



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Laboratorio Clínico

Frecuencia de la sobreexpresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama en el Instituto del Cáncer SOLCA, Cuenca en el periodo 2016-2019.

Proyecto de investigación previo a la obtención del título de Licenciada en Laboratorio Clínico.

Autora:

Laura Cristina Orbe Muñoz

CI: 0302978945

Correo electrónico: crisorbemunoz@gmail.com

Director:

Dr. Gabriele Davide Bigoni Ordoñez

CI: 1711901429

Cuenca, Ecuador

21-abril-2021



RESUMEN:

Antecedentes: El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la población femenina, constituyendo aproximadamente el 25% de todos los cánceres en mujeres alrededor del mundo. Dicha patología presenta una etiología muy heterogénea puesto que intervienen diversos factores, se ha podido comprobar que el oncogén HER-2 codifica un receptor transmembrana del factor de crecimiento, que se sobreexpresa entre el 20 al 30% de los casos de cáncer de mama y que se encuentra asociado con un pronóstico adverso de la enfermedad debido a su conducta biológica agresiva.

Objetivo: Determinar la frecuencia de la sobreexpresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama en el Instituto del Cáncer Solca, Cuenca en el periodo 2016-2019.

Metodología: La presente investigación fue de tipo descriptiva, transversal y retrospectiva, el universo estuvo conformado por la población de sexo femenino con cáncer de mama, cuyas muestras de tejido de mama fueron remitidas al laboratorio de Inmunohistoquímica del Instituto del Cáncer, Solca-Cuenca, para determinación de HER-2. Se utilizó estadística descriptiva y pruebas de asociación para el análisis e interpretación de los resultados.

Resultados: Se incluyeron 623 fichas de pacientes con cáncer de mama con límites de edad de 18 a 96 años de edad, entre los años 2016 y 2019. El 26.8% sobreexpresó HER-2. No se encontró relación de la edad, procedencia, paridad y antecedentes familiares con la sobreexpresión de HER-2 en el cáncer de mama. Por otro lado, existió relación entre la sobreexpresión de HER-2 con el estadio de la enfermedad y la expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona).

Palabras claves: Cáncer de mama. Sobreexpresión de HER-2. Factores de riesgo.



ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most frequent malignant neoplasm in the female population, constituting approximately 25% of all cancers in women around the world. This pathology presents a very heterogeneous etiology since several factors are involved, it has been proved that the HER-2 oncogene encodes a transmembrane growth factor receptor, which is overexpressed in 20 to 30% of breast cancer cases and is associated with an adverse prognosis of the disease due to its aggressive biological behavior

Objective: To determine the frequency of HER-2 overexpression in breast cancer patients at the Solca Cancer Institute, Cuenca in the period 2016-2019.

Methodology: The present research was descriptive, cross-sectional and retrospective. The universe consisted of a female population with breast cancer, whose breast tissue samples were sent to the Immunohistochemistry laboratory of the “Instituto Del Cancer, Solca-Cuenca”, for HER-2 determination. Descriptive statistics and association tests were used for the analysis and interpretation of the results.

Results: 623 charts of breast cancer patients with age limits of 18 to 96 years of age between 2016 and 2019 were included. 26.8% overexpressed HER-2. No relationship of age, origin, parity and family history with HER-2 overexpression in breast cancer was found. On the other hand, there was a relationship between HER-2 overexpression with disease stage and hormone receptor expression (estrogen and progesterone).

Key words: Breast cancer. HER-2 overexpression. Risk factors.



