

ARTÍCULO DE REVISIÓN

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INCIDENCIA DE LA SOBREENPRESIÓN DE HER2 EN PACIENTES PORTADORAS DE CÁNCER DE MAMA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO EN ESTADIOS INICIALES

Núñez De Pierro A, Allemand D, Elizalde J, Schiavi C, Rives L, Elli A, Schuster R, Muller Perrier G, Scarano D, Urrutía J, Aldini A, Marquez G, Cáceres V *

RESUMEN

Introducción

La posibilidad de identificar pacientes HER2 positivo y poder ofrecerles una terapia específica ha cambiado el pronóstico y la evolución de las mismas, es por ello que la determinación de sobreexpresión de HER2 es un factor clave para la toma de decisiones en el tratamiento del cáncer de mama.

Objetivo

Recolectar datos locales de la incidencia de la sobreexpresión de HER2 en la población con cáncer de mama de reciente diagnóstico y datos de anatomía patológica y la relación de los mismos con la sobreexpresión de HER2.

Materiales y método

Estudio epidemiológico que recolecta datos de las fichas de anatomía patológica y de las historias clínicas de pacientes con cáncer de mama operadas entre agosto de 2006 y agosto de 2007.

De las biopsias previamente realizadas de rutina en pacientes operadas, se tomó un extendido para la determinación de HER2 por inmunohistoquímica (IHQ) con un anticuerpo policlonal anti HER2 (Dako), recuperación antigénica en microondas, sistema de detección EnVision (Dako) y revelado con diaminobenzidina. Para interpretar los resultados se usó el *score* de ASCO/CAP.

Resultados

Ingresaron 342 pacientes, HER negativo, 285 pacientes (83%); dudoso, 19 pacientes (6%); y HER2 positivo, 38 pacientes (11%).

La edad promedio fue de 63,7 años. Se compararon las características clínicas y anatomopatológicas de ambas poblaciones (Tabla I).

Conclusiones

La incidencia de HER2 positivo fue inferior (11%) a las reportadas en otras series, probablemente influida por el tamaño de la muestra o por el estadio inicial de las pacientes.

* Productos Roche Argentina.
Correo electrónico para la Dra. Valeria Cáceres: valeria.caceres@roche.com

	HER2 neg. (n=285)	HER2 pos. (n=38)	Valor p
Edad [años] (promedio ± desvío estándar)	64,70±6,00	58,82±6,45	p<0,01
Mujeres en menopausia [%]	80,70	57,89	p<0,01
Tamaño tumoral [cm]	2,32±0,31	2,64±0,33	p<0,05
GH3 [%]	36,84	63,16	p<0,01
GN3 [%]	28,77	50,00	p<0,01
IM3 [%]	13,68	31,58	p<0,01
Necrosis tumoral [%]	19,65	47,37	p<0,01
Invasión vascular [%]	16,49	34,21	p<0,01
Desmoplasia [%]	28,77	36,84	p<0,01
Receptor de estrógeno positivo [%]	81,40	60,53	p<0,01
Receptor de progesterona positivo [%]	74,39	57,89	p<0,01

Tabla I

Los factores histológicos asociados a mayor agresividad y la menor edad estuvieron significativamente asociados a sobreexpresión de HER2 por análisis multivariado ($p<0,01$).

Palabras clave

HER2. Cáncer de mama inicial. Inmunohistoquímica. Estudio epidemiológico.

SUMMARY

Introduction

The possibility of identifying HER2 positive patients and offering them specific therapy has changed the prognosis and outcome of these patients; because of this, the determination of HER2 overexpression is a key factor for decision-making in breast cancer treatment.

Aim

To collect local data of the incidence of HER2 overexpression in recently diagnosed breast cancer population and anatomic pathology data and its relationship to HER2 overexpression.

Materials and methods

Epidemiological study collecting data from anatomic pathology records and medical histories of patients with breast cancer who had surgery between August

	HER2 neg. (n=285)	HER2 pos. (n=38)	p value
Age [years] (mean ± DS)	64.70±6.00	58.82±6.45	p<0.01
Menopausal women [%]	80.70	57.89	p<0.01
Tumor size [cm]	2.32±0.31	2.64±0.33	p<0.05
HG3 [%]	36.84	63.16	p<0.01
NG3 [%]	28.77	50.00	p<0.01
MI3 [%]	13.68	31.58	p<0.01
Tumoral necrosis [%]	19.65	47.37	p<0.01
Vascular Invasion [%]	16.49	34.21	p<0.01
Desmoplasia [%]	28.77	36.84	p<0.01
Positive estrogen receptor [%]	81.40	60.53	p<0.01
Positive progesterone receptor [%]	74.39	57.89	p<0.01

Table I

2006 and August 2007.

Samples were taken from routine biopsies previously performed on patients who had surgery, for HER2 determination by immunohistochemistry (IHC) with a polyclonal anti HER2 antibody (Dako), microwave antigen retrieval, EnVision detection system (Dako), and diaminobenzidine processing. The ASCO/CAP score was used to interpret the results.

Results

Three hundred forty-two patients enrolled; HER2 negative, 285 patients (83%); HER2 uncertain, 19 patients (6%); HER2 positive, 38 patients (11%).

The age average was 63.7 years. The clinical and anatomopathological characteristics were compared for both populations (Table 1).

Conclusion

The HER2 positive incidence was lower (11%) than reported in other series, probably influenced by the size of the sample or by the patient's initial stage.

Younger age and histological factors related to greater aggressiveness were significantly associated to HER2 overexpression by multivariate analysis ($P < 0.01$).

Key words

HER2. Initial breast cancer. Immunohistochemistry. Epidemiological study.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con un comportamiento clínico y biológico altamente variable, definiéndose distintos subgrupos dentro de la misma enfermedad; el cáncer de mama HER2 positivo es uno de ellos.

Esta entidad se distingue por la sobreexpresión del oncogén HER2/neu y la disponibilidad de una terapia blanco dirigida: el anticuerpo monoclonal trastuzumab.

Todas las células epiteliales normales contienen dos copias del gen HER2/neu y expresan bajos niveles del receptor HER2 en la superficie celular. En algunos casos, durante la transformación oncogénica el número de copias del gen por célula aumenta (amplificación), con el consecuente incremento de la transcripción del mRNA y del número de receptores en la membrana celular (sobreexpresión).

Aproximadamente 20% de las pacientes con cáncer de mama tienen tumores que sobreexpresan y/o amplifican el HER2/neu,¹⁻⁷ un importante indicador de pronóstico involucrado en el enfoque clínico y terapéutico de la enfermedad.

El c-erbB-2 y el HER2/neu, son dos siglas

que describen a la misma molécula, el producto del oncogén presente en el cromosoma 17 en los seres humanos y vinculado a la regulación del crecimiento y diferenciación celular, y al desarrollo tumoral.^{8,9}

El oncogén c-erbB-2 pertenece a la misma familia que el EGFR y codifica para la proteína de transmembrana HER2, de 185 kd, con actividad intracelular de tirosina-quinasa que activa una cascada de señales hacia el núcleo con activación del gen.^{10,11}

El receptor de HER2 no tiene identificado un ligando, pero tiene la capacidad de formar un homodímero (HER2-HER2) o un heterodímero con otros miembros de la familia HER para la activación de la cascada de señales intracelulares relacionadas con la regulación del crecimiento celular.^{12,13}

Los estudios *in vivo* e *in vitro* indican que la amplificación del gen HER2 y la sobreexpresión de la proteína juegan un rol clave en la carcinogénesis y metástasis.

La transfección (incorporación de ADN exógeno en la célula) del gen HER2 en líneas celulares humanas de cáncer de mama y cáncer de ovario,^{14,15} produce características de creci-

NÚMERO DE PACIENTES INGRESADAS POR CENTRO	
Hospital General de Agudos Dr. Fernández	103
Hospital General de Agudos Dr. Pirovano	65
Hospital Ramos Mejía	39
CIEM	33
Hospital General de Agudos Dr. Piñero	30
Hospital Rivadavia	30
Hospital General de Agudos Dr. Álvarez	30
Hospital Bocalandro	12

Tabla II

miento más agresivas: aumento de la síntesis de ADN, crecimiento celular, crecimiento en agar in vitro, tumorigenicidad, y potencial metastásico en ratones atímicos.¹⁷

El crecimiento de tumores y de líneas celulares de cáncer de mama que sobreexpresan el receptor de HER2 es inhibido por anticuerpos monoclonales anti-HER2.

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) constituye un factor de mal pronóstico asociado a: alto grado histológico,^{18,19} mayor agresividad biológica, menor supervivencia global y menor supervivencia libre de enfermedad,¹⁶ menor expresión de receptores hormonales²⁰ y mayor riesgo de metástasis.²¹

Las variables de predicción tradicionales de pronóstico en cáncer de mama, incluyen: tipo histológico, tamaño y grado histológico tumoral; compromiso ganglionar, invasión vascular, estado de receptores de estrógeno y progesterona,

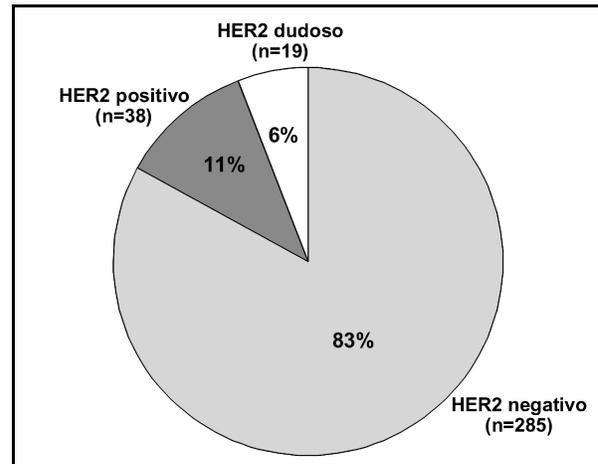


Figura 1. Distribución de la población.

