113:341-7.

38. McAlpine JN, Wiegand KC, Vang R, Ronnett BM, Adamiak A, Kobel M, et al. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy. *BMC Cancer* 2009;9:433.
39. Anglesio MS, Kommoss S, Tolcher MC, Clarke B, Galletta L, Porter H, et al. Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas. *J Pathol* 2013; 229:111–20.
40. Buza N, English DP, Santin AD, Hui P. Toward standard HER2 testing of endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and recommendations for clinical practice. *Mod Pathol* 2013;26:1605-12.
41. Morrison C, Zanagnolo V, Ramirez N, Cohn DE, Kelbick N, Copeland L, et al. HER-2 is an independent prognostic factor in endometrial cancer: association with outcome in a large cohort of surgically staged patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2376–85.
42. Grushko TA, Filiaci VL, Mundt AJ, Ridderstrale K, Olopade OI, Fleming GF, et al. An exploratory analysis of HER-2 amplification and overexpression in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:3–9.
43. Chavez-Blanco A, Perez-Sanchez V, Gonzalez-Fierro A, Vela-Chavez T, Candelaria M, Cetina L, et al. HER2 expression in cervical cancer as a potential therapeutic target. *BMC Cancer* 2004;4:59.
44. Perez-Regadera J, Sanchez-Munoz A, De-la-Cruz J, Ballestin C, Lora D, Garcia- Martin R, et al. Negative prognostic impact of the coexpression of epidermal growth factor receptor and cerbB-2 in locally advanced cervical cancer. *Oncology* 2009;76:133–41.
45. Lesnikova I, Lidang M, Hamilton-Dutoit S, Koch J. HER2/neu (c-erbB-2) gene amplification and protein expression are rare in uterine cervical neoplasia: a tissue microarray study of 814 archival specimens. *APMIS* 2009;117:737–45.
46. Mitra AB, Murty VV, Pratap M, Sodhani P, Chaganti RS. ERBB2 (HER2/neu) oncogene is frequently amplified in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Res* 1994;54:637-9.
47. Niibe Y, Nakano T, Ohno T, Suzuki Y, Oka K, Tsujii H. Prognostic significance of c-erbB-2/HER2 expression in advanced uterine cervical carcinoma with para-aortic lymph node metastasis treated with radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:849-55.
48. Niibe Y, Watanabe J, Tsunoda S, Arai M, Arai T, Kawaguchi M, Matsuo K, Jobo T, Ono S, Numata A, Unno N, Hayakawa K. Concomitant expression of HER2 and HIF-1alpha is a predictor of poor prognosis in uterine cervical

carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy: prospective analysis (KGROG0501). *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31:491-6.

49. Mark HF, Feldman D, Das S, Sun CL, Samy M, Lathrop J. HER-2/neu oncogene amplification in cervical cancer studied by fluorescent in situ hybridization. *Genet Test* 1999;3:237-42.
50. Shen L, Shui Y, Wang X, Sheng L, Yang Z, Xue D, Wei Q. EGFR and HER2 expression in primary cervical cancers and corresponding lymph node metastases: implications for targeted radiotherapy. *BMC Cancer* 2008;8:232.
51. Conesa-Zamora P, Torres-Moreno D, Isaac MA, Pérez-Guillermo M. Gene amplification and immunohistochemical expression of ERBB2 and EGFR in cervical carcinogenesis. Correlation with cell-cycle markers and HPV presence. *Exp Mol Pathol* 2013;95:151-5.