



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

---

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL REGIONAL “LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ  
MATEOS” ISSSTE**

**EXPRESIÓN DE HER 2 LOW EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO Y SU  
RELACIÓN CON EL TIPO MORFOLÓGICO.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**Dra. ERENDIRA CERVANTES CABALLERO**

**Director:**

**Dra. JULIETA YASMIN PERALTA SERNA**

**Ciudad de México, 2023**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Dedico este trabajo a mi padre, Luis Cervantes, por apoyarme sin importar la naturaleza de mis actos y decisiones; y a mi gata, Malala, por siempre acompañarme en las largas noches de estudio.**

## ÍNDICE

- I. Índice
- II. Resumen
- III. Abreviaturas
- IV. Introducción
- V. Marco teórico
- VI. Justificación
- VII. Hipótesis
- VIII. Objetivos
  1. General
  2. Específicos
- IX. Material y Métodos
- X. Criterios de selección
- XI. Resultados
- XII. Discusión
- XIII. Conclusiones
- XIV. Perspectivas
- XV. Bibliografía

## II. RESUMEN

El cáncer de mama es la primera causa de mortalidad por cáncer en pacientes femeninas de 20 años o más en nuestro país<sup>8</sup> y se proyecta que siga aumentando su incidencia en las próximas décadas<sup>9</sup>. Independientemente de las medidas de tamizaje adoptadas en nuestro país, es importante realizar una estadificación temprana y adecuada de los tumores de mama para establecer la mejor terapéutica posible; como parte de la clasificación y estadificación de dichos tumores se realiza rutinariamente en hospitales de segundo y tercer nivel, una caracterización molecular tumoral.

Aunque esto incluye la clasificación en cuatro subtipos moleculares: luminal A, luminal B, rico en HER2 y triple negativo. Lo anterior ha mejorado el manejo de las pacientes aunque es vital en la actualidad explorar otras características moleculares, morfológicas, genéticas y clínicas de las pacientes. En el presente estudio se evaluó la expresión de HER2-low y las características morfológicas de las pacientes del Hospital "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE con clasificación previa de tipo molecular triple negativo de los últimos 5 años (2017-2021), con un total de 46 pacientes, de las cuales se encontró que la media de la edad fue 57 años, en la evaluación de la expresión de HER2 se identificaron 18 casos (39.1%) con expresión 1+ o 2+ sin amplificación por FISH, de los cuales 16 (34.7%) fueron clasificados como HER2 ultralow y 2 (4.3%) clasificados como HER2low. El tipo histológico más prevalente fue el carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico en 45 casos estudiados (97.8%), tres con componentes papilar, medular y mucinoso y un caso de tipo histológico metaplásico (2.1%).

Palabras clave: Cáncer de mama, triple negativo, HER2-low, tipo morfológico.

### III. ABREVIATURAS

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica

BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System

CAP: Campos de alto poder

FISH: hibridación in situ con fluorescente

EGFR(HER1): Factor de crecimiento epidérmico

HER2(ErbB2): Receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Ki67: Proteína nuclear asociada con la proliferación celular

NOS: Sin otra especificación

PET-CT: Tomografía computada por emisión de positrones

RA: Receptor de andrógenos

RE: Receptor de estrógenos

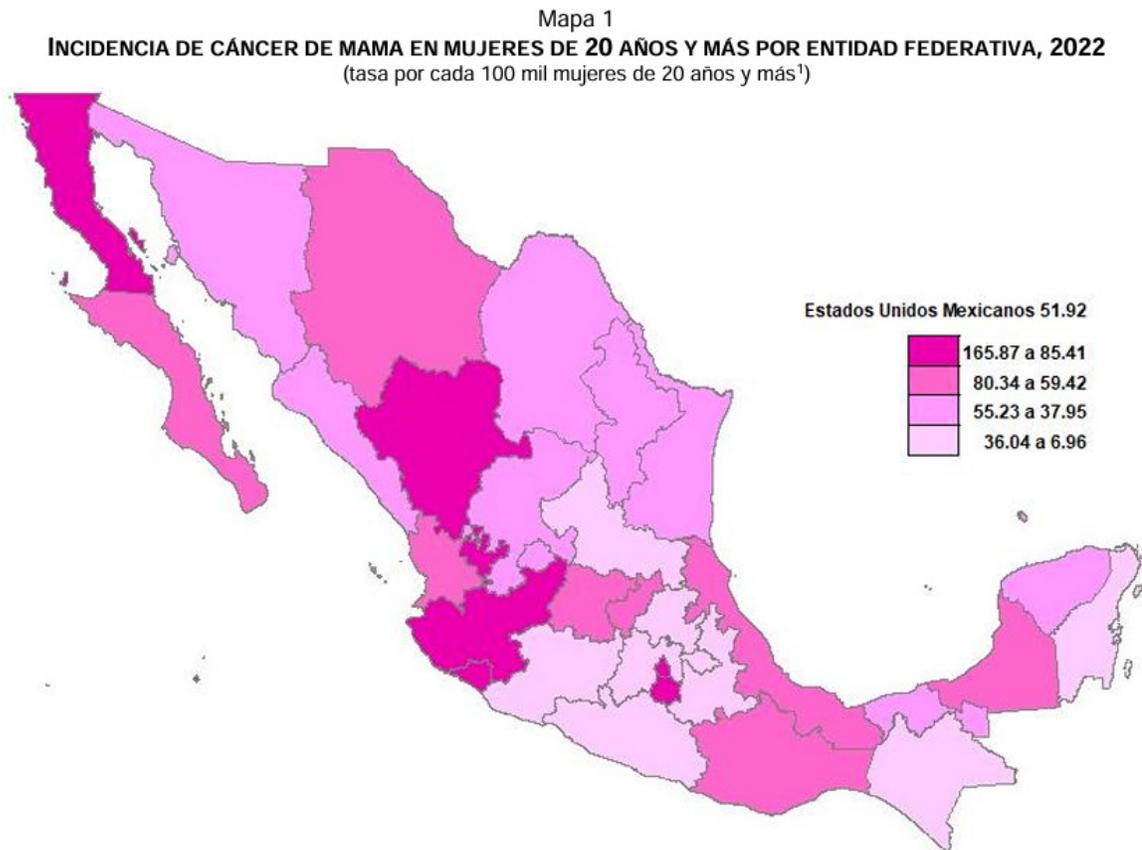
ROM: Riesgo de malignidad

RP: Receptor de progesterona

TILS: Linfocitos infiltrantes tumorales

#### IV. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la primera causa de mortalidad por cáncer en pacientes femeninas de 20 años o más en nuestro país<sup>1</sup> y se proyecta que siga aumentando su incidencia en los próximos años<sup>2</sup>. Los factores de riesgo asociados a la presentación de esta enfermedad se relacionan más con factores ambientales como la exposición a humo de tabaco, hábitos alimenticios y actividad física que afortunadamente son modificables, por lo que debe considerarse un aumento en las medidas preventivas. Aunque también se ha probado su asociación a factores genéticos como la mutación de BRCA<sup>3</sup> que no pueden ser modificados pero sí examinados en pacientes con antecedentes familiares y así mantener una vigilancia estrecha. Ante esta problemática de la que nuestro país no es excepción, es prioritario incidir en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas pacientes. La prevalencia del cáncer de mama en mujeres de 20 años o más fue de 23 790 casos nuevos para el año 2022, la incidencia por entidad federativa se ilustra en la imagen 1<sup>4</sup>.

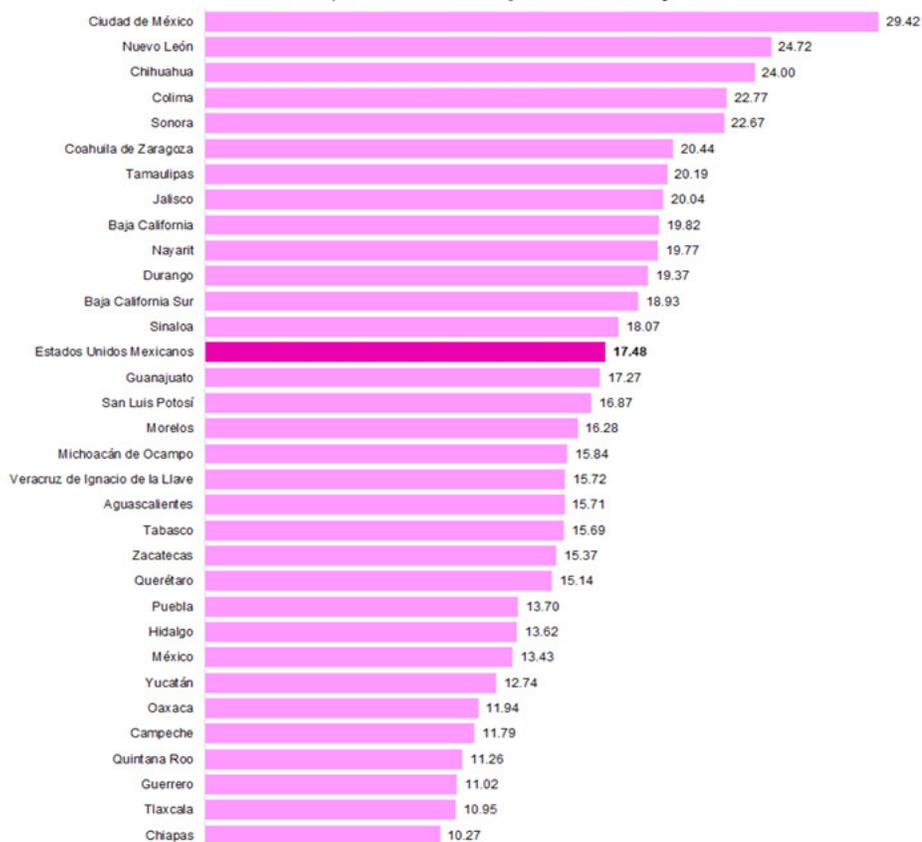


<sup>1</sup> Las tasas incluidas en el mapa no están estandarizadas.  
Notas: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), código C50. Excluye casos con edad no especificada.  
Fuentes: Consejo Nacional de Población (CONAPO). *Proyecciones de la Población de México y de las Entidades Federativas, 2020-2070*. Secretaría de Salud, DGE. Anuarios de Morbilidad, 1984-2022.

