

## FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN EL CÁNCER DE MAMA CON SOBRE-EXPRESIÓN DEL HER-2/NEU

MARÍA ANTONIETA RODRÍGUEZ GUERRA, JULIO CÉSAR LACRUZ U, MORAIMA MÁRQUEZ S, FRANCISCO LÓPEZ, RAFAEL BORGES, JESÚS RAFAEL DELGADO M.

INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES. MÉRIDA, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El cáncer de mama es la primera causa de muerte por enfermedad maligna en el mundo y el segundo en frecuencia en Venezuela. Se han identificado factores pronósticos que están implicados en la supervivencia global y factores predictivos asociados a la probabilidad de respuesta a un tratamiento. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, serie clínica retrospectiva no concurrente. **RESULTADOS:** 75,7 % proceden del Estado Mérida; mediana de edad 53,5 años. El diagnóstico de cáncer de mama es más frecuente en los grupos etarios 46-50 años y 51-55 años (15,37 % y 15,86 % respectivamente). Se le realizó inmunohistoquímica al 62,2 % de los casos. 21,1 % reportó sobre-expresión del HER2/neu. 56 casos corresponden a HER2/neu +3; con predominio en las mujeres de 46 a 50 años. 62,5 % con estado posmenopáusico. Estado ganglionar más frecuente "N0" 39,2% y "N1" 30,3 %. Tamaño tumoral "T2" 35,7 %, "T3" y "T4" 19,6 % respectivamente. 62,5 % reportan receptores hormonales negativos. Tipo histológico más frecuente carcinoma ductal infiltrante 93 %. El 60,7 % tiene grado histológico G2. 50 % recibieron neoadyuvancia + cirugía + adyuvancia. Se observó 92 % de supervivencia al año del tratamiento y 83,2 % a los dos años. **CONCLUSIÓN:** Los factores pronósticos y predictivos son comparables a los estudios internacionales; mientras que la supervivencia es mayor a los dos años.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, HER2/neu, factores, pronósticos, predictivos.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The breast cancer is the leading cause of death from malignant disease in the world and the second most common in our country Venezuela. The prognostic factors have been identified which are involved in the global survival and associated predictors likelihood of response to a treatment. **METHODS:** We present a descriptive non concurrent retrospective clinical series. **RESULTS:** The 75.7% were from Mérida State. Median age was 53.5 years old. The diagnosis of breast cancer is more common in the age groups 46 to 50 years and 51 to 55 years (15.37 % and 15.86 % respectively). Immunohistochemistry was performed in 62.2 % of cases. 21.1 % reported over-expression of HER2/neu. 56 cases are HER2/neu +3, with predominance in women of 46-50 years. 62.5 % with postmenopausal status. The most frequent lymph node status were "N0" 39.2 % and "N1" 30.3 %. Tumor size "T2" 35.7 %, "T3" and "T4" 19.6 % respectively. 62.5 % reported hormone receptor (ER / PR)-negative. The most frequent histological type was infiltrating ductal carcinoma 93 %. 60.7 % had histological grade G2. 50 % received neoadjuvant + surgery + adjuvant. There was 92 % survival one year after treatment and 83.2 % at two years. **CONCLUSION:** Prognostic and predictive factors are comparable to international studies, while survival is longer than two years.

**KEY WORDS:** Breast, cancer, HER-2/neu, prognostic, predictive, factors.

---

Recibido: 22/03/2014 Revisado: 18/04/2014

Aceptado para publicación: 12/06/2014

Correspondencia: Dra. María Antonieta Rodríguez Guerra. Av. 16 de Septiembre Instituto Autónomo

---

Hospital Universitario de los Andes. Mérida. Tel: (0274) 2639304 -263859504166864.99- 04249121892. E-mail: antonieta239@gmail.com.

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer de mama es la enfermedad maligna más común en mujeres a nivel mundial; es la primera causa de muerte en países desarrollados <sup>(1,2)</sup>. En Venezuela es la primera en frecuencia, provocando el 20 % de las muertes por cáncer <sup>(3)</sup>. Presenta una incidencia de 42,5 por 100 000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 13,7 por 100 000 habitantes. Para el año 2008, se diagnosticaron 3 549 casos nuevos y 1 449 muertes registradas según el anuario epidemiológico de morbilidad del Registro Central de Cáncer del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para La Salud (MPPS) <sup>(4)</sup>.

El cáncer de mama en países desarrollados se incrementa paulatinamente, sin embargo, la muerte por su causa ha disminuido, lo cual se atribuye al diagnóstico temprano o al incremento de la supervivencia resultante del uso de la terapia adyuvante <sup>(3)</sup>. En países en vías de desarrollo el cáncer de mama representa un problema sanitario, con aumento en las tasas de incidencia y mortalidad, que refleja ausencia de prevención, un mínimo control de los cánceres tempranos y por ende una alta proporción de cánceres diagnosticados en estadios avanzados <sup>(4)</sup>. Los factores pronósticos en el cáncer de mama se asocian con metástasis temprana y con el potencial de crecimiento del tumor; que incluye el tamaño tumoral, el tipo histológico, grado histológico, infiltración y estado ganglionar. Los factores predictivos se asocian con la sensibilidad relativa o resistencia a terapias específicas, y con la amplificación del oncogén HER2/neu <sup>(5)</sup>. Se estima que 20 % a 30 % de los cánceres de mama sobre expresan esta proteína <sup>(5,6)</sup>.

Para el Estado Mérida los datos disponibles más recientes derivan de la base de datos de la Coordinación Regional de Oncología del estado Mérida (Corpo-Salud), y corresponden al año 2011. Dichos datos nos muestran, una tasa de morbilidad por esta patología, ocupa

el 1er lugar con un 12,7 x 100 000 habitantes, seguido del cáncer de cérvix con un 11,82 %. La tasa de mortalidad para el mismo año, el cáncer de mama ocupaba el 1er lugar con una tasa de 11,5 %. El grupo de edad más afectada fue entre 45 a 64 años <sup>(6)</sup>.