índice de proliferación celular, fase S y ploidía.

Si bien es ampliamente conocida la influencia en la decisión terapéutica del tamaño y grado histológico tumoral, el compromiso ganglionar y los receptores hormonales, el Noveno Panel de Consenso de Expertos de Saint Gallen (Suiza), en enero de 2005, realizó un cambio fundamental en el algoritmo para la selección de terapia adyuvante. El panel adicionó la sobreexpresión y/o amplificación del gen HER2/neu para asignar categoría de riesgo, (asociación a peor pronóstico). El grupo de expertos, además, destacó el valor de predicción de HER2; es decir, la aún discutida menor probabilidad de respuesta al tamoxifeno; y además, la más clara reco-

	Total	HER2 neg.	HER2 pos.	HER2 dudoso /sin datos
Edad				
Años promedio	63,85	64,70	58,82	61,21
Rango	27-101	32-101	27-93	38-89
Sexo [n]				
Masculino	1 (0,29%)	1 (0,35%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Femenino	341 (99,71%)	285 (99,64%)	38 (100,00%)	19 (100,00%)
Antecedentes familiares [n]				
Cáncer de mama	124 (36,36%)	105 (36,23%)	13 (34,21%)	6 (31,58%)
Otras neoplasias	90 (72,58%)	78 (74,29%)	6 (46,15%)	6 (100,00%)
	61 (49,19%)	49 (46,67%)	7 (53,85%)	5 (83,33%)

Tabla III. Características demográficas y clínicas iniciales.

	Total	HER2 neg.	HER2 pos.	HER2 dudoso /sin datos
Menarquia				
Pacientes con datos [n]	331 (96,78%)	277 (97,19%)	38 (100,00%)	16, (84,21%)
Edad a la menarquia [años]	12,66±1,55	12,62±1,57	13,05±1,49	12,44±1,09
Menopausia				
Sí [n]	263 (76,90%)	230 (80,70%)	22 (57,89%)	11 (57,89%)
No [n]	72 (21,05%)	48 (16,84%)	16 (42,11%)	8 (42,11%)
Sin datos [n]	7 (2,05%)	7 (2,46%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Edad promedio [años]	47,99±5,46	48,07±5,51	47,61±5,32	47,21±5,39
Embarazos				
Paciente con embarazos [n]	283 (82,75%)	236 (82,81%)	32 (84,21%)	15 (78,95%)
Promedio de embarazos [n]	2,93±2,06	2,85±1,91	3,66±3,11	2,73±1,22
Pacientes con abortos [n]	98 (28,65%)	76 (26,67%)	12 (31,58%)	10 (52,63%)
Edad al primer embarazo [años]	24,65±5,55	24,92±5,68	23,29±4,57	23,10±5,13
Edad al último embarazo [años]	31,15±5,59	31,13±5,66	31,43±5,94	30,89±3,44

Tabla IV. Antecedentes ginecológicos.

	Total	HER2 neg.	HER2 pos.	HER2 dudoso /sin datos
Motivo de consulta				
Dolor	9 (2,63%)	7 (2,46%)	2 (5,26%)	0 (0,00%)
Tumoración	286 (83,63%)	239 (83,86%)	33 (86,84%)	14 (73,68%)
Pérdidas espontáneas por pezón	4 (1,17%)	0 (0,00%)	4 (10,53)	0 (0,00%)
Signos inflamatorios	4 (1,17%)	3 (1,05%)	1 (2,63%)	0 (0,00%)
Sin daños	2 (0,58%)	2 (0,70%)	0 (0,00%)	2 (28,57%)
Diagnóstico mamográfico [n/N]	287/340 (84,41%)	237/283 (84,73%)	33/38 (86,84%)	17/19 (89,47%)
Diagnóstico ecográfico [n/N]	110/330 (33,33%)	91/277 (32,85%)	14/36 (38,89%)	5/18 (27,78%)
Tratamiento previo [n/N]	6/339 (1,77%)	4/282 (1,42%)	2/38 (5,26%)	0 (0,00%)

Tabla V. Motivo de consulta al diagnóstico.

mendación de indicar tratamiento con taxanos y antraciclinas, en lugar de CMF (ciclofosfámi- da, metotrexato y 5-fluorouracilo)²² en este sub- grupo.