Imagen 1. Incidencia de cáncer de mama en México 2022<sup>4</sup>.

El número de defunciones de mujeres de 20 años o más por cáncer de mama en México fue de 17.48 por cada 100 mil mujeres de 20 años o más para el año 2022, las defunciones por entidad federativa se muestran en la siguiente imagen<sup>4</sup>:

Gráfica 5  
**DEFUNCIONES EN MUJERES DE 20 AÑOS Y MÁS POR CÁNCER DE MAMA SEGÚN ENTIDAD FEDERATIVA, 2022**  
 (tasa por cada 100 mil mujeres de 20 años y más<sup>1</sup>)



<sup>1</sup> Las tasas incluídas en la gráfica no están estandarizadas.  
 Notas: Se utilizó la CIE-10, código C50. Excluye casos en los que no se especificó la edad de la persona.  
 Fuentes: INEGI. EDR, cifras preliminares, 2022. CONAPO. *Proyecciones de Población de México y de las Entidades Federativas, 2020-2070.*

Imagen 2. Tasa de mortalidad por cáncer de mama en México 2022<sup>4</sup>.

Debido a la problemática que representa esta enfermedad, se tienen bien establecidos métodos de tamizaje y diagnóstico. Los estudios de tamizaje recomendados son<sup>5</sup>:

Estudio	Recomendación
Autoexamen mensual	>18 años
Examen clínico por personal de salud anual	>25 años
Mastografía anual de tamizaje	>40 años
Ultrasonido mamario	<35 años con alteraciones mamarias

Tabla 1. Estudios de tamizaje y diagnóstico para cáncer de mama.

Por otro lado los estudios que se puede utilizar para el diagnóstico son: mastografía diagnóstica, resonancia magnética, ultrasonido mamario, elastografía, imágenes moleculares de mama, PET-CT con una sensibilidad y especificidad de<sup>6</sup>:

Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Mamografía	67.8	75
Ultrasonido	83	34
Resonancia magnética	94.4	26.4
Tomografía	91	93
PET-CT	61	80

Tabla 2. Especificidad y sensibilidad de los estudios de tamizaje y diagnóstico para cáncer de mama.

La diferencia entre la mastografía diagnóstica y la mastografía de tamizaje es el motivo por el cual se realiza el estudio, las mastografías de tamizaje se realizan en pacientes asintomáticas, mientras que las mastografías diagnósticas se realizan en mujeres con síntomas o signos de sospecha, con hallazgos en estudios previos que sugieran malignidad, pacientes en seguimiento y en vigilancia; en cuyo caso se pueden utilizar instrumentos especiales como conos de magnificación o de compresión para observar mejor alguna lesión encontrada durante el estudio<sup>7</sup>. La clasificación con la que se evalúan las mastografías es el sistema BIRADS:

Categoría	Características	Recomendación	ROM (%)
0	Insuficiente para diagnóstico	Estudios adicionales: USG	13
1	Negativo	Estudio anual en > 40 años	NA
2	Hallazgos benignos	Estudio anual en > 40 años	NA
3 Solo en mastografía diagnóstica	Hallazgos probablemente benignos	Estudio a los 6 meses unilateral Anual bilateral por 2 años	2
4	Hallazgos de sospecha de malignidad A Baja sospecha B Moderada sospecha C Alta sospecha	<b>REALIZAR BIOPSIA</b>	General >2 y <95% A->2 a ≤10 B->10 a ≤50 C->50 a ≤95
5	Altamente sugestivo de malignidad	<b>REALIZAR BIOPSIA</b>	>95
6	Con diagnóstico histológico de malignidad	TRATAMIENTO	NA

Tabla 3. Sistema BIRADS para la clasificación radiológica de lesiones de mama.

Posterior a realizar los estudios de tamizaje, es necesario tomar una muestra de aquellas lesiones sospechosas que se consideren BIRADS 4 y 5, existen distintos tipos de biopsias que se seleccionan de acuerdo con el siguiente esquema<sup>7</sup>.

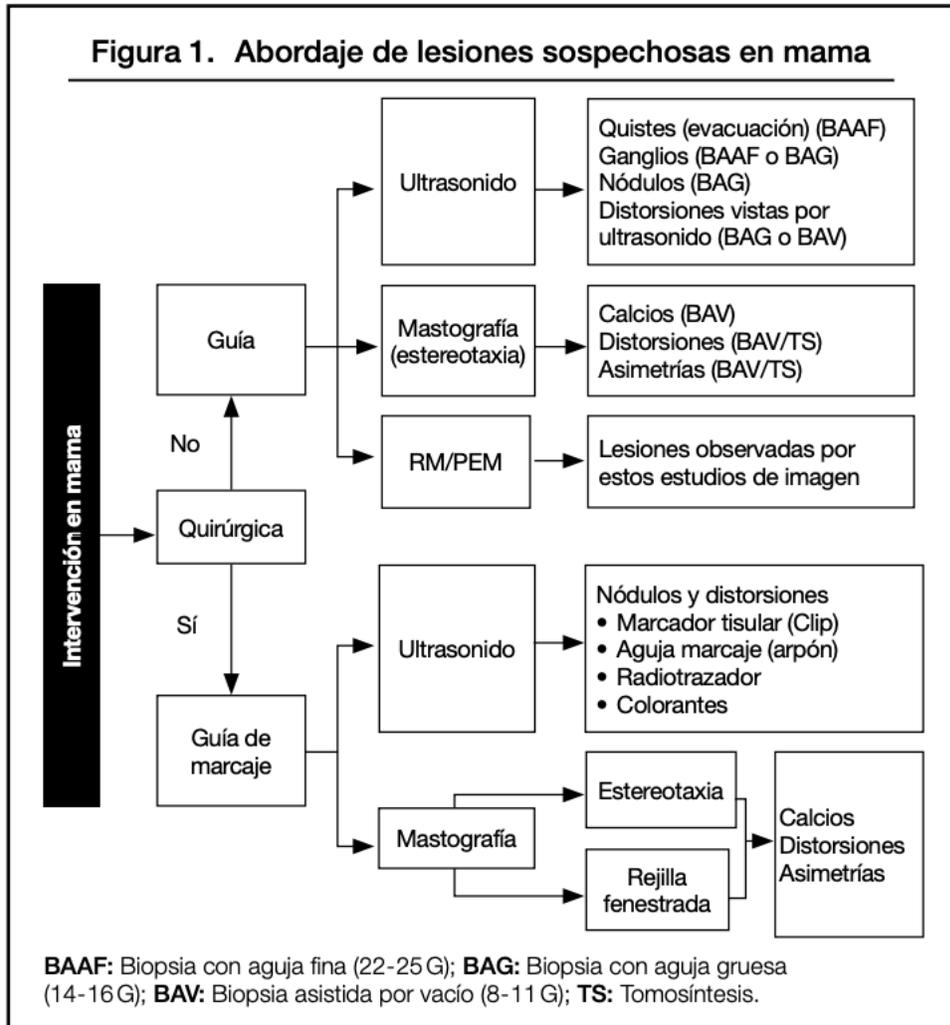


Imagen 3. Manejo intervencionista de lesiones de mama <sup>7</sup>.

El estudio histológico de las lesiones sospechosas de mama es la herramienta diagnóstica que determina el tratamiento y seguimiento de las pacientes, existen varios puntos a tratar en la evaluación histológica de las biopsias de mama y en los productos de mastectomía. En el estudio histopatológico es necesario reconocer:

1. Tipo histológico
2. Grado histológico con la escala de Scarf Bloom Richardson (SBR)
3. Tamaño y focalidad de la lesión (en milímetros y porcentaje)
4. Invasión linfovascular (Presente o no)
5. Necrosis (Porcentaje)
6. Infiltrado de linfocitos asociado al tumor
7. Microcalcificaciones (Presente o no)
8. Perfil molecular

9. Metástasis a ganglios (Presente o no)
10. Metástasis a distancia (Presente o no)
11. Infiltración a piel, pezón, areola y músculo

El cáncer de mama invasor (CIM) se clasifica histológicamente de acuerdo a la OMS en los siguiente apartados<sup>8</sup>:

<b>Carcinoma invasor de mama (CIM)<sup>8</sup></b>			
<b>Tipo histológico</b>	<b>Subtipos</b>	<b>Características</b>	<b>Expresión de marcadores moleculares</b>
<b>Ductal Infiltrante No específico (NOS)</b> <b>RE + (70-80%)</b> <b>HER2 + (12-20%)</b>	Patrón pleomorfico	Células gigantes >50% Adenocarcinoma +/- metaplasia fusiforme o escamosa	RP y RE – HER2 +
	Patrón coriocarcinomatoso (Raro)	Aumento de HCG Mujeres entre 50-70 años	
	Patrón melanotico (Raro)	Expresión focal de MelanA en 18% de los CIMNOS	
	Patrón oncocítico (19.7%)	Citoplasma granular y eosinófilo Ganancias 11q12.1-q13.2 y 19p13 (tumores tiroides y riñón)	RE, RP y HER2 variable
	Patrón rico en lípidos	Citoplasma abundante con lípidos neutros, núcleos irregulares con atipia moderada a severa y 1 o + nucleolos	RE y RP – HER2 + (50 al 100%) Ki67 alto
	Patrón células claras rico en glucogeno	Citoplasma abundante claro, en nidos, mantos o cordones, núcleo redondo, cromatina granular con nucleolo prominente	RE + (35-50%) RP – HER2 variable
	Patrón sebáceo (raro)	Citoplasma claro y vacuolar, núcleo variable, mitosis de 5 a 39 por 10 CAP	
<b>Carcinoma Lobular No específico</b>	SIN SUBTIPOS 5-15% de los CIM	Células discohesivas (en filas indias) en estroma fibroso, a veces con inclusión de moco central, puede tener diferenciación histiocitoide o apocrina	RE y RP + HER2- E-cadherina-
<b>Carcinoma Tubular</b>	SIN SUBTIPOS 1.6% de los CIM	Bajo grado Glandulas pequeñas, redondas, ovoides o anguladas con estroma	RE y RP + HER2- Ki67 <10% CK8/18 + CK5/14 –

		desmoplásico fibroelástico o fibroso	E-cadherina+ EGFR-
<b>Carcinoma cribiforme No específico</b>	SIN SUBTIPOS 0.4% de los CIM	Islas epiteliales ovoides o anguladas con espacios redondos y multicapa o epitelio cuboidal a columnar; en un estroma desmoplásico, con secreciones apicales mucinosas con o sin calcificaciones.	RE y RP + HER2-
<b>Adenocarcinoma mucinoso</b>	SIN SUBTIPOS 2% de los CIM	Grupos de células epiteliales tumorales suspendidos en lagos de mucina. Edad promedio 71 años. Grado nuclear intermedio Micropapilar en mujeres jóvenes	RE y RP + HER2- AR + (80%) WT1
<b>Cistadenocarcinoma mucinoso No específico</b>	SIN SUBTIPOS RARO (30 casos reportados)	Estructuras quísticas alineadas por células columnares altas y mucina intracitoplasmáticas. Edad media 61 años	RE, RP y HER2 – CK 5/6, CK7 y EFGR + CK20 y CDX2 -
<b>Carcinoma invasor micropapilar</b>	SIN SUBTIPOS 0.9-2% de los CIM	Grupos de células malignas parecidos a morulas, pequeños y huecos rodeados de espacios claros	RE y RP + HER2 variable Triple negativo 15-20% MUC1 + polaridad inversa
<b>Adenocarcinoma apocrino</b>	SIN SUBTIPOS 1% de los CIM	Células grandes con citoplasma granular eosinófilo y núcleos grandes con nucleolo prominente	RE, RP y HER2 – RA + (50-80%) GATA3 (90%) GCDPF-15 + RA y HER2 +++ (30-60%)
<b>Carcinoma metaplásico No específico</b>	SIN SUBTIPOS 0.2-1% de los CIM	Diferenciación del epitelio neoplásico hacia epitelio escamoso y/o tipo mesenquimal (células fusiformes, condroides, óseas, rhabdomioides, neurogliales). Mono o bifásico	CD44 + CD34 + CD24- RE, RP y HER2- CK5/6 y CK14 + P63 y HER1 +

Tabla 4. Clasificación histológica de los carcinomas ductales invasores de mama OMS 2019<sup>8</sup>.

El carcinoma ductal invasor de tipo no específico es, por mucho, el más común de los tipos histológicos (~75%). El carcinoma invasor de mama se puede determinar como mixto si alguno de los componentes especiales se encuentran presentes en el 10 al 90% y el resto del tumor es de tipo sin otra especificación.

El carcinoma invasor medular ya no es considerado un subtipo histológico, puede presentarse como parte de una característica histológica del tumor invasor de mama pero no conforma un grupo en particular, se considera un tipo histológico con presencia de sincitios y linfocitos asociados al tumor abundantes, es de alto grado histológico. Característicamente es HER2, RE y RP negativos (triple negativo) y con expresión variable de CK 5/6, CK14, EFGR y p53.

Los carcinomas invasores de mama sin otra especificación pueden tener un componente neuroendocrino hasta en el 10 a 30% de los casos y tiene mayor asociación a carcinomas mucinosos (en un 20%) y a carcinomas sólidos papilares (en un 72%). Existen carcinomas invasores de mama con células gigantes estromales de tipo osteoclasto que se caracterizan por tener un estroma inflamatorio y fibroblástico con hemosiderina e histiocitos. El grado histológico se determina con la escala de Scarff Bloom Richardson<sup>7</sup>.

Puntuación	Formación de túbulos	Grado nuclear	Mitosis
1	≥75%	Núcleo pequeño, uniforme y cromatina densa	≤7 mitosis en 10 CAP
2	10-75%	Núcleo con moderada variación de tamaño y forma, puede verse nucleolo poco aparente	8-14 mitosis en 10 CAP
3	<10%	Núcleo grande, con forma y contornos irregulares, con dos o más nucleolos prominentes, cromatina gruesa.	≥15 mitosis en 10 CAP

Tabla 5. Clasificación histológica de los carcinomas ductales invasores de mama OMS 2019<sup>8</sup>.

El grado se reporta como Grado I (de 3 a 5 puntos), Grado II (de 6 a 7 puntos) y Grado III (de 8 a 9 puntos).

La cantidad de linfocitos asociados a tumor se evalúa en el estroma en el centro del tumor y márgenes infiltrantes, sin tomas en cuenta zonas con necrosis, artefactos, o de regresión tumoral, tomando en cuenta linfocitos y células plasmáticas únicamente, se reporta en porcentaje<sup>7</sup>:

Grupo A: tumor sin o con escaso infiltrado linfoplasmocitario (0-10%)<sup>9</sup>

Grupo B: tumor con moderada cantidad de infiltrado linfoplasmocitario (10-40%)<sup>9</sup>

Grupo C: tumor con alta cantidad de infiltrado linfoplasmocitario (40-90%)<sup>9</sup>

El perfil molecular se determina realizando cuatro pruebas básicas de inmunohistoquímica en el tumor: RE, RP, HER2, Ki67. Los subtipos moleculares se resumen en la siguiente tabla.

Subtipo	Características
Luminal A	RE + RP > 20% HER2 - Ki67 < 20% grado histológico 1 o 2
Luminal B	RE +

	RP < 20% HER2 – o + con cualquier Ki67 y RP y RE + Ki67 > 20% grado histológico 3
<b>HER2 enriquecido</b>	RE - RP- HER2+
<b>Triple negativo</b>	RE- RP- HER2-

Tabla 6. Clasificación molecular de los carcinomas ductales invasores de mama<sup>7</sup>.

Existen otros subtipos moleculares enlistados a continuación:

Subtipo		Marcadores
<b>Luminal</b>		RE + (-) RP +/- HER2 – (+)
<b>Relacionado</b>		RE -/+ RP desconocido HER2- STAT1
<b>Similar a mama normal</b>		RE - RP desconocido HER2- CK5/6 + EGFR +
<b>HER/RE</b>		RE- RP- HER2- CK5/6 +/- EGFR +/-
<b>Fenotipo basal (40 al 71% de los triples negativos)</b>	SUBTIPOS NEGATIVOS	RE- RP- HER2- CK5/6 + EGFR +
<b>Apócrino</b>		RE- RP- HER2- RA+ CK5/6 +/- EGRF +/-
<b>Bajo en claudina</b>		RE - RP - HER2 - Claudina bajo/- E-cadherina bajo/- CK5/6 +/-

Tabla 7. Subclasificación molecular de los carcinomas ductales invasores de mama<sup>7</sup>.

En la evaluación de los cuatro principales marcadores moleculares es necesario determinar ciertas clasificaciones, por ejemplo en la evaluación de receptores de estrógenos y progesterona se evalúa inicialmente la tinción de membrana completa en más del 10% de las células neoplásicas, posteriormente se evalúan con las escalas Allred<sup>10</sup> y/o H-score.

<b>Escala Allred</b>			
<b>Puntaje</b>	<b>% de células neoplásicas positivas</b>	<b>Puntaje de la intensidad</b>	<b>Intensidad de la tinción</b>
<b>0</b>	0	0	Ninguno
<b>1</b>	<1%	1	Débil
<b>2</b>	1-10%	2	Intermedio
<b>3</b>	11-33%	3	Fuerte
<b>4</b>	34-66%	*Los dos puntajes se suman y de acuerdo con el resultado se clasifican en: Grupo 1: 0 y 2 Grupo 2: 3 y 4 Grupo 3: 5 y 6 Grupo 4: 7 y 8	

Tabla 8. Escala Allred para puntuación de receptores de estrógenos y progesterona por medio de inmunohistoquímica los carcinomas ductales invasores de mama<sup>7</sup>.

El H-score se calcula de la siguiente manera:

1 punto: Tinción de intensidad leve

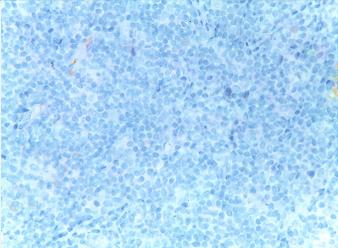
2 puntos: Tinción de intensidad moderada

3 puntos: Tinción de intensidad fuerte

Dicho puntaje se multiplica por el porcentaje de células neoplásicas positivas dando como resultado un número entre el 0 y el 300<sup>11</sup>. El resultado es evaluado por los médicos oncólogos para determinar el tratamiento adecuado para cada caso en específico.

Criterios para la evaluación de HER2

Es de suma importancia saber evaluar la tinción de inmunohistoquímica de HER2, por lo que se han desarrollado múltiples herramientas para la estandarización; dentro de las más utilizadas se encuentra la evaluación de la tinción por inmunohistoquímica del receptor HER2 cuyos criterios se encuentran en la guía clínico práctica de la ASCO 2018<sup>12</sup> que se utilizan de forma genérica.

<b>Criterios para evaluar la tinción de HER2</b>		
<b>0+</b>	Sin tinción o tinción débil o de membrana incompleta en $\leq 10\%$ de las células neoplásicas	

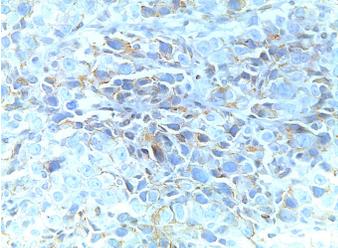
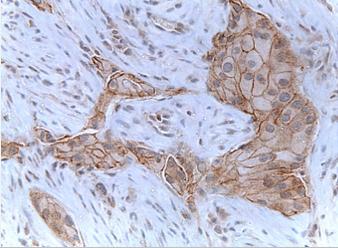
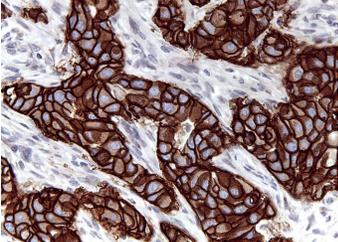
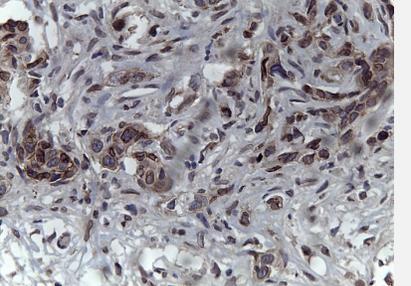
1+	Tinción débil/ apenas perceptible, de membrana incompleta en >10% de las células neoplásicas	
2+	Tinción débil o moderadamente intensa pero completa de la membrana en >10% de las células neoplásicas	
3+	Tinción intensa y completa de la membrana en >10% de las células neoplásicas	

Tabla 9. Criterios de evaluación de la tinción de inmunohistoquímica de HER2 <sup>12</sup>.

El conocimiento adecuado de las clases en la tinción de inmunohistoquímica para HER2 es fundamental entre los patólogos para la correcta toma de decisiones, el grupo con mayor importancia es el grupo 2+ en el que no es posible determinar la amplificación del receptor y es necesario realizar estudios moleculares, en concreto FISH (hibridación in situ por inmunofluorescencia).

También se puede evaluar el patrón de tinción como homogéneo y heterogéneo, donde homogéneo se refiere a células neoplásicas teñidas distribuidas a lo largo de todo el tumor, mientras que el patrón heterogéneo hace referencia a diferencias geográficas en la tinción a lo largo de un mismo tumor<sup>13</sup>. Se puede clasificar también la distribución de las células neoplásicas teñidas como: regional, en mosaico y disperso<sup>14</sup>. A continuación se ejemplifica con imágenes dichas clases.

Clase	Características	Ejemplo
<b>Regional/en grupos</b>	Grupos de células neoplásicas teñidas segregadas a lo largo del tumor	

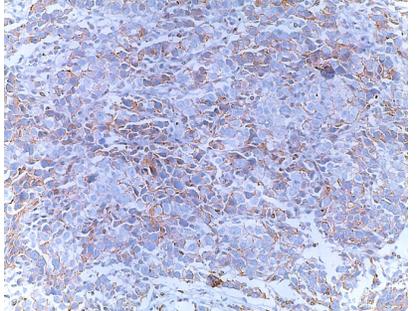
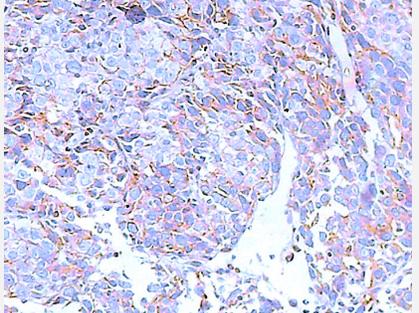
<b>En entremezclado</b>	<b>mosaico/</b> Células neoplásicas teñidas intercaladas con células neoplásicas negativas	
<b>Disperso</b>	Células neoplásicas teñidas aisladas en un fondo tumoral negativo	

Tabla 10. Criterios de evaluación de la tinción de inmunohistoquímica de HER2 <sup>14</sup>.

#### Evaluación de HER2 por FISH

Se realiza en las células neoplásicas con inmunohistoquímica evaluada como 2+ y tiene su utilidad en identificar aquellos casos en los que existe amplificación/ copias adicionales del gen HER2. El FISH se realiza en cortes de tejido en parafina de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  de grosor, dichos cortes montados en laminillas se desparafinan y se deshidratan en etanol, se realiza proteólisis y desnaturalización de proteínas con soluciones especiales de acuerdo con el fabricante del equipo.

Posteriormente de acuerdo con el equipo utilizado se agrega una mezcla con una sonda centromérica marcada con un color y otra sonda marcada con un color distinto para HER2. Una vez realizada la reacción en un campo 100X con aceite de inmersión se evalúan núcleos (aproximadamente 60 núcleos) no encimados y se determina una relación entre ambos colores (HER2/Centrómeros); se considera una tasa  $> 2$  como una prueba positiva y se concluye la amplificación de HER2.<sup>21</sup>

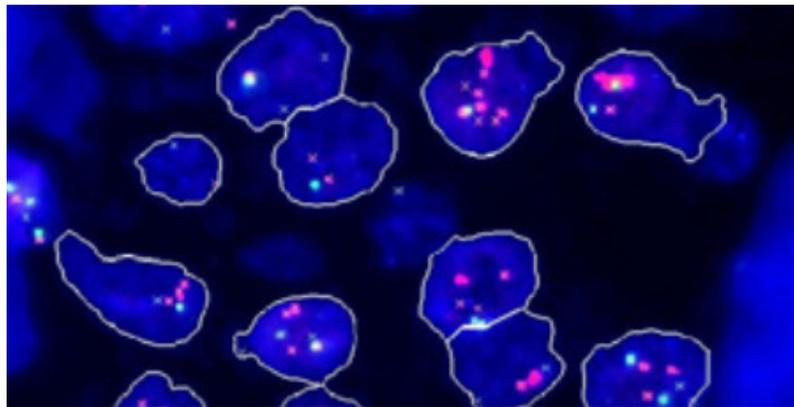


Imagen 4. Evaluación de la relación centromero/HER2 por FISH<sup>22</sup>.

El *HER2* es un gen que codifica para una proteína con el mismo nombre ubicada en el cromosoma 17q12-21, dicha proteína es un factor de crecimiento epidérmico humano también conocida como ErbB2<sup>17, 19</sup>. Aproximadamente del 25 al 30% de los carcinomas de mama tienen una amplificación de este gen.<sup>18, 20</sup>

Existen seis principales terapias farmacológicas que se pueden utilizar en caso de pacientes con cáncer de mama invasor con expresión de HER2; son trastuzumab-deruxtecan, trastuzumab, ado-trastuzumab emtansina, neratinib, pertuzumab y lapatinib<sup>16</sup>.

## V. MARCO TEÓRICO

A través de los años se ha observado que las variantes histológicas y el inmunofenotipo ayudan a determinar el tratamiento más apropiado para cada paciente y también resultan ambos buenos predictores y pronósticos de la enfermedad<sup>4</sup>. En un estudio de Maffuz-Aziz y cols del 2017 se determinó que el tipo histológico más frecuente en nuestro país es el ductal, seguido del lobulillar, mixto, mucinoso, papilar, metaplásico, tubular, medular, apocrino, neuroendócrino, secretor, adenoideo quístico, cribiforme y sarcoma<sup>8, 23</sup>; en pacientes diagnosticadas en FUCAM (Fundación de Cáncer de Mama).

Considerando que la población de pacientes es característica de cada hospital, haciendo principal diferencia entre las múltiples instituciones de salud en México; factores como el nivel de estudios, el nivel socioeconómico, el acceso a la salud, la disponibilidad de recursos del hospital, la cantidad de pacientes atendidos, el nivel de especialización tanto del personal como de la institución y la disposición geográfica, influyen directa e indirectamente en el tratamiento, seguimiento y pronóstico de las pacientes.<sup>1,4</sup>

Dentro de la caracterización molecular y morfológica del cáncer de mama se encuentran los patrones de expresión de receptores que se realizan rutinariamente en nuestra institución, los cuales incluyen: receptor de estrógenos, receptor de progesterona, receptor HER2neu y del factor Ki67 como marcador de proliferación celular.

Existe una asociación de la expresión de este receptor con algunas variantes morfológicas como la apócrina<sup>7, 24</sup>. Y se ha descrito una mejor supervivencia y supervivencia sin progresión de la enfermedad en pacientes que expresan receptor de HER2.

En el estudio de Van den Ende y cols (2022) se realizó un análisis de una cohorte de 529 casos, se encontró que el 19% fueron HER2 low, demostraron que dentro del grupo de pacientes con receptores de estrógenos negativos, las pacientes con HER2 low tenían mayor positividad en ganglios linfático regionales, menor densidad de TILS y menor expresión de Ki67 y de EFGR. Además de que el número de copias de HER2 determinado por SISH en el grupo de pacientes con HER2 negativo fue menor que en las pacientes con HER2 low y RE negativo. El tipo histológico predominante en todos los grupos fue el carcinoma ductal infiltrante seguido del lobulillar.<sup>25</sup>

Zhang y cols (2022) realizaron un estudio de casos con una "n" de 281 pacientes, de los cuales encontraron que el 58.4% fueron HER2 negativos, 31% HER 2 low y 10.6 % fueron HER2 positivos; de los pacientes clasificados como HER2 low se encontró que el 59.2% presentaron un patrón de tinción homogéneo y el 40.8 mostraron un patrón heterogéneo.<sup>26</sup>

Mody y cols (2020) reportaron que pacientes con HER2 low y cáncer de mama metastásico mostraron mejoría tras el tratamiento con trastuzumab + deruxtecan.<sup>27</sup>

## VI. JUSTIFICACIÓN

En México existen estudios sobre la epidemiología del cáncer de mama que exponen las cifras de esta patología en instituciones como Secretaría de Salud y la Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM)<sup>2, 5</sup>. En el estudio de Maffuz-Aziz y colaboradores se realizó la clasificación de las pacientes con cáncer de mama en el FUCAM incluyendo a 444 pacientes de las cuales se encontró que el 14.6% resultaron con inmunofenotipo Triple Negativo.

En estudios previos se ha descrito que la expresión de HER-low (HER 1+ o HER 2+ con estudio SISH negativo) podría representar mejor pronóstico para las pacientes debido a mejores opciones terapéuticas; siendo esto de relevancia en el tratamiento del cáncer de mama. El área de patología tiene un papel fundamental en la definición de los casos HER2-low, por lo que es vital el entrenamiento en la identificación de dichos casos; Huina Zhang y colaboradores (2022)<sup>26</sup> realizaron un estudio en donde se encontró que al menos el 4.6 % de las pacientes con HER2-low presentan un subtipo molecular tipo basal, por lo que se espera encontrar una correlación con los casos seleccionados en nuestro estudio.

Existe poca o nula información sobre el comportamiento de los casos de adenocarcinoma ductal de mama con expresión de HER2-low en nuestro país y en específico en nuestro centro hospitalario por lo que se pretende encontrar correlación con la expresión y las características morfológicas y clinicopatológicas de las pacientes.

## VII. HIPÓTESIS

H1: Existe expresión de HER2-low y HER2-ultra low en cáncer de mama triple negativo en al menos el 4.6%<sup>8</sup> de las pacientes seleccionadas y esta expresión se relaciona con el tipo morfológico.

H0: La expresión de HER2-low y HER2-ultra low en las pacientes con cáncer de mama triple negativo en el HR "Lic. Adolfo López Mateos" no correlaciona con lo reportado anteriormente en la bibliografía ni con el tipo morfológico.

## VIII. OBJETIVOS

### a. GENERAL:

Determinar el porcentaje de expresión de HER-low y HER2-ultralow e identificar si existe asociación con el tipo histológico en casos de pacientes con cáncer de mama triple negativo o tipo basal del Hospital Regional Adolfo López Mateos del periodo entre enero 2017 y diciembre de 2021.

### b. ESPECÍFICOS:

1. Determinar la expresión de HER2-low y HER2 ultralow en pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos entre enero del 2017 y diciembre del 2021.
2. Identificar si existe relación entre el tipo morfológico y la expresión de HER2-low y HER2-ultralow.
3. Realizar estadística descriptiva de la información recabada.

## IX. MATERIAL Y MÉTODOS

El tamaño de la muestra se realizó por conveniencia con la base de datos preexistente en el servicio de Anatomía Patológica, considerando a todos los pacientes que cuenten con la información necesaria completa y de los cuales contemos con material para realizar inmunohistoquímica en caso de ser necesario. Se realizó el cálculo de tamaño de muestra de acuerdo a la fórmula de proporciones con la siguiente fórmula:

Cálculo del tamaño muestral:

$$N = Z_{\alpha}^2 \frac{p(1-p)}{\delta^2}$$

N: tamaño muestral;  
Z<sub>α</sub>: nivel de confianza;  
p: proporción poblacional;  
δ: precisión de la estimación.

Corrección para muestra finita:

$$N_c = \frac{N}{1 + \frac{N}{PT}}$$

N<sub>c</sub>: tamaño muestral corregido;  
N: tamaño muestral calculado;  
PT: tamaño de la población.

Siendo p la proporción de enfermos (prevalencia) y 1-p la proporción de sanos en la población, el tamaño muestral necesario aumenta de forma directamente proporcional con el producto de p(1-p).

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa gratuito Rstudio versión 2.22.1. El coeficiente de correlación se calculó con la siguiente formula:

$$r = \frac{\sum [(x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 * \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

- n es el tamaño de la muestra.
- x<sub>i</sub>, y<sub>i</sub> son puntos muestrales individuales indexados con i.
- $\bar{x}$  denota la media muestral definida por  $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$  (análogamente para  $\bar{y}$ ).

## X. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### INCLUSIÓN

- 1.-Pacientes mayores de 18 años que sean derechohabientes del ISSSTE y que sean pacientes del HR. "Licenciado Adolfo López Mateos".
- 2.-Pacientes con diagnóstico de ca de mama triple negativo en biopsias o en mastectomías previas.
- 3.-Pacientes que tengan material en el archivo de nuestro servicio.

### EXCLUSIÓN

- 1.- Pacientes menores de edad.
- 2.-Pacientes que no sean derechohabientes del ISSSTE o que no sean pacientes del HR. "Lic. Adolfo López Mateos".
- 3.-Pacientes sin material completo para la determinación del receptor HER2.

### ELIMINACIÓN

- 1.-Pacientes con información o material incompletos.

### DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Edad</b>	Cantidad de años cumplidos del paciente	18-99	Independiente	Cuantitativa discreta
<b>Tipo histológico</b>	Características morfológicas microscópicas de las células que conforman al tumor	1.-Apócrino 2.-Osteoclastico 3.-Lobular 4.-Micropapilar 5.-Mucinoso 6.-Nueroendócrino 7.-Pleomórfico 8.-Tubular 9.-Metaplásico 10.-Medular	Independiente	Cualitativa nominal
<b>Expresión de HER 2</b>	Presencia de tinción de membrana de las células neoplásicas que expresen HER2 demostrada por técnicas de inmunohistoquímica	0+ sin tinción o tinción incompleta de la membrana en < 10% de las células neoplásicas 1+ tinción incompleta de la membrana en > 10% de las células	Dependiente	Cualitativa dicotómica nominal

		2+ tinción débil a moderada completa de la membrana en > 10% de las células neoplásicas 3+Tinción completa intensa de la membrana en > 10% de las células neoplásicas		
<b>Porcentaje de expresión de HER2</b>	Cantidad de células que expresan HER2	0-100%	Dependiente	Cuantitativa discreta

*Tabla 11. Definición de variables y unidades de medida.*

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizará bajo las normas oficiales mexicanas y las guías de la práctica clínica que atañen al tema de investigación, se realizarán todos los procedimientos de laboratorio bajo las normas de bioseguridad que rigen al laboratorio de Patología del HR. Adolfo López Mateos.

#### CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Los procedimientos de laboratorio se realizarán de acuerdo con la NOM-077-SSA1-1994 que establece las especificaciones sanitarias de los materiales de control para laboratorios de patología clínica y de acuerdo con la NOM-078-SSA1-1994 que establece las especificaciones sanitarias estándares de calibración utilizados en las mediciones realizadas en los laboratorios de patología clínica.

## XI. RESULTADOS

Se incluyeron 46 pacientes con reportes previos de carcinoma ductal infiltrante subtipo molecular triple negativo.

### EDAD

La edad de las pacientes se encontró entre 31 y 92 años de edad, siendo la media 57 años, la edad con más prevalencia fue 63 años, el 75% de las pacientes se tienen 64 años o menos.

<b>MEDIA</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>MODA</b>	<b>25%</b>	<b>50%</b>	<b>75%</b>	<b>RANGO</b>	<b>VAR</b>	<b>SD</b>	<b>DISPERSION</b>
<b>57.91</b>	58	63	47.25	58	64.75	31-92	192.39	13.87	23.95%

Tabla 12. Estadística descriptiva de la variable edad.

La distribución de los casos por año fue la siguiente:

<b>AÑO</b>	<b>NÚMERO DE CASOS</b>
<b>2017</b>	19 (41.3%)
<b>2018</b>	5(10.8%)
<b>2019</b>	4(8.6%)
<b>2020</b>	7(15.2%)
<b>2021</b>	11(23.9%)

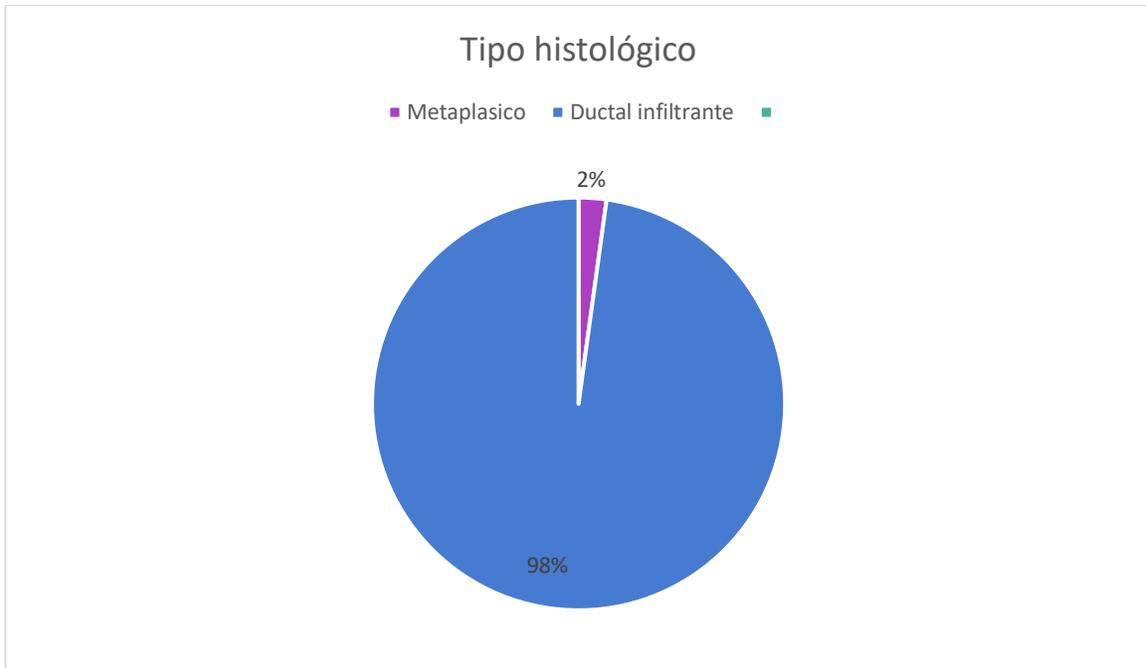
Tabla 13. Distribución de casos de cáncer de mama triple negativos entre los años 2017-2021 del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

### MORFOLOGÍA

El tipo histológico más prevalente fue el carcinoma ductal infiltrante de subtipo no específico y se encontró un caso, subtipo metaplásico. Cuatro casos presentaron carcinoma ductal in situ concomitante, dos casos con componente papilar secundario, un caso con componente medular y un caso con componente mucinoso.

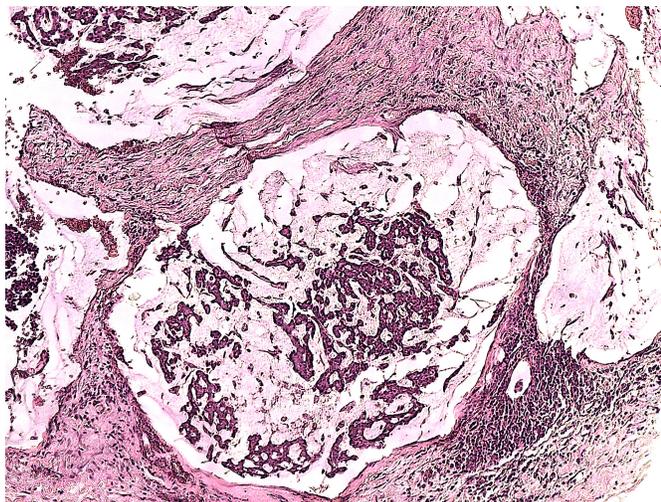
<b>Tipo histológico</b>	<b>Cantidad de casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico</b>	45	95.6%
<b>Carcinoma ductal infiltrante metaplasico</b>	1	2.1%
<b>Casos de carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico con algún componente histológico</b>		
<b>Componente papilar</b>	2	4.3%
<b>Componente mucinoso</b>	1	2.1%
<b>Componentemedular</b>	1	2.1%

Tabla 14. Subtipos histológicos y componentes histológicos de casos de cáncer de mama triple negativos entre los años 2017-2021 del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

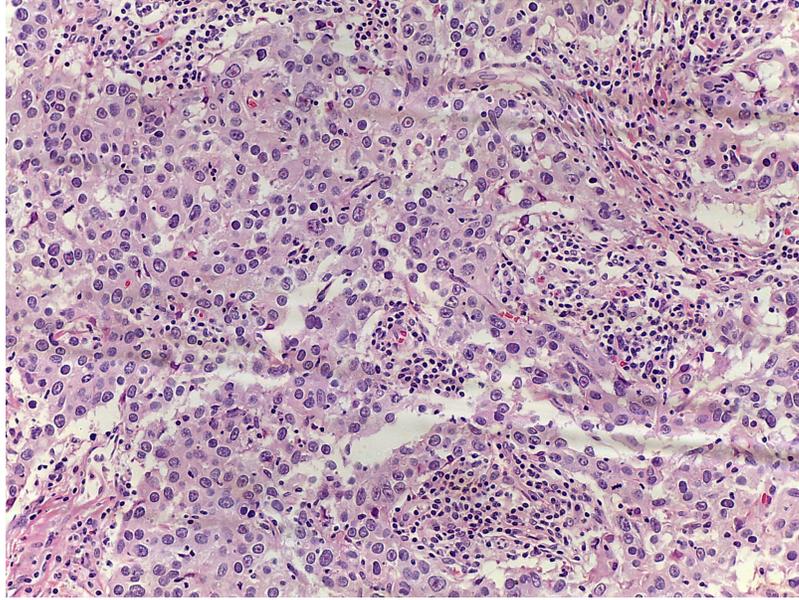


*Gráfico 1. Distribución de los tipos histológicos y componentes en el carcinoma ductal invasor de mama en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos entre los años 2017-2021.*

De los casos que se clasificaron como carcinoma ductal infiltrante tipo no específico se encontraron 4 casos en los que se identificó un patrón histológico en particular; se clasificaron dos de los casos con componente papilar, uno con componente medular y uno con componente mucinoso.



*Imagen 5. Carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico con componente mucinoso, subtipo molecular triple negativo.*



*Imagen 6. Carcinoma ductal infiltrante con componente medular, subtipo molecular triple negativo*

El único caso con un tipo histológico distinto fue de subtipo metaplásico y este presentó HER2 negativo 0+, por lo que se determinó la relación entre el subtipo histológico con la expresión de HER2 low debido a la falta de datos para realizar el análisis estadístico.

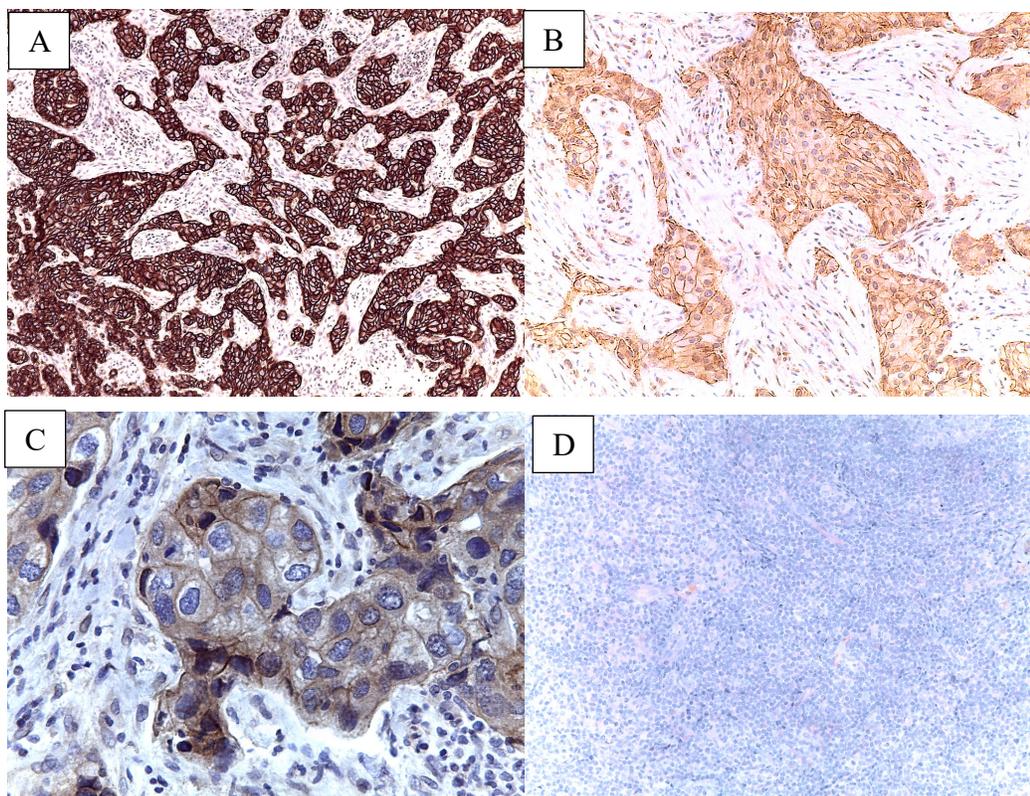
#### EXPRESIÓN DE HER2 low y HER2 ultralow

Todos los casos de inicio fueron clasificados en el reporte de patología original como tipo triple negativo o basaloides, siendo negativos para receptores de progesterona, receptores de estrógeno y a HER 2; en el caso particular de HER2 se consideraron negativos aquellos que fueran clasificados como 0+, 1+ o 2+ que no amplificaran con SISH.

Después de reclasificar los casos realizando una revisión de la inmunohistoquímica de HER2 se encontró lo siguiente:

<b>Receptor HER2</b>	<b>Grupo</b>	<b>Casos (Total= 46)</b>
0+	Negativo	28 (60.8%)
1+	HER2 Ultralow	16 (34.7%)
2+	HER2 Low	2 (4.3%)

*Tabla 15. Reclasificación de receptor HER2 en casos previamente diagnosticados como HER2 Negativo.*



*Imagen 7 . Resultados de HER2 por inmunohistoquímica. A) Ejemplo de HER2 3+, B) Ejemplo de HER2 2+, C) Ejemplo de HER2 1+, D) Ejemplo de HER2 0+.*

Se encontraron 18 casos correspondientes a grupos HER2 Ultralow y Low.

#### CORRELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE HER2 low Y ultralow CON EL TIPO HISTOLÓGICO

Unicamente se encontro un caso con tipo histológico distinto al no específico, el metaplásico, que fue clasificado como HER2 0+ negativo, por lo que no existe suficiente información para correlacionar con la expresión de HER2.

#### CORRELACIÓN ENTRE PATÓLOGOS

Se realizó una revisión de la inmuistoquímica de HER2 por parte de los residentes de segundo y tercer año así como de dos adscritos del servicio; se les otorgaron las laminillas y una hoja donde pudieron concentrar los resultados. Una vez obtenidos los datos se realizó una comparación para determinar si existía correlación entre los diagnósticos y la significancia estadística de dicha correlación.

Se determinó lo siguiente:

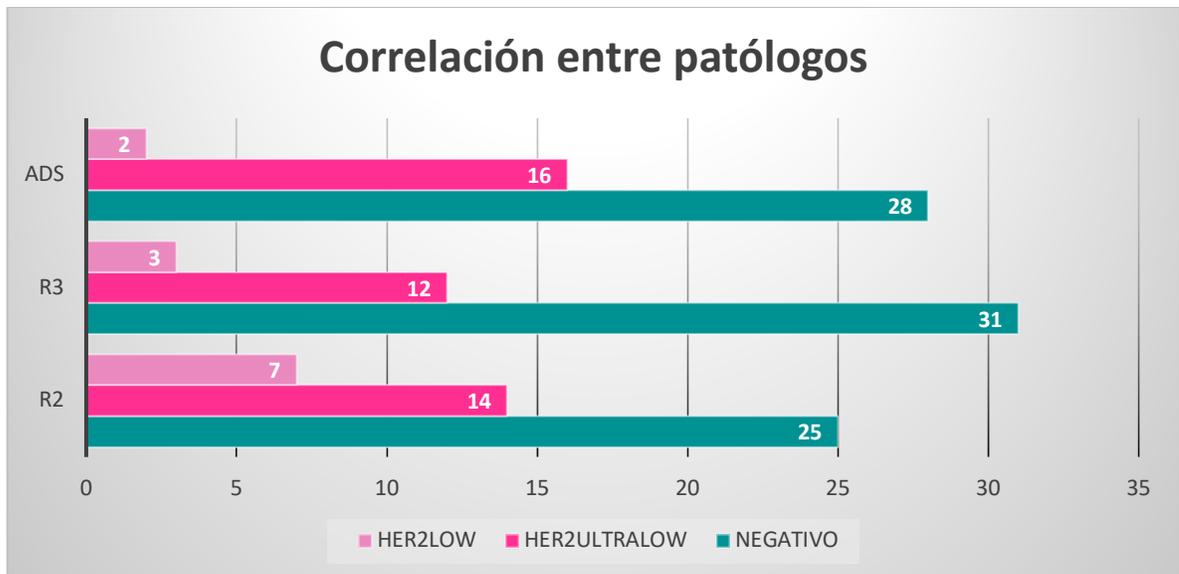


Gráfico 2. Número de casos por grupo (Negativo, HER2 Ultralow y HER2 Low) de acuerdo a cada observador (R2, R3 y Adscrito).

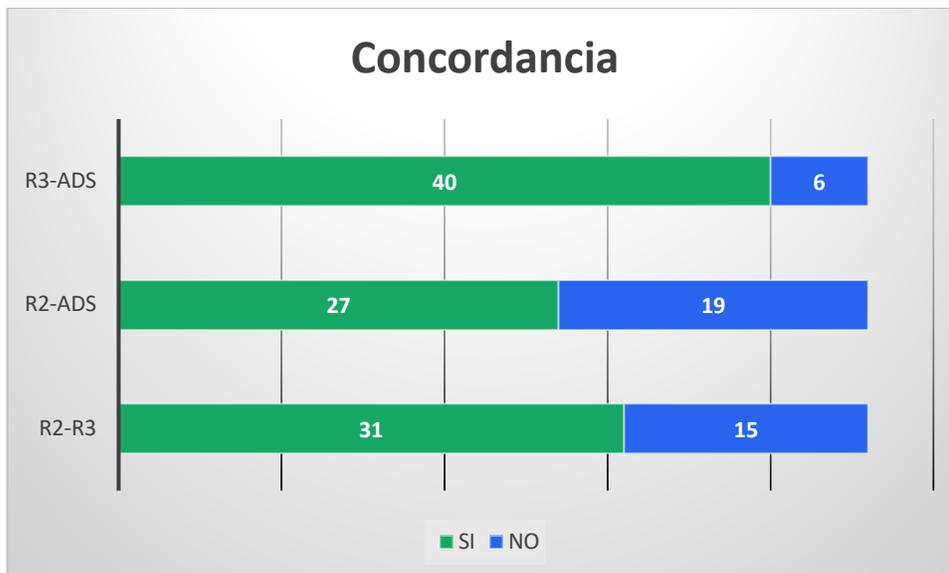


Gráfico 3. Correlación entre diagnósticos

Se realizó el test de Shapiro Wilk para determinar la distribución normal de las variables: DX, EL VALOR DE HER2, HER ORIGINAL, HER R2, HER R3, HER

ADSCRITO.

Se realizaron calculos para determinar el valor de p mediante correlación de Pearson encontrándose lo siguiente:

Correlación de Pearson	Correlación entre R2 y R3	Correlación entre R2 y adscrito	Correlación entre R3 y adscrito
Valor de P	0.0198	0.0173	4.012e <sup>-12</sup>

Tabla 16. Análisis estadístico de la correlación entre el diagnóstico emitidos por residentes y adscritos del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Los coeficientes de correlación lineal entre los grupos fueron:

Grupo	R2	R3	Adscrito
R2	NA	0.34	0.34
R3	0.34	NA	0.81
Adscrito	0.34	0.81	NA

Tabla 16. Coeficientes de correlación entre grupos de residentes y patólogos.

## XII. DISCUSIÓN

La edad de presentación media fue de 57.6 años, por lo que se confirma que es una entidad que se presenta en mujeres adultas entre los 55 y 65 años.

Los años en los que se contaron con el mayor número de casos fueron el 2017 y el 2021, lo que nos indica que la presentación de dichos casos no tiene correlación con una disminución en general de la atención de enfermedades ajenas al COVID durante la pandemia en el 2020.

Los subtipos histológicos también coincidieron con lo reportado en la literatura, siendo el más común el no específico y solo tres casos con componentes mucinoso, papilar y medular, debido a que el carcinoma medular ya no es considerado un subtipo histológico, únicamente se reporta en el estudio histológico y mantiene su importancia por relacionarse con un alto grado histológico de la neoplasia.

La mayoría de los casos estudiados se reclasificaron como negativos en el 60.8%, como HER2 1+ en el 34.7% y como HER2 2+ en el 4.3%, lo que correlaciona con la literatura existente en cuanto a frecuencia de presentación, aquellos casos clasificados como HER2 2+ cuentan con estudios de FISH negativos por lo que no se requirió reclasificar los casos.

No se logró determinar una relación directa entre el tipo histológico y la expresión de HER2 low y ultralow debido a la escasa cantidad de casos que cumplían con las características para incluirlos en el presente estudio. Únicamente se encontró un subtipo distinto al no específico que en nuestro caso fue el tipo metaplásico que efectivamente se encuentra entre los carcinomas de mama con amplificación de HER2 negativa o 0+.

La correlación entre patólogos en formación y adscritos fue estadísticamente significativa en todos los grupos, el de mayor correlación fue el grupo de residentes de tercer año y médicos adscritos, lo que indica que el tiempo de experiencia revisando casos y el contacto constante con la evaluación de inmunohistoquímica y clasificación de grupos de HER2 modifica y mejora el diagnóstico por parte de los residentes y patólogos. Haciendo evidente la importancia del adecuado entrenamiento de los residentes en formación para lograr distinguir entre cada uno de los grupos.