La clasificación del cáncer de mama ha evolucionado desde la antigüedad, cuando se fundamentaba en el examen físico y la terapia se decidía en base a la clínica, morfología, compromiso axilar y tamaño tumoral. El *College of American Pathologist (CAP)* y *American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC)* <sup>(7,8)</sup>, presentan la estadificación convencional basados en el sistema TNM, esta clasificación histológica del cáncer de mama sigue siendo importante, pero desde finales del siglo pasado, la biología molecular nos permite tener una nueva perspectiva que lleve a un abordaje terapéutico diferente, permitiendo comprender mejor el pronóstico clínico y predecir la respuesta a los tratamientos sistémicos. Todos estos factores han sido extensamente validados <sup>(9)</sup>.

La clasificación molecular es utilizada como factor predictivo de los diferentes tratamientos, lo cual no significa que la clasificación histopatológica TNM, pierda vigencia, pues continúa estableciendo la conducta dentro de la patología <sup>(10)</sup>.

La inmunohistoquímica (IHQ), es un estudio histopatológico fundamentado en inmunotinción que genera la formación del complejo antígeno-anticuerpo <sup>(11)</sup>. Este método determina varios subtipos de cáncer de mama, que se diferencian en su patrón de expresión genética <sup>(10)</sup>. El uso de IHQ, ejerce un impacto sobre el pronóstico, tratamiento y supervivencia de las pacientes con patología mamaria maligna por ofrecer una visión del riesgo y la terapéutica a seguir <sup>(10,11)</sup>.

La clasificación molecular del cáncer de mama, basado en la tecnología de microarray de ADN de perfiles de carcinoma de mama invasivo ha identificado cuatro (4) subtipos de cáncer de mama morfológicamente similares

(luminal A, luminal B, sobre-expresión de HER2, y basal-like), con claras diferencias en pronóstico y respuesta al tratamiento. Esto es un vívido ejemplo de la heterogeneidad del cáncer de mama <sup>(12,13)</sup>.

Los tumores que presentan sobre-expresión son más agresivos, tienen un crecimiento más rápido, una mayor probabilidad de recurrencias posterior a tratamiento y pueden responder de manera diferente a las terapias habituales, por lo que generalmente los pacientes tienen un pobre pronóstico <sup>(14)</sup>. El oncogén HER2/neu es un determinante biológico predictivo esencial en el cáncer de mama por su papel como diana terapéutica del trastuzumab, anticuerpo humanizado anti HER2, que se emplea en estadios avanzados de la enfermedad con respuestas clínicas significativas <sup>(15)</sup>.

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama, los factores pronósticos y predictivos ayudarán en la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad.

Un factor pronóstico aporta información sobre la evolución clínica de la enfermedad en el momento del diagnóstico independientemente del tratamiento aplicado. Se puede definir como cualquier medida que se correlaciona de manera independiente con el período libre de enfermedad o supervivencia global en ausencia de tratamiento y que se puede correlacionar con la historia natural de la enfermedad. A pesar de que estos factores han sido ampliamente estudiados, la evolución del cáncer de mama es, con frecuencia, impredecible, y admite un gran número de posibilidades. De esta manera, los marcadores pronósticos nos sirven para conocer la enfermedad, predecir la evolución de la misma, definir grupos de riesgo, orientar los tratamientos y planificar las estrategias terapéuticas informando adecuadamente al paciente. Un factor predictivo en cambio, aporta información relacionada con la probabilidad de respuesta a un tratamiento determinado, son variables relacionadas en distinta medida con

las dianas terapéuticas. Hay factores como la expresión del oncogén HER2/neu que son tanto factores pronósticos como predictivos de respuesta al tratamiento con trastuzumab, pero no necesariamente los factores pronósticos de supervivencia han de ser también predictivos ni viceversa <sup>(16,17)</sup>.

### **Receptores hormonales**

La presencia de receptores de estrógeno o de progesterona es favorable para la supervivencia a los 5 años en comparación con pacientes en el mismo estadio pero con tumores con receptores hormonales negativos. Esta diferencia a los 10 años es menos evidente. Sin embargo, los receptores de estrógenos en el cáncer de mama se han utilizado principalmente para predecir la respuesta de este tumor a la terapia endocrina, por lo que se considera el factor de valor predictivo más importante y útil en la actualidad. Se estima para todos los cáncer de mama esporádicos una frecuencia de expresión de receptores estrogénicos entre 70 %-85 % y de 56 % para los receptores de progesterona <sup>(18)</sup>.

### **Sobre-expresión HER2 Neu**

El gen HER2Neu, también conocido como c-ErbB-2, se encuentra localizado en el cromosoma 17, en la posición 17q21, que codifica para una glicoproteína transmembrana de 185kDa, con actividad intrínseca tirosina quinasa. Es un miembro de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidermal, EGFR O ErbB. Esta familia de proteínas consiste en cuatro grupos de receptores relacionados: ErbB (Her-1), ErbB-2 (HER2/neu) que es el más importante, ErbB3 (HER-3) y ErbB-4 (HER-4) cada uno con afinidad por ligandos de activación específicos. Esta familia de receptores se encuentra localizada en la membrana plasmática celular y está involucrada en la división y proliferación celular, básicamente en la comunicación célula-célula y célula-estroma, proceso conocido como transducción de señal, en el cual factores

de crecimiento externo o ligandos afectan la transcripción de varios genes por fosforilación o desfosforilación<sup>(18,19)</sup>.

Los receptores de la familia ErbB son activados por dimerización, con la cual produce una activación de la función tirosina-quinasa de la porción intracelular del receptor; dando inicio a la cascada de señales de transducción intracelulares, estimuladoras de la actividad mitogénica como Ras/Raf/MEK/MAPK. Estas proteínas regulan la proliferación, diferenciación, supervivencia celular y angiogénesis. La estimulación constitutiva de estas vías por medio de mecanismos autocrinos o de otros mecanismos se asocia con varios tipos de cáncer en la especie humana, en donde se induce la proliferación celular, la resistencia a radioterapia y quimioterapia, provocando fenómenos anti-apoptóticos, de angiogénesis y los fenómenos de invasión y metástasis<sup>(16,17)</sup>. El gen HER2/neu está amplificado a bajos niveles en muchos tejidos normales, incluyendo el tejido mamario sano, y se cree que regula el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular. La sobreexpresión de la proteína HER2/neu es el resultado de anomalías en la amplificación del gen HER2/neu (incrementando su número de copias), en el 90 % a 95 % de los casos<sup>(17)</sup>. La amplificación del oncogén HER2neu determina que cada copia del gen puede ser transcripta y traducida llevando a una sobreproducción de ARNm y de la proteína correspondiente. La sobre-expresión del oncogén en el tejido tumoral mamario es positiva en el 25 % -30 % de los casos<sup>(18)</sup>.

Los cánceres de mama con sobre-expresión del HER2Neu suelen tener un fenotipo de tumor agresivo y unas características histológicas particulares como son alto grado nuclear, actividad mitótica aumentada y ausencia de receptores hormonales. Se aprecia un aumento en el número de recaídas y disminución en el tiempo de supervivencia. Se considera la sobre-expresión del HER2Neu como un marcador de

mal pronóstico y de factor predictivo como diana terapéutica, válida para el tratamiento de esta enfermedad<sup>(16-18)</sup>.

### **Métodos moleculares para la identificación de HER2/neu en el cáncer de mama**

Existe un gran número de métodos disponibles para la detección y medición de la expresión de HER2/neu; unos se basan en la sobre-expresión de la proteína con el uso de la IHQ y otros evalúan la amplificación del gen con diferentes técnicas como son: FISH, CISH y PCR en tiempo real, existiendo la posibilidad de usar la técnica ELISA para medir el antígeno en el suero<sup>(17,18)</sup>. Sin embargo, en nuestra revisión solo nos dedicaremos a explicar los dos primeros

#### **IHQ**

La IHQ es una técnica semi-cuantitativa usada para la cuantificación de la expresión de proteínas; revela diferentes epítopes de la proteína presentes en la superficie de la célula. Detecta el receptor HER2/neu sobre la membrana celular por medio de anticuerpos que se unen al receptor HER2/neu. Este receptor es el blanco al cual se une el anticuerpo monoclonal, y por lo tanto, la sobre-expresión de esta proteína debe predecir la respuesta a este agente. Son varios los anticuerpos antiHER2/neu disponibles comercialmente, las cuales tienen distintas sensibilidades y especificidades; los más usados son los anticuerpos policlonales R60 y A0485 (Dako, usado solo o como parte del HercepTest). La interpretación de los resultados de IHQ se basa en la valoración de la intensidad de la coloración de las membranas celulares y el porcentaje de células tumorales positivas. Los resultados se reportan en una escala de 0 a 3. Los puntajes 0 y 3 tienen mejor concordancia; caso contrario con los niveles intermedios 1 y 2. El laboratorio del IHQ debería realizar su validación interna de tu técnica y comparar los resultados con hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Con el cual la concordancia para los casos leídos como

+1 debe ser del 95 % (ausencia de amplificación). Debido a que los estudios han demostrado que entre un 15 % y 25 % de los casos leídos como +2 tienen amplificación del gen; todos los casos +2 por protocolo deberían ser sometidos a FISH <sup>(18,19)</sup>.

## FISH

FISH es un método molecular citogenético que permite cuantificar el número de copias de un gen; útil en la investigación de anomalías en genes y cromosomas, incluyendo translocaciones, deleciones y reordenamientos celulares. FISH se considera el estándar de oro para evaluar sobre-expresión del HER2/neu debido a que los estudios del uso del trastuzumab muestran que la predicción de respuesta al tratamiento es superior usando FISH. La sensibilidad y especificidad es del 98 % y 100 % respectivamente. El algoritmo recomendado para la evaluación del HER2/neu es el siguiente: tamizaje inicial con prueba de IHQ. Todas las pacientes con un puntaje de +2 deben confirmarse por FISH debido a la alta tasa de falsos positivos. Las pacientes con puntaje +3 por IHQ y los +2 que tienen amplificación por FISH se consideran elegibles para el tratamiento con el anticuerpo monoclonal. Las pacientes con puntaje 0 o 1+ y los 2+ que no amplifican con FISH no se consideran elegibles para el tratamiento <sup>(19)</sup>.

## Anticuerpos monoclonales: trastuzumab

El anticuerpo monoclonal más estudiado en el tratamiento del cáncer de mama es el trastuzumab. Se conoce que inhibe al menos tres importantes vías de regulación de crecimiento tumoral. Altera la interacción de HER2 con otros miembros de la familia EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Modula la inmunidad del hospedero, activando las células natural killer involucradas en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos aparentemente implicada en la regresión tumoral. Reduce la micro-vasculatura tumoral e in vitro, reduce

la migración de células endoteliales (proceso importante en la angiogénesis) <sup>(20)</sup>.

Inicialmente la indicación de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de membrana HER2/neu (trastuzumab) en pacientes con cáncer de mama se limitaba a las pacientes en estadio IV. Diferentes estudios han comprobado que las pacientes metastásicas y con sobre-expresión de HER2 tratadas con trastuzumab presentaron más respuestas, más duración de la misma, mejor tiempo hasta la progresión y mejor calidad de vida. Sin embargo, recientemente cuatro grandes estudios (NSABP B-31226, NCCTG N9831, HERA230 y BCIRG 006263) han investigado la eficacia y la seguridad de uno a dos años de trastuzumab dado en combinación con o después de la quimioterapia adyuvante estándar. Los estudios demostraron que un año de trastuzumab más quimioterapia adyuvante mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad entre 33 %-52 % y la supervivencia global entre un 34 % y 41 % y que la reducción del riesgo relativo es independiente del tamaño tumoral, el estado ganglionar o los receptores hormonales, dando como resultado la rápida incorporación del trastuzumab en el tratamiento adyuvante estándar de mujeres con carcinomas mamarios HER2 positivos <sup>(21-23)</sup>.

## Quimioterapia

Los datos del metanálisis del *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG) muestran que el beneficio de la quimioterapia adyuvante está presente en todos los subgrupos de pacientes con carcinoma invasivo no metastásico (o enfermedad locoregional) variando en términos absolutos dependiendo del pronóstico basal. Múltiples análisis retrospectivos han sugerido que la sobre-expresión de HER2 está asociada con un beneficio relativo de esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas. Quimioterapia con taxanos puede ser especialmente importante en tumores con receptores estrogénicos negativos o con sobre-

expresión de HER2<sup>(23)</sup>.

### Objetivo general

- A. Identificar los factores pronósticos y predictivos de las pacientes con cáncer de mama con sobre-expresión del HER2/Neu en el Hospital Universitario de Los Andes, período enero de 2006- julio de 2012.
- B. Estudiar la supervivencia en pacientes con cáncer de mama que sobre expresen el oncogén Her-2/neu, atendidas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), desde enero 2006 hasta julio 2012. Todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, se trataron de acuerdo a los protocolos de su estadiaje clínico.

### Objetivos específicos

1. Conocer las características socio-demográficas del cáncer de mama en las pacientes que consultan al Hospital Universitario de Los Andes, período 2006-julio 2012.
2. Describir los resultados de IHQ de las pacientes con cáncer de mama que sobre-expresan el oncogén HER2/neu.
3. Identificar los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama con sobre-expresión del oncogén HER2/neu.
4. Identificar los factores predictivos en las pacientes con cáncer de mama con sobre-expresión de HER2/neu.
5. Conocer la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama con sobre-expresión de HER2/neu.

## MÉTODO

Tipo de estudio: descriptivo. Serie clínica: retrospectiva no concurrente. Sitio de investigación: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. La población

está constituida por 605 pacientes con cáncer de mama que acudieron al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en el período enero 2006 a julio 2012. Se realizó un muestreo intencional de aquellos casos que reportaron por IHQ sobre-expresión del oncogén her-2/neu, obteniéndose una muestra de 56 pacientes.

### Protocolo de seguimiento oncológico

#### • Visita médica:

1. Primeros dos años, cada tres (3) meses
2. Entre segundo al quinto año, cada seis (6) meses
3. Mayor de cinco años, cada doce (12) meses

#### • Estudios:

##### A. Imaginología:

1. Gammagrafía ósea, cada 12 meses
2. Rayos X tórax, cada 6 meses
3. Mamografía, cada 6 meses
4. TAC (Cabeza-tórax-abdomen), cada 6 meses o SOS.
5. Ecograma Doppler mamario, cada vez que acude a la consulta.
6. Ecograma abdómino-pélvico, cada vez que acude a la consulta.

##### B. Laboratorio

1. Hematología completa, cada vez que acude a la consulta.
  2. Perfil renal completo, cada vez que acude a la consulta.
  3. Perfil hepático completo, cada vez que acude a la consulta.
  4. Marcadores tumorales (CEA, Ca153), cada vez que acude a la consulta.
- La sospecha de recidiva de la enfermedad se confirma con estudio histopatológico bien sea óseo o partes blandas y discutida en comité oncológico del IAHULA.
  - El estudio de IHQ se realizó extra hospitalariamente, la institución no cuenta con este tipo

de estudio, por lo que se acudió al medio privado fuera del Estado Mérida.

**Criterios de inclusión**

Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, con estudio de IHQ que sobre exprese el oncogén Her-2/neu, independientemente del estadio, desde enero 2006 hasta julio 2012

**Criterios de exclusión**

1. Pacientes con patología mamaria sin diagnóstico histopatológico.
2. Pacientes con lesiones pre-malignas o malignas de otra índole.
3. Pacientes embarazadas con cáncer de mama.
4. Pacientes que se nieguen a participar en el estudio o sus familiares.

**Tamaño de la muestra**

Todas las pacientes que presentaron cáncer de mama, acorde con los criterios de inclusión y exclusión atendidas en el IAHULA, desde enero 2006 hasta julio 2012.

**VARIABLES DE ESTUDIO**

1. Variables independientes: pacientes con cáncer de mama con Her-2/neu.
2. Variables dependientes: supervivencia.

**Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas fueron descritas, usando las medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar), se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis de significación estadística se realizó por el Test de Chi cuadrado con una P menor o igual a 0,05. Se usó la t de Student para la comparación de medidas de las variables numéricas. Luego se realizó el análisis de supervivencia por el método de Kaplan- Meier.

**RESULTADOS**

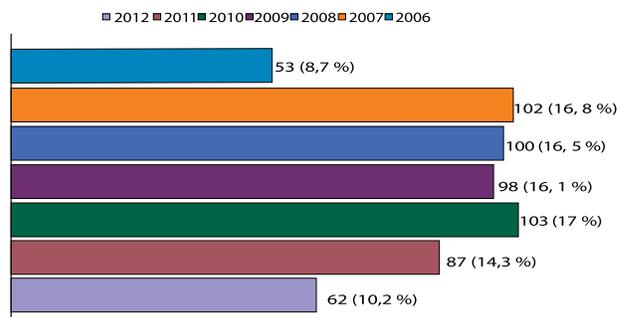


Figura 1. Distribución por año de ingreso de pacientes

El número de pacientes con cáncer de mama que consultan al IAHULA ha mantenido un crecimiento constante a excepción hecha de los años 2008, y 2012, en este último las baja fue considerable; que se atribuye a que solo se tomó en cuenta la primera mitad del año.

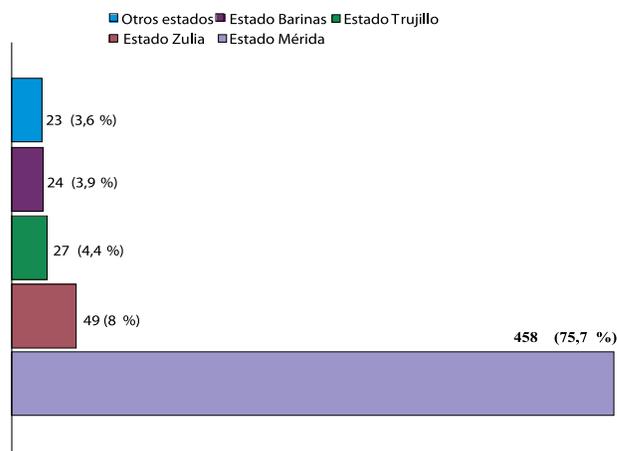


Figura 2. Distribución por procedencia de estados del país

Se agruparon las pacientes por estados geográficos de referencia, en donde podemos apreciar que el 75,7 % de la población que consulta al IAHULA proviene del Estado Mérida.

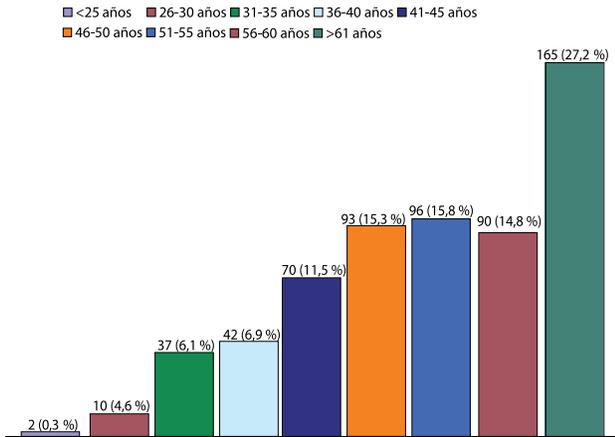


Figura 3. Distribución por grupo etario.

La mediana de edad de las pacientes es 53,5 años. Podemos apreciar como hay un incremento progresivo del cáncer de mama a medida que avanza la edad. Siendo los grupos etarios de 46 a 50 años y 51 a 55 años en los que con mayor frecuencia se realiza diagnóstico de cáncer de mama con 15,37 % y 15,86 % respectivamente.

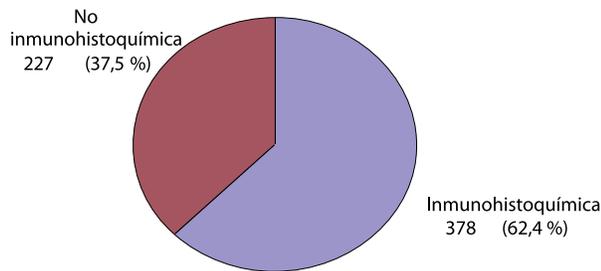


Figura 4. Pacientes con cáncer de mama que con reporte de IHQ.

Podemos observar que el 62,2 % de la población posee el estudio de inmunohistoquímica.

El 78,83 % de las pacientes no sobre-expresan el oncogén (276 pacientes HER2neu 0 y 22 pacientes HER2neu +1). El 21,15 % de las pacientes expresan débil y fuertemente el oncogén HER2/neu. De las 56 pacientes HER2/neu +++ 12 pacientes fueron incluidas en este grupo porque su diagnóstico se confirmó por prueba de Fisher.

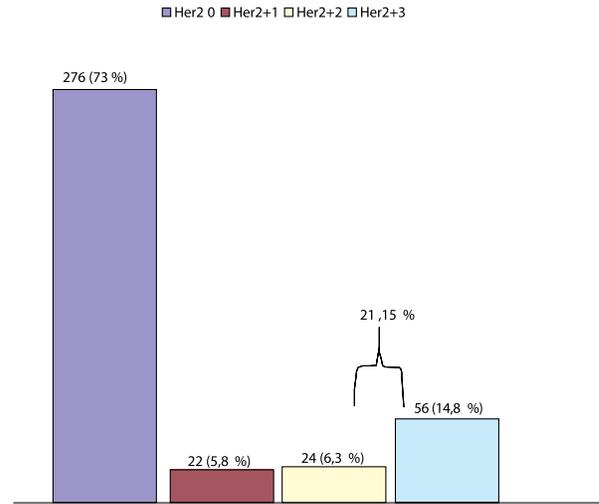


Figura 5. Distribución por grupo reporte de IHQ.

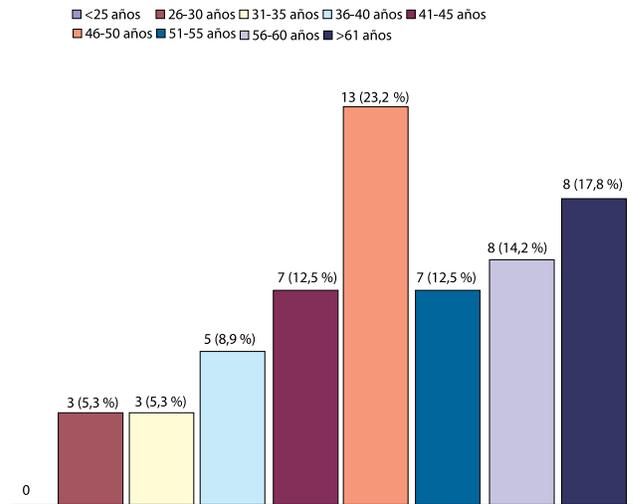


Figura 6. Distribución por grupo etario de las pacientes con sobre-expresión HER2/neu.

La mediana de edad es 49,8 años. Las pacientes del grupo etario 46-50 años fue el que más predominó, con 23,21 %, le sigue el grupo etario > 61 años con 17,8 %.

El estado posmenopáusico ocupa el 62,5 % de las pacientes (Figura 7).