La sobreexpresión de HER2 también predi- ce la respuesta al anticuerpo monoclonal hu- manizado trastuzumab (Herceptin, Genentech, South San Francisco, CA), que se liga al recep- tor del HER2/neu,² y ha demostrado un signi- ficativo beneficio en la supervivencia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.³

El mecanismo de acción incluye: subregula-

ción de la sobreexpresión de HER2, degrada- ción acelerada del receptor, disrupción de la for- mación del heterodímero del receptor, señal al- terada de transducción e inducción de citotoxi- cidad mediada por anticuerpo.

En suma, realizando la determinación de HER2 puede seleccionarse a las pacientes que se beneficiarán de la terapia con trastuzumab y, además por las evidencias más actuales, se pue- de predecir en posmenopáusicas una superio- ridad de los inhibidores de aromatasa respecto a tamoxifeno equivalente a la observada en otros

	Total	HER2 neg.	HER2 pos.	HER2 dudoso /sin datos
Forma de ambas mamas				
Normal	320 (93,57%)	268 (94,04%)	34 (89,47%)	18 (94,74%)
Anormal	21 (6,14%)	16 (5,61%)	4 (10,53%)	1 (5,26%)
Tamaño de ambas mamas				
Normal	331 (96,78%)	275 (96,49%)	37 (97,37%)	19 (100,00%)
Anormal	10 (2,92%)	9 (3,16%)	1 (2,63%)	0 (0,00%)
Situación de ambas mamas				
Normal	330 (96,49%)	275 (96,49%)	36 (94,74%)	19 (100,00%)
Anormal	11 (3,22%)	9 (3,16%)	2 (5,26%)	0 (0,00%)
FD		1 (0,35%)		
Simetría				
Normal	286 (83,63%)	241 (84,56%)	29 (76,32%)	16 (84,21%)
Anormal	53 (15,50%)	41 (14,39%)	9 (23,68%)	3 (15,79%)
Vascularización de la piel				
Sí	17 (4,97%)	16 (5,61%)	1 (2,63%)	0 (0,00%)
No	324 (96,74%)	268 (94,94%)	37 (97,37%)	19 (100,00%)
Retracciones				
Sí	53 (15,20%)	39 (13,68%)	11 (28,95%)	2 (10,53%)
No	289 (84,50%)	245 (85,96%)	27 (71,05%)	17 (89,47%)
Ulceraciones / nódulos dérmicos				
Sí	5 (1,46%)	4 (1,40%)	1 (2,63%)	0 (0,00%)
No	336 (98,25%)	280 (98,25%)	37 (97,37%)	19 (100,00%)
Aumento de tamaño y forma del pezón				
Sí	6 (1,75%)	4 (1,40%)	2 (5,26%)	0 (0,00%)
No	335 (97,95%)	280 (98,25%)	36 (94,74%)	19 (100,00%)
FD		1 (0,35%)		
Desviac., retracción, grietas, eczemas				
Sí	9 (2,63%)	7 (2,46%)	2 (5,26%)	0 (0,00%)
No	332 (97,08%)	277 (97,19%)	36 (94,74%)	19 (100,00%)

Tabla VI. Hallazgos del examen físico.

subgrupos (TransATAC y TransBIG98),²³⁻²⁵ y mejores tasas de respuesta a regímenes quimioterápicos basados en taxanos y antraciclinas respecto a CMF.²⁶⁾

El método ideal para su detección debe ser simple en la realización, específico, sensible, estandarizado, reproducible, estable en el tiempo y que pueda realizarse sobre muestras de biopsias incluidas en parafina.

El test más utilizado para la detección de HER2 es la inmunohistoquímica (IHC) que mide la sobreexpresión de la proteína HER2.

La determinación de HER2 por IHC detecta

los niveles de la proteína (receptor) en su mayor parte intracelular y de transmembrana.

Las ventajas de la IHC es que ha sido adaptada específicamente para la detección de la proteína HER2 utilizando anticuerpos específicos, puede realizarse en tejidos frescos o de archivo, y emplea recursos técnicos y humanos ya disponibles en un laboratorio de patología.²⁷

Las desventajas son que la IHC utiliza distintos anticuerpos con variadas afinidades de unión y diferentes especificidades de epítopes, creando en consecuencia, diferencias en los resultados; y que los sistemas de puntuación de la sobreex-

	Total	HER2 neg.	HER2 pos.	HER2 dudoso /sin datos
Consistencia firme				
Sí	197 (57,60%)	173 (60,60%)	15 (39,47%)	9 (47,37%)
No	142 (41,52%)	110 (38,60%)	22 (57,89%)	10 (52,63%)
FD		2 (0,70%)	1 (2,63)	
Cambios en la consistencia				
Sí	165 (48,25%)	129 (45,26%)	25 (65,79%)	11 (57,89%)
No	175 (51,17%)	154 (54,04%)	13 (34,21%)	8 (42,11%)
FD		2 (0,70%)		
Zonas dolorosas				
Sí	7 (2,05%)	7 (2,46%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
No	333 (97,37%)	276 (96,84%)	38 (100,00%)	19 (100,00%)
Signos inflamatorios				
Sí	5 (1,46%)	4 (1,40%)	1 (2,63%)	0 (0,00%)
No	333 (97,37%)	278 (97,54%)	36 (94,74%)	19 (100,00%)
Presencia de tumor				
Sí	296 (86,55%)	246 (86,32%)	35 (92,11%)	15 (78,95%)
No	44 (12,87%)	37 (12,98%)	3 (7,89%)	4 (21,05%)
Cantidad de tumores				
Uno	290 (97,97%)	242 (98,37%)	34 (97,14%)	14 (93,33%)
Más de uno	6 (2,03%)	4 (1,63%)	1 (2,86%)	1 (6,67%)
Localización				
Mama derecha	141 (47,64%)	117 (47,56%)	16 (45,71%)	8 (53,33%)
Mama izquierda	137 (46,28%)	116 (47,15%)	15 (42,86%)	6 (40,00%)
Consistencia dura	285 (96,28%)	236 (95,93%)	35 (100,00%)	14 (93,33%)
Delimitación				
Sí	210 (73,68%)	188 (76,42%)	25 (71,43%)	9 (60,00%)
No	68 (23,86%)	52 (21,14%)	10 (28,57%)	5 (33,33%)
Movilidad				
Sí	196 (66,22%)	168 (68,29%)	19 (54,29%)	9 (60,00%)
No	91 (30,74%)	70 (28,46%)	16 (45,71%)	5 (33,33%)
Presencia de adenopatías	66 (22,30%)	51 (20,73%)	11 (31,43%)	4 (26,67%)

Tabla VII. Hallazgos a la palpación.

presión pueden diferir con medidas subjetivas de la intensidad y el patrón de tinción.

Sin embargo, con la estandarización de los tests, el apropiado control de calidad y el seguimiento de scores, la técnica de IHC ha podido mejorarse y es además reproducible, ya que las muestras que se realizan son permanentes y permiten revisiones e interconsultas.

Desarrollo de la técnica estandarizada del Programa Nacional de inmunomarcación para HER2/neu con microondas

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1. Xilol 5' por 4.
2. Alcohol absoluto 5' por 3.

	Total	HER2 neg.	HER2 pos.	HER2 dudoso /sin datos
Mama derecha				
CIE	12 (8,51%)	11 (9,40%)	1 (6,25%)	0 (0,00%)
CII	4 (2,84%)	1 (0,85%)	2 (12,50%)	1 (12,50%)
CSE	90 (63,12%)	75 (64,10%)	8 (50,00%)	7 (87,50%)
CSI	17 (12,06%)	15 (12,82%)	2 (12,50%)	0 (0,00%)
Retroareolar	10 (7,09%)	10 (8,55%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Otros	6 (4,26%)	2 (1,71%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Mama izquierda				
CIE	13 (9,77%)	11 (9,48%)	0 (0,00%)	1 (16,67%)
CII	8 (5,54%)	7 (6,03%)	1 (6,67%)	0 (0,00%)
CSE	85 (62,04%)	72 (62,07%)	11 (73,33%)	2 (33,33%)
CSI	16 (11,68%)	11 (9,48%)	2 (13,33%)	3 (50,00%)
Retroareolar	13 (9,49%)	13 (11,21%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Otros	2 (1,46%)	1 (0,83%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Tabla VIII. Localización del tumor.

3. Alcohol 96 5' por 3.
4. Agua destilada 5' por 1.
5. Poner los cortes en el microondas con ácido cítrico (potencia alta) 10' + 5' + 5' (si se evapora agregar agua destilada).
6. Dejar enfriar durante 20'.
7. Agua destilada 1' por 3.
8. Poner en solución de metanol (200 ml y 6 ml de agua oxigenada), durante 20' después lavar con agua destilada.
9. Lavar con TRIS 1 a 2'.
10. Aplicar el anticuerpo anti-HER2/neu (1:500) DAKO A0485® y dejar en la heladera hasta el día siguiente.
11. Lavar 3 veces con TRIS 5' c/u.
12. Secar y aplicar ENVISION+ (DAKO ®) durante 30' a temperatura ambiente.
13. Lavar 3 veces con TRIS 5' c/u.
14. Preparar solución de DAB+ (DIAMINO-BENCIDINE) DAKO® (1 ml *buffer* del DAB + 1 gota de DAB).
15. Poner los cortes en DAB 5'.
16. Lavar con agua destilada.
17. Hematoxilina.
18. Deshidratar, aclarar y montar.

LECTURA DE LOS RESULTADOS

Para interpretar los resultados se siguió la guía de HercepTest® que utiliza el score de 0 a 3+, considerándose positivos tumores que muestren tinción intensa (3+) en toda la membrana celular, en más del 10% de las células evaluadas.

- Score 0:** No se observa coloración de la membrana celular en menos del 10% de las células tumorales.
- Score 1+:** Coloración tenue en más del 10% de las células tumorales.
- Score 2+:** Coloración de la membrana moderada a completa en más del 30% de las células tumorales.
- Score 3+:** Colocación completa de la membrana intensa observada en más del 30% de las células tumorales.

La posibilidad de identificar pacientes HER2 positivas y poder ofrecerles una terapia específica ha cambiado significativamente el tratamiento y el pronóstico de este subgrupo, individual-

	Total	HER2 neg.	HER2 pos.	HER2 dudoso /sin datos
Diagnóstico histológico				
Ductal	10 (2,92%)	5 (1,75%)	4 (10,53%)	1 (5,26%)
Ductal infiltrante	245 (71,64%)	200 (70,18%)	29 (76,32%)	16 (84,21%)
Lobulillar infiltrante	26 (7,60%)	24 (8,42%)	0 (0,00%)	1 (5,26%)
Mucinoso	4 (1,17%)	4 (1,40%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Otros	52 (15,20%)	47 (16,49%)	4 (10,53%)	1 (5,26%)
FD	2 (0,58%)	2 (0,70%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Tamaño tumoral				
Promedio [cm]	2,39	2,32	2,64	2,83
Rango [cm]	0,10-9,90	0,10-9,90	0,50-9,00	0,20-8,00
Grado histológico				
1	30 (8,77%)	27 (9,47%)	2 (5,26%)	1 (5,26%)
2	102 (29,82%)	91 (31,93%)	6 (15,79%)	5 (26,32%)
3	140 (49,94%)	105 (36,84%)	24 (63,16%)	11 (57,89%)
1-2	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
2-3	9 (2,63%)	6 (2,11%)	3 (7,89%)	0 (0,00%)
FD	61 (17,84%)	56 (19,65%)	3 (7,89%)	2 (10,53%)
Grado nuclear				
1	31 (9,06%)	29 (10,18%)	0 (0,00%)	1 (5,26%)
2	137 (40,06%)	119 (41,75%)	13 (34,21%)	5 (26,32%)
3	110 (32,16%)	82 (28,77%)	19 (50,00%)	9 (47,37%)
1-2	1 (0,29%)	0 (0,00%)	1 (2,63%)	0 (0,00%)
2-3	17 (4,97%)	14 (4,91%)	1 (2,63%)	2 (10,53%)
FD	47 (13,74%)	41 (14,39%)	4 (10,53%)	2 (10,53%)
Índice mitótico				
1	126 (36,84%)	111 (38,95%)	7 (18,42%)	8 (42,11%)
2	97 (28,36%)	75 (26,32%)	15 (39,47%)	7 (36,84%)
3	52 (15,20%)	39 (13,68%)	12 (31,58%)	1 (5,26%)
FD	67 (19,59%)	60 (21,05%)	4 (10,53%)	3 (15,79%)
Necrosis				
Sí	82 (23,98%)	56 (16,65%)	18 (47,37%)	8 (42,11%)
No	89 (26,02%)	77 (27,02%)	7 (18,42%)	4 (21,05%)
FD	172 (50,29%)	152 (53,33%)	13 (34,21%)	7 (36,84%)
Número de ganglios comprometidos				
0	224 (65,50%)	191 (67,02%)	23 (60,53%)	10 (52,63%)
1 a 5	92 (26,90%)	77 (27,02%)	8 (21,05%)	7 (36,84%)
6 a 10	13 (3,80%)	8 (2,81%)	4 (10,53%)	1 (5,26%)
11 a 15	9 (2,63%)	7 (2,46%)	2 (5,26%)	0 (0,00%)
16 o más	4 (1,17%)	2 (0,70%)	1 (2,63%)	1 (5,26%)
Invasión vascular				
Sí	67 (19,59%)	47 (16,49%)	13 (34,21%)	7 (36,84%)
No	102 (29,82%)	87 (30,53%)	9 (23,68%)	6 (31,58%)
FD	171 (50,00%)	150 (52,63%)	16 (42,11%)	5 (26,32%)

Tabla IX. Anatomía patológica (continúa en la página siguiente).