El coeficiente de correlación fue mayor entre los residentes de tercer año y los adscritos, esto únicamente confirma lo observado previamente, el tiempo y la cantidad de experiencia de un patólogo es fundamental en la evaluación de cada caso.

### XIII. CONCLUSIONES

Los datos estadísticos reportados en el actual estudio coinciden con lo reportado previamente en la literatura tanto mexicana como extranjera, lo que implica que el comportamiento de esta neoplasia en nuestro hospital es el esperado, la edad media de presentación acentúa la necesidad de realizar estudios de tamizaje pertinentes en pacientes con edad > 40 años o inclusive antes en pacientes con factores de riesgo.

Se lograron reclasificar 18 casos previamente reportados como triples negativos en HER2 low, lo cual representa el 39% de los tumores estudiados y nos indica que estas pacientes podrían llegar a beneficiarse de un tratamiento dirigido a HER2 aunque aún hace falta estudiar más a fondo los carcinomas de mama diagnosticados en nuestra institución y coordinar con los oncólogos clínicos el incentivar a las autoridades a adquirir nuevas opciones terapéuticas.

La correlación entre los subtipos histológicos y la expresión de HER se encuentra previamente descrita y se correlacionó de manera adecuada con los casos estudiados lo que nos indica de manera indirecta que la evaluación de la inmunohistoquímica por parte de nuestros médicos adscritos es adecuada, aunque evidentemente tendría que realizarse un estudio de control de calidad para asegurar esto.

Los resultados obtenidos en la correlación de los diagnósticos entre residentes y adscritos indica una necesidad imperiosa de impartir clases, realizar múltiples prácticas y talleres teórico prácticos que permitan identificar adecuadamente la clase de cada tumor evaluado, y muestra que conforme se avanza en la residencia se adquieren las herramientas necesarias para lograr este cometido.

#### XIV. PERSPECTIVAS

Los resultados obtenidos en este estudio se consideran relevantes para conocer el comportamiento de esta neoplasia en nuestro hospital, y para poder reasignar una categoría a los estudios de HER2, es importante también recalcar la necesidad de entrenar a los residentes a identificar los patrones de expresión de dicho marcador, además de realizar una reclasificación de los casos habidos en el mismo periodo de tiempo que no sean triples negativos, incluir de igual manera a los luminal A, luminal B y HER2 enriquecidos.

Ampliar la reclasificación de los casos permitirá estandarizar entre adscritos y residentes los criterios para diagnosticar un HER2 low o ultralow en nuestro servicio, con la finalidad de ofrecer mejor tratamiento a las pacientes que así lo requieran.

Sería interesante también considerar realizar estudios de inmunohistoquímica para ampliar la clasificación molecular de las pacientes con cáncer de mama en nuestro hospital, como por ejemplo los subtipos basales, o los tipo apócrinos, etc. Además el considerar los tipos morfológicos en esta reclasificación podría ampliar nuestro conocimiento acerca del comportamiento de esta neoplasia en nuestro hospital, hacerlo del conocimiento de los residentes del servicio para que cuenten con los conocimientos para diagnosticarlos.

Otro punto importante en el estudio de esta neoplasia es conocer a fondo la clasificación histológica, molecular y clínica de la entidad para aprender a identificar las áreas en las que como médicos patólogos podemos incidir para el correcto manejo de estos tumores; sería importante implementar clases, cursos, diplomados, sesiones interdisciplinarias para ampliar el conocimiento del personal del servicio y de los residentes para una mejor atención a los pacientes de esta institución.

## XV. BIBLIOGRAFÍA

1. INEGI. Estadísticas de mortalidad 2018. Consulta interactiva de datos. SNIEG. Información de Interés Nacional. CONAPO (2018). Proyecciones de la Población de México y de las Entidades Federativas, 2016-2050.
2. Knaul Felicia Marie, Nigenda Gustavo, Lozano Rafael, Arreola-Ornelas Héctor, Langer Ana, Frenk Julio. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud pública Méx* [revista en la Internet]. 2009 Ene [citado 2021 Mayo 27]; 51( Suppl 2 ): s335-s344.
3. Sivell, S., Iredale, R., Gray, J., & Coles, B. (2007). Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD003721.
4. INEGI. Estadísticas a proposito del día internacional de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre)
5. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario 2023 Décima Actualización • Colima 2023
6. Wang L. Early Diagnosis of breast cancer. *Sensors*. 2017;14:1572. doi:10.3390/s17071572
7. D'Orsi, Carl]. BI-RADS® / Carl]. D'Orsi; Edward A. Sickles; Ellen B. Mendelson. 5" ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal, 2016.
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2019). *WHO classification of breast tumours: WHO classification of tumours, volume 2*. International Agency for Research on Cancer.
9. Guidelines for TILs assessment from the "International Immuno-Oncology Biomarker Working Group" Authors: Carsten Denkert<sup>1</sup>, Roberto Salgado<sup>2</sup> and Sandra Demaria<sup>3</sup> 1- Charité-University Hospital, Germany . 2-Ins tut Jules Bordet and TCRU, GZA, Belgium. 3-New York University Medical School, Perlmutter Cancer Center, USA. Reproduced from Salgado et al 2015, with permission from Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.
10. Lester, S. C., Bose, S., Chen, Y.-Y., Connolly, J. L., de Baca, M. E., Fitzgibbons, P. L., Hayes, D. F., Kleer, C., O'Malley, F. P., Page, D. L., Smith, B. L., Tan, L. K., Weaver, D. L., & Winer, E. (2009). Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 133(10), 1515–1538. <https://doi.org/10.5858/133.10.1515>
11. Tadrous, P.J. 2007, "Breast" in *Diagnostic Criteria Handbook in HISTOPATHOLOGY: A Surgical Pathology Vade Mecum* John Wiley & Sons, England, pp. 258-266.
12. Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Allison, K. H., Harvey, B. E., Mangu, P. B., Bartlett, J. M. S., Bilous, M., Ellis, I. O., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R. B., Michael F. Press, Spears, P. A., Vance, G. H., Viale, G., McShane, L. M., & Dowsett, M. (2018). Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal*

of the American Society of Clinical Oncology, 36(20), 2105–2122.  
<https://doi.org/10.1200/jco.2018.77.8738>

13. Maffuz-Aziz, A., Labastida-Almendaro, S., Espejo-Fonseca, A., & Rodriguez-Cuevas, S. (2017). Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, 85(3), 201-207.
14. Lacoviello, L., Bonaccio, M., de Gaetano, G., & Donati, M. B. (2021). Epidemiology of breast cancer, a paradigm of the “common soil” hypothesis. *Seminars in Cancer Biology*, 72, 4-10.
15. *Análisis por hibridación fluorescente in situ*. (n.d.). Breastcancer.org. Retrieved November 23, 2023, from <https://www.breastcancer.org/es/pruebas-deteccion/analisis-fish>
16. Zaha, D. C. (2014). Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 382–392.
17. Albanell Mestres J, Muñoz Mateo M, Gascón P. ErbB tyro-sine kinase receptor inhibitors in breast cancer. *Rev Oncol* 2004; 6:12-21.
18. Popescu NC, King CR, Kraus MH. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. *Genomics* 1989; 4:362-366.
19. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-182.
20. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244:707-712.
21. Morales, C., & C. M. (2005). Estudio comparativo de la amplificación de Her2/neu mediante FISH y PCR cuantitativa en tiempo real en tumores de mama. *Oncología (Barcelona)*, 28(10), 26–30.  
[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0378-48352005001000003](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005001000003)
22. Theodosiou, Z., Kasampalidis, I. N., Karayannopoulou, G., Kostopoulos, I., Bobos, M., Bevilacqua, G., Aretini, P., Starita, A., Lyroudia, K., & Pitas, I. (2008). Evaluation of FISH image analysis system on assessing HER2 amplification in breast carcinoma cases. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 17(1), 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2007.07.041>
23. Tsutsumi Y. Apocrine carcinoma as triple-negative breast cancer: novel definition of apocrine-type carcinoma as estrogen/progesterone receptor-negative and androgen receptor-positive invasive ductal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 May;42(5):375-86. doi: 10.1093/jjco/hys034. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22450930.
24. Zhang H, Katerji H, Turner BM, Audeh W, Hicks DG. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Mod Pathol*. 2022 Aug;35(8):1075-1082. doi: 10.1038/s41379-022-01019-5. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35184150.
25. Van den Ende, N. S., Smid, M., Timmermans, A., van Brakel, J. B., Hansum, T., Foekens, R., Trapman, A. M. A. C., Heemskerk-Gerritsen, B. A. M., Jager, A., Martens, J. W. M., & van Deurzen,

- C. H. M. (2022). HER2-low breast cancer shows a lower immune response compared to HER2-negative cases. *Scientific Reports*, 12(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16898-6>
26. Zhang, H., Karakas, C., Tyburski, H., Turner, B. M., Peng, Y., Wang, X., Katerji, H., Schiffhauer, L., & Hicks, D. G. (2022). HER2-low breast cancers: Current insights and future directions. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 39(5), 305–312. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2022.07.003>
27. Modi, S., Park, H., Murthy, R. K., Iwata, H., Tamura, K., Tsurutani, J., Moreno-Aspitia, A., Doi, T., Sagara, Y., Redfern, C., Krop, I. E., Lee, C., Fujisaki, Y., Sugihara, M., Zhang, L., Shahidi, J., & Takahashi, S. (2020). Antitumor activity and safety of Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: Results from a phase Ib study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(17), 1887–1896. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02318>