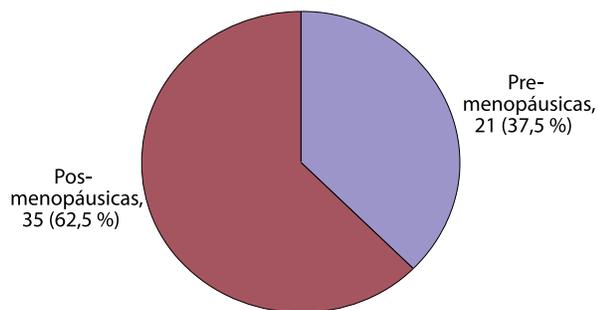


Figura 7. Distribución por estado menopáusico.

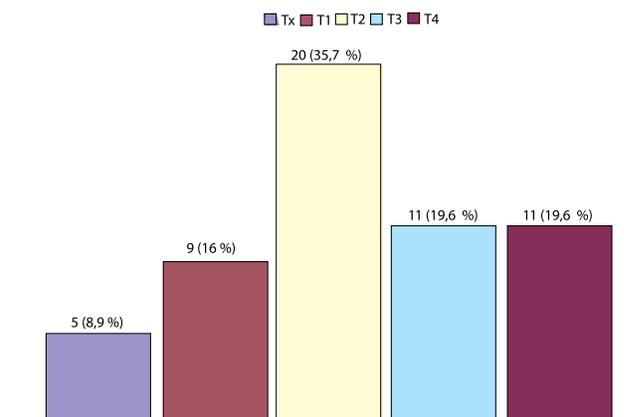


Figura 9. Distribución por el tamaño tumoral (T).

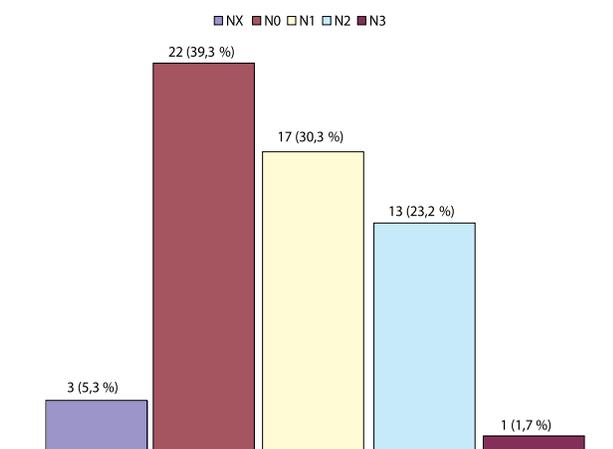


Figura 8. Distribución por estado ganglionar (N) de las pacientes.

Se describe que el grupo “N0” del estado ganglionar fue el más representativo con 39,2 %. Le sigue el grupo “N1” CON 30,3 % (Figura 8).

El grupo más representativo referente al estado tumoral incluye al “T2” 35,71 % de los caso. Le siguen, “T3” y “T4” con 19,6 % respectivamente (Figura 9).

Los receptores hormonales que más expreso fue el grupo de receptores de estrógeno y progesterona negativos 62,5 % (Figura 10).

El grupo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante con 92,8 % (Figura 11).

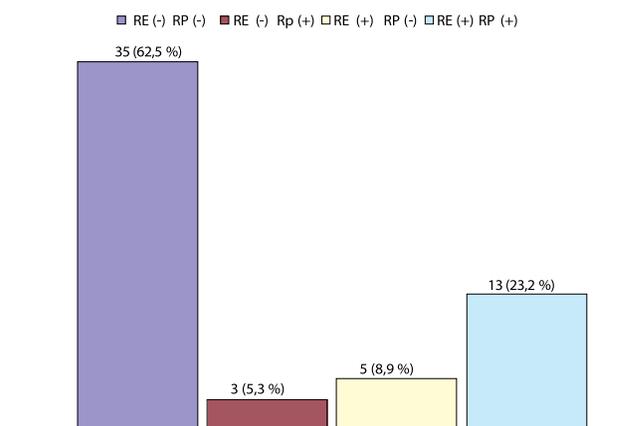


Figura 10. Distribución por el estado de los receptores hormonales.

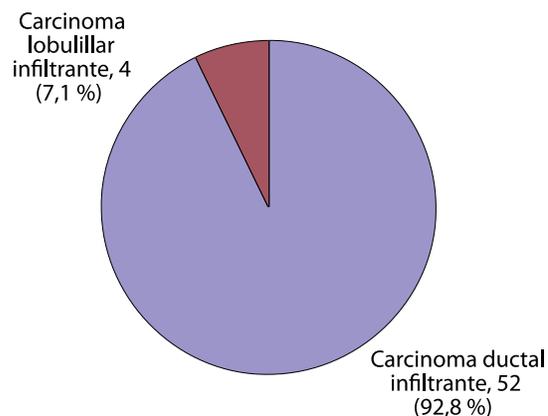


Figura 11. Distribución por el tipo histológico.

La gradación histológica más frecuente corresponde al grupo moderadamente diferenciado con 60,71 % (Figura 12).

El 50 % de las pacientes son beneficiadas por el esquema de tratamiento dado por neoadyuvancia + cirugía + adyuvancia. Le sigue el 33,9 2% reciben cirugía + adyuvancia (Figura 13).

Se observa que al año del tratamiento permanecen vivas el 92 % de las pacientes, y los dos años permanecen vivas el 83,2 % de las pacientes (Figura 14).

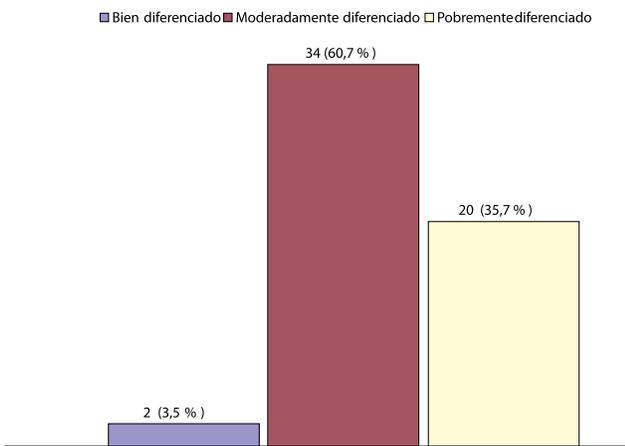


Figura 12. Distribución por gradación histológica.

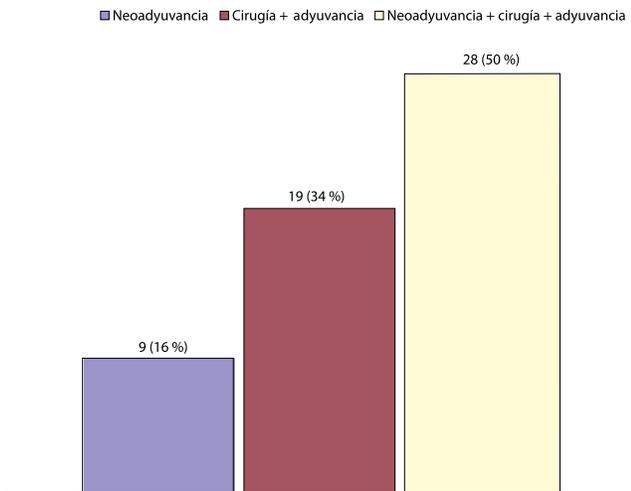


Figura 13. Distribución por el tipo de tratamiento recibido.

A pesar de que la diferencia entre las funciones de supervivencia no son significativamente diferentes ( $P=0,176$ ), se observa que el riesgo de morir aumenta al aumentar el tamaño del tumor.

Los resultados indican que el riesgo de morir por causas asociadas al cáncer de mama es significativamente mayor para el grupo de las posmenopáusicas cuando se compara con el de las premenopáusicas ( $P = 0,045$ ).

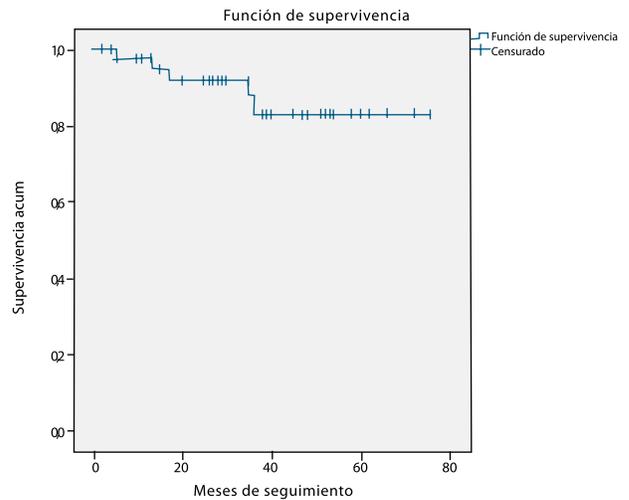


Figura 14. Función de supervivencia global.

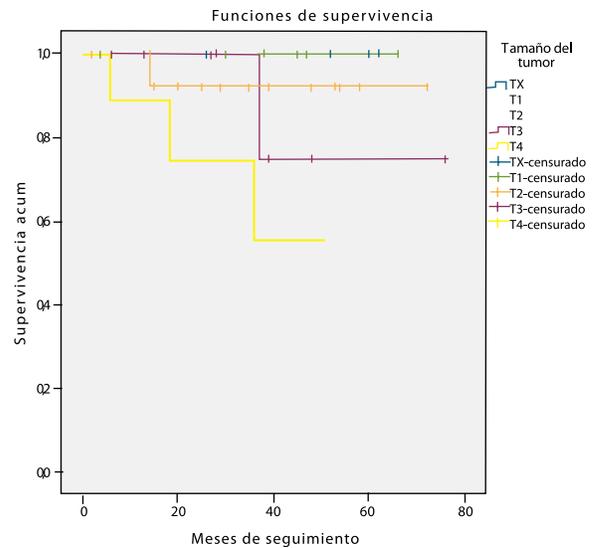


Figura 15. Función de supervivencia global.

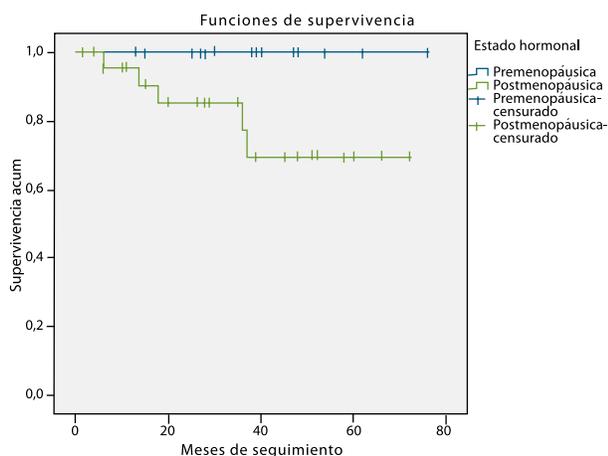


Figura 16. Función de supervivencia global.

## DISCUSIÓN

1. El número de pacientes con cáncer de mama que consulta al IAHULA se constituye por 605 pacientes, manteniendo un crecimiento constante. El 75,7 % de la población proviene del Estado Mérida. La mediana de edad es 53,5 años. Los grupos etarios de 46 a 50 años y 51 a 55 años representan los grupos con mayor diagnóstico de cáncer de mama. 15,37 % y 15,86 % respectivamente.
2. Solo el 62,2 % de la población posee el estudio de IHQ. El 78,83 % de las pacientes no sobre-expresan el oncogén. El 21,1 % de las pacientes expresan débil y fuerte el oncogén HER2/neu. 56 pacientes HER2/neu +++. Doce pacientes fueron incluidas en este grupo por confirmación diagnóstica.
3. La mediana de edad es 49,8 años. Las pacientes del grupo etario 46-50 años fue el que más predominó, con 23,21 %, le sigue el grupo etario > 61 años con 17,8 %. El estado posmenopáusico ocupa el 62,5 % de las pacientes. El grupo "N0" del estado ganglionar fue el más representativo con 39,2 %. Le sigue el grupo "N1" con 30,3 %.

El estado tumoral más representativo es "T2" 35,71 % de los casos, le sigue, "T3" y "T4" con 19,6 % respectivamente. Los receptores hormonales que más expresó fue el grupo de receptores de estrógeno y progesterona negativos 62,5 %. El grupo histológico más representativo fue el carcinoma ductal infiltrante con 93 %. La gradación histológica más representativa corresponde al grupo moderadamente diferenciado con 60,71 %.

4. Se observa que al año del tratamiento permanecen vivas el 92 % de las pacientes, y los dos años permanecen vivas el 83,2 % de las pacientes. El riesgo de morir aumenta al aumentar el tamaño del tumor. El riesgo de morir por causas asociadas al cáncer de mama es significativamente mayor para el grupo de las posmenopáusicas.

## Recomendaciones

- Promover el autoexamen mamario.
- Establecer screening mamario en el sector público para la captación de pacientes asintomáticas y portadoras de lesiones sospechosas y malignas acorde con criterios de riesgo de la patología mamaria maligna en los diferentes establecimientos de salud.
- Sensibilizar al sistema de salud para incorporar el estudio de la IHQ en establecimientos públicos y fomentarlo en los diferentes centros de referencia regional y nacional, para colocarlo al alcance de la población de bajo y mediano recurso económico por sus costos actuales.

## REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud "MPPS". Dirección de Oncología y Epidemiología. 2009. Disponible en: URL: [www.mpps.gov.ve](http://www.mpps.gov.ve).
2. Laviña R, Stefani E. Epidemiología del cáncer de mama. En: Hernández G, Bernardello E, Pinotti J, editores. Cáncer de mama. Caracas, Venezuela: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela; 1998. p.1-11.

3. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9(6):606-616.
4. Bruck P, Vilchez N, Ramos E, Barboza O, Ancer J, Flores JP. Expresión del HER2Neu en el adenocarcinoma ductal de la glándula mamaria: Correlación con parámetros histopatológicos y expresión de receptores estrogénicos en pacientes mexicanas. *Ginecol Obstet Mex*. 2006;74(10):516-22.
5. Rojas A, Valvuela I, Urdaneta K, Soto M, Álvarez F, Gonzalez I, et al. Relación entre la amplificación del oncogén C-erbB-2 y parámetros histológicos con supervivencia de enfermedad en pacientes con cáncer de mama. *Rev Méd Chile*. 2005;133:151-157.
6. Crabtree B, Neme Y, Rivera S, Olivares G. Receptores hormonales, Her-2/neu y p53 en pacientes con cáncer de mama. *Gamo*. 2005. Coordinación Regional de Oncología de Corpo-Salud del estado Mérida. 2009.
7. [No author's list]. Protocol revision date: January 2005. Applies to invasive carcinomas only. Based on AJCC/UICC TNM, 6a edición. Disponible en: URL: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
8. [No author's list]. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology V.2. 2007. Disponible en: URL: <http://www.nccn.org>.
9. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? *J Clin Oncol*. 2005;23:7350-7360.
10. Uribe JR, Hernández C, Menolascino F, Rodríguez J, Istúriz L, Márquez M, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):109-116.
11. Chan JK. Advances in immunohistochemistry: Impact on surgical pathology practice. *Semin Diagn Pathol*. 2000;17(3):170-177.
12. Buys D, Lara C, Ortiz C. Interpretación básica de inmunohistoquímica. Características generales de diversos anticuerpos y su localización celular y subcelular. *Patología*. 2007;45(3):126-140.
13. Burke H, Henson DE. The American Joint Committee on Cancer. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. *Cancer*. 1993;72:3131-3135.
14. Capote LG. Frecuencia del cáncer en Venezuela. Disponible en: URL: <http://www.fundacionbadan.org/30temaspdf/fasc-nro2.pdf>.
15. Morales L, Reigosa A, Caleiras E, Mora R, Marrero N, Payares E, et al. Expresión del HER2/neu en pacientes venezolanas con cáncer de mama localmente avanzado. *Invest Clin*. 2008;49(1):69-78.
16. Vázquez T, Krygier G, Barrios E, Cataldi S, Vázquez A, Alonso R, et al. Análisis de supervivencia de una población con cáncer de mama y su reacción con factores pronósticos: Estudio de 1 311 pacientes seguidas durante 230 meses. *Rev Med Urug*. 2005;21:107-121.
17. Artufel M, Valero A, Lledo R, Sagalés N, Llorca M, Carazo A, et al. Protocolo de estudio molecular del oncogén HER2/neu en el carcinoma de mama. *Clin Transl Oncol*. 2005;(11):504-511.
18. Gonzalez L, Aristizábal B. Evaluación de tres métodos moleculares para el rastreo e identificación de HER2/neu en cáncer de mama. *MED UPB*. 2010;29(1):17-40.
19. Pérez S, Muros B, Fernández JM, Blanco C, Mora R, Tutan F. Trastuzumab en el cáncer de mama metastásico HER2+. *Farm Hosp*. 2000;24(2):83-87.
20. Carranza H, Vargas C, Cardona A, Yepes A, Ospina V, Otero J, et al. Tratamiento con Trastuzumab en diversos escenarios del cáncer de mama: Experiencia en la Fundación Santa Fé de Bogotá. *Rev Colom Cancerol*. 2007;11(1):23-31.
21. González C. Características patológicas asociadas al carcinoma de mama HER2/neu positivo. *An Fac Med Lima*. 2005;66(2):89-99.
22. Sánchez R, Scheneider E, Marínez G, Fonfach C. Cáncer de mama. Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. *Cuad Cir*. 2008;22:55-63.
23. Smith I E. Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (HERA trial): Disease free and overall survival after 2 year median follow-up. Scientific Special Session, American Society of Clinical Oncology. (ASCO) Annual Meeting 2006. Disponible en: URL: [www.asco.org](http://www.asco.org).