	Total	HER2 neg.	HER2 pos.	HER2 dudoso /sin datos
Invasión neural				
Sí	38 (11,11%)	29 (10,18%)	6 (15,79%)	3 (15,79%)
No	103 (30,12%)	85 (29,82%)	13 (34,21%)	5 (26,32%)
FD	198 (57,89%)	169 (59,30%)	19 (50,00%)	10 (52,63%)
Desmoplasia				
Sí	100 (29,34%)	82 (28,77%)	14 (36,84%)	4 (21,05%)
No	59 (17,25%)	48 (16,84%)	6 (15,79%)	5 (26,32%)
FD	183 (53,51%)	155 (54,39%)	18 (47,37%)	10 (52,63%)
Expresión de RE				
Positivo	271 (79,24%)	232 (81,40%)	23 (60,53%)	16 (84,21%)
Negativo	68 (19,88%)	53 (18,60%)	15 (39,47%)	0 (0,00%)
Expresión de RP				
Positivo	247 (72,22%)	212 (74,39%)	22 (57,89%)	13 (68,42%)
Negativo	92 (26,90%)	73 (25,61%)	16 (42,11%)	3 (15,79%)

Tabla IX. Anatomía patológica (viene de la página anterior).

lizando la planificación del tratamiento y seleccionando las posibles intervenciones terapéuticas.

Para evaluar este potencial con rigor científico, las pacientes con sobreexpresión de HER2 deben ser identificadas en forma exacta, precisa y fidedigna, por lo que es esencial que los test sean reproducibles y estandarizados. Es importante determinar el estado HER2 al diagnóstico, porque esta información ha cobrado trascendencia en el manejo de la enfermedad primaria.

Bases y objetivos

OBJETIVOS PRIMARIOS

- Recolectar datos locales de la incidencia de la sobreexpresión de HER2 en la población con cáncer de mama de reciente diagnóstico.
- Recolectar datos locales de anatomía patológica en pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico, y la presentación de los mismos según la expresión de HER2.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Recolectar datos de cantidad de pacientes recientemente diagnosticadas con cáncer de mama en estadios iniciales.

MATERIALES Y MÉTODO

Este fue un estudio epidemiológico que recolectó datos de las fichas de anatomía patológica y de las historias clínicas de pacientes con cáncer de mama recientemente diagnosticado. De las biopsias previamente realizadas de rutina en pacientes ya operadas de cáncer de mama inicial, se tomó un extendido para la determinación de HER2 por inmunohistoquímica. Se recogieron datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama reciente en estadios iniciales operadas entre agosto de 2006 y agosto de 2007 en ocho hospitales con amplia experiencia en el diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 por inmunohistoquímica y se derivaron a tres centros de anatomía patológica con la mayor experiencia en la determinación de HER2 por

	HER2 neg. (n=285)	HER2 pos. (n=38)	Valor p
Edad [años] (promedio ± desvío estándar)	64,70±6,00	58,82±6,45	p<0,01
Mujeres en menopausia [%]	80,70	57,89	p<0,01
Tamaño tumoral [cm]	2,32±0,31	2,64±0,33	p<0,05
GH3 [%]	36,84	63,16	p<0,01
GN3 [%]	28,77	50,00	p<0,01
IM3 [%]	13,68	31,58	p<0,01
Necrosis tumoral [%]	19,65	47,37	p<0,01
Invasión vascular [%]	16,49	34,21	p<0,01
Desmoplasia [%]	28,77	36,84	p<0,01
Receptor de estrógeno positivo [%]	81,40	60,53	p<0,01
Receptor de progesterona positivo [%]	74,39	57,89	p<0,01

Tabla X

inmunohistoquímica, que forman parte de la estructura del Plan Nacional HER2, y que procesaron las determinaciones.

Se analizaron pacientes vivas o muertas con diagnóstico de cáncer de mama reciente, en estadios precoces de la enfermedad (I-II-IIIa, AJCC 1992) que hayan concurrido por primera vez al consultorio de Patología Mamaria en el año 2006/2007 y que fueron intervenidas quirúrgicamente entre agosto de 2006 y 2007.

Se describieron las características demográficas de la muestra, expresando las medias y los rangos de edad, tamaño tumoral, grado histológico, receptores hormonales de estrógeno y progesterona y número de ganglios metastásicos.

Se evaluaron las siguientes variables: sobreexpresión de HER2 por inmunohistoquímica; relación de la sobreexpresión de HER2 con el número de ganglios comprometidos; receptores de estrógeno, progesterona; tamaño tumoral; y grado histológico.

Características de la población

Al total de pacientes incluidas se les realizó la determinación de HER 2 (Tabla II).

La distribución de la población se observa en la Figura 1.

Las características demográficas y clínicas iniciales se ven en la Tabla III.

Los antecedentes ginecológicos se muestran en la Tabla IV.

La Tabla V describe el motivo de consulta al diagnóstico.

Los hallazgos del examen físico fueron los que se observan en la Tabla VI.

A la palpación se descubrieron los hallazgos que se describen en la Tabla VII.

En la Tabla VIII se muestra dónde se localizó el tumor.

La anatomía patológica se describe en la Tabla IX.

RESULTADOS

Ingresaron 342 pacientes: HER negativo, 285 pacientes (83%); dudoso, 19 pacientes (6%); y HER positivo, 38 pacientes (11%).

La edad promedio fue de 63,7 años. Se compararon las características anatomopatológicas de ambas poblaciones y se realizó el análisis univariado siendo estadísticamente significativos los ítems que se muestran en la Tabla X.

Además, en el análisis multivariado los siguientes factores demostraron estar independientemente asociados con la sobreexpresión de HER2:

- Menor edad (p<0,01).
- Mayor grado histológico (p<0,01).
- Receptor de estrógeno negativo (p<0,01).

CONCLUSIONES

La incidencia de HER2 positivo fue inferior (11%) a las reportadas en otras series, probablemente influenciado por el tamaño de la muestra o por el estadio inicial de las pacientes.

Los factores histológicos asociados a mayor agresividad y la menor edad estuvieron significativamente asociados a sobreexpresión de HER2 por análisis multivariado ($p < 0,01$).

REFERENCIAS

- Breast. In: American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY. Springer 2002; pp.171-180.
1. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3628-36, [PubMed Abstract].
 2. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3244-8, [PubMed Abstract].
 10. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52(1-3): 65-77.
 11. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2639-48.
 12. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783-92.
 13. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-181.
 14. Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 137-142.
 15. Kaptain S, Tan LK, Chen B. HER-2/neu and breast cancer. *Diagn Mol Pathol* 2001; 10: 139-152.
 16. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers: a review. *Gene* 1995; 159: 19-27.
 17. Cooke T, Rovelon P, Slamon D, Bohme C. I am HER2-positive - what does this mean? Providing answers to patient concerns. Program and abstracts of the European Cancer Conference; September 12-16, 1999; Vienna, Austria. EONS Symposium. Special EONS Symposium.
 18. Pinkas-Kramarski R, Eilam R, Alroy I, et al. Differential expression of NDF/neuregulin receptors ErbB-3 and ErbB-4 and involvement in inhibition of neuronal differentiation. *Oncogene* 1997; 15: 2803-2815.
 19. Alroy I, Yarden Y. The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. *FEBS Lett* 1997; 410: 83-86.
 20. Scott GK, Dodson JM, Montgomery PA, et al. P185 signal transduction in breast cancer cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 14200-14205.
 21. King CR, Draus MH, DiFiore PP, et al. Implications of erbB-2 overexpression for basic science and clinical medicine. *Semin Cancer Biol* 1990; 1: 329-337.
 22. Hortobagyi GN, Hung MC, Buzdar AU. Recent developments in breast cancer therapy. *Semin Oncol* 1999; 26(suppl 12): 11-20.
 23. Benz CC, Scott GK, Sarup JC, et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 24: 85-95.
 24. Chazin VR, Kaleko M, Miller AD, et al. Transformation mediated by the human HER-2 gene independent of epidermal growth factor receptor. *Oncogene* 1992; 7: 1859-1866.
 25. Press MF, Pike MC, Chazin VR, et al. HER-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993; 53: 4960-4970.
 26. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712.
 27. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, et al. Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB-2 gene in breast carcinoma: a retrospective analysis of 176 cases. *Cancer* 1990; 65: 1794-1800.
 28. Hoff ER, Tubbs RR, Myles JL, et al. HER2/neu amplification in breast cancer: stratification by tumor type and grade. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 916-921.
 29. Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3,655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(4): 541-546.

30. Pegram MD, Finn RS, Arzoo K, et al. The effect of HER-2/neu overexpression on chemotherapeutic drug sensitivity in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1999; 15: 537-547.
31. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ & Panel Members Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005.
32. Borg A. ERBB2 amplification is associated with tamoxifen resistance in steroid-receptor positive breast cancer. *Cancer Lett* 1994; 81: 137-144.
33. Bianco AR, De Laurentis M, Carlomagno C, et al. 20 year update of the Naples Gun trial of adjuvant breast cancer therapy: evidence of interaction between c-erb-B2 expression and tamoxifen efficacy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 1:97a.
34. Pietras RJ, Aboleda J, Reese DM, et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promoted hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995; 10: 2435-2446.
35. Paik S, Bryant J, Park C, et al. ErbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1361-1380.
36. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, et al. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration– approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1983-1987.
37. Pauletti G, Dandekar S, Rong HM, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3651-64.
38. Madrid, et al. Chromogenic in situ hybridization (CISH): a novel alternative in screening archival breast cancer tissue samples for HER-2/neu status. *Breast Cancer Research* 2004; 6: 593-600.