ÍNDICE

RESUMEN:	2
ABSTRACT	3
AGRADECIMIENTO	8
DEDICATORIA	9
CAPÍTULO I.....	10
1.1. INTRODUCCIÓN	10
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	13
CAPÍTULO II.....	15
2.1. FUNDAMENTO TEÓRICO.....	15
2.1.1. La mama: anatomía y fisiología	15
2.1.2. Cáncer de Mama	17
2.1.3. Epidemiología.....	18
2.1.4. Factores de riesgo	20
2.1.5. Etiología	21
2.1.6. Diagnóstico.....	26
2.1.7. HER-2 como biomarcador	27
CAPÍTULO III.....	31
OBJETIVOS	31
3.1. Objetivo general	31
3.2. Objetivos específicos	31
CAPÍTULO IV.....	32
4. METODOLOGÍA.....	32
4.1. Tipo de Estudio.....	32
4.2. Área de estudio.....	32
4.3. Universo y muestra	32
4.4. Criterios de inclusión y exclusión	32
4.5. Variables del estudio.....	33
4.6. Operacionalización de variables (ANEXO 1).....	33
4.7. Método, técnicas e instrumentos.....	33



4.8. Procedimiento.....	33
4.9. Plan de tabulación y análisis.....	34
4.10. Consideraciones bioéticas.....	34
CAPÍTULO V.....	36
5. RESULTADOS.....	36
CAPÍTULO VI.....	45
6. DISCUSIÓN.....	45
CAPÍTULO VII.....	50
7.1. CONCLUSIONES.....	50
7.2. RECOMENDACIONES.....	51
CAPÍTULO VIII.....	52
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
CAPÍTULO IX.....	56
9. ANEXOS.....	56
9.1. ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	56
9.2. ANEXO 2: FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN...	57
9.3. ANEXO 3: OFICIO AL DIRECTOR DEL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA-CUENCA.....	58



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Yo, Laura Cristina Orbe Muñoz en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación "**FRECUENCIA DE LA SOBREEXPRESIÓN DE HER-2 EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA, CUENCA EN EL PERIODO 2016-2019**", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 21 de abril de 2021

Laura Cristina Orbe Muñoz

C.I.: 0302978945



Cláusula de Propiedad Intelectual

Yo, Laura Cristina Orbe Muñoz, autora del proyecto de investigación **"FRECUENCIA DE LA SOBREEXPRESIÓN DE HER-2 EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA, CUENCA EN EL PERIODO 2016-2019"**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 21 de abril de 2021

Laura Cristina Orbe Muñoz

C.I: 0302978945



AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por la vida, por guiarme y bendecirme a lo largo de todos estos años. A mi familia por el cariño y apoyo incondicional en cada momento.

Un agradecimiento especial a mi director de tesis, Dr. Gabriele Bigoni, por brindarme su apoyo, paciencia y por compartirme sus conocimientos y enseñanzas durante la elaboración de este trabajo.

Finalmente extiendo mi gratitud al Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca por permitirme realizar este proyecto de investigación y a la Universidad de Cuenca por abrirme sus puertas para mi formación profesional.

La autora



DEDICATORIA

A Dios, por ser el motor de mi vida. A mis padres Laura y José, que con su amor y sabiduría me han enseñado a trazarme objetivos y luchar hasta alcanzarlos, haciendo de mí una persona con principios y valores. A mis hermanos María José y Fabián, por creer en mí y alentarme a seguir adelante siempre. A mi mascota Chiky por estar a mi lado dándome calor, compañía y llenarme de felicidad.

La autora



CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la población femenina, de acuerdo a los datos del Observatorio Global del Cáncer, a nivel mundial en el año 2018 representó el 11,6% de todos los cánceres presentes en la población general considerando ambos sexos y todas las edades, además cuenta con una tasa de mortalidad de 6,6% y una incidencia de 20-25% en el sexo femenino (1,2).

Asia es el continente con mayor incidencia de cáncer de mama con un 43,6%, mientras que América Latina ocupa el cuarto lugar con un 9,6%. En Ecuador el cáncer de mama es una de las principales causas de muerte en mujeres debido a la incidencia del 18,2%, afectando principalmente a mujeres mayores de 40 años (1-3).

El oncogén HER-2 se describió por primera vez en 1984 aislado en tumores cerebrales inducidos en ratas, posteriormente se identificó en células cancerígenas humanas codificando una proteína con actividad tirosina-cinasa, lo que ha permitido establecer importantes aplicaciones clínicas de HER-2 como factor pronóstico y predictivo en el cáncer de mama, además de ser considerado como diana de los nuevos tratamientos contra esta patología (4,5).

Del total de carcinomas de mama, el 25 al 30% presentan sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), los cuales son caracterizados por ser altamente agresivos, producir metástasis tempranas, una mayor tasa de recidivas y un menor tiempo de supervivencia de las pacientes (6,7).

Los avances en el campo de la epidemiología y análisis clínico del cáncer de mama durante los últimos años, ha permitido establecer varios factores de riesgo asociados al cáncer de mama, de los cuales destacan los factores hormonales



que se han hallado cerca del 50% de los casos diagnosticados, mientras que tan solo el 5-10% de los casos están relacionados con factores genéticos, estos tienen especial importancia ya que aumentan considerablemente el riesgo de padecer cáncer de mama (2,8,9)

Sin embargo, existen otro tipo de factores de riesgo como la edad, estilo de vida, paridad, entre otros, que están estrechamente relacionados con la incidencia del cáncer de mama, sin embargo algunos de estos pueden modificarse mediante intervenciones preventivas (8,9).



1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama presenta tasas de incidencia y mortalidad que varían entre diferentes regiones. En el año 2018 se presentaron aproximadamente 2 millones de casos, es decir una tasa de incidencia de 11,6% y una mortalidad de 6,6% proporcional a casi 600 mil muertes en todo el mundo. En Latinoamérica y el Caribe durante este mismo año se registró una incidencia de 9,6% (200 mil casos), una prevalencia de 9,1% (600 mil casos) y una mortalidad de 8,4% (52 mil casos). En Ecuador se presentaron 2,787 casos representando una incidencia de 18,2%, siendo el principal tipo de cáncer en el sexo femenino (1,2).

El cáncer de mama HER-2 positivo representa aproximadamente el 30% de todos los tipos de cáncer de mama, lo cual permite relacionar la agresividad y el pronóstico de la enfermedad. Los factores de riesgo relacionados con la sobreexpresión de HER-2 en el cáncer de mama tales como edad, antecedentes familiares, paridad y obesidad, son factores de riesgo científicamente comprobados que intervienen en el desarrollo de cáncer de mama dependiente de hormonas, que no se encuentran claramente definidos sobre todo en lo relacionado con su frecuencia y fisiopatología lo que ha dificultado establecer estrategias tempranas de prevención (10–12).

Razón por la que me he visto en la necesidad de dar respuesta a mi pregunta de investigación: ¿Cuál es la frecuencia de la sobreexpresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama en el Instituto del Cáncer SOLCA, Cuenca en el periodo 2016-2019?



1.3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es el tipo más frecuente en el sexo femenino, además de presentar una alta tasa de mortalidad tanto a nivel mundial, continental, nacional y local, se estima que en el año 2004 en todo el mundo murieron 519.000 mujeres por cáncer de mama, aumentando progresivamente hasta 626.679 muertes en el 2018 y se estima que en el 2040 incrementaran a más de 3 millones de casos con cerca de 900.000 muertes. Esta situación supondrá una considerable carga adicional para los sistemas de salud y los costos de la atención sanitaria (1,2,8).

El cáncer de mama al ser una enfermedad multifactorial presenta la combinación de diferentes factores de riesgo que intervienen de forma simultánea, razón por la cual se requiere un adecuado diagnóstico en base a la tecnología disponible para poder caracterizar específicamente el tipo de cáncer de mama en función a su histología, mamografía y estudios inmunohistoquímicos, sobre todo relacionado con la sobreexpresión de HER-2 y su analogía con dichos factores de riesgo, de forma que permitan un diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado, así como también guiar el pronóstico de la patología (10,13).

Localmente no existen suficientes estudios que valoren estos parámetros y al no considerar los mismos, puede llevar al manejo inadecuado de las pacientes y provocar incluso su muerte. La información obtenida mediante el presente estudio, aportara con estadísticas actualizadas locales en relación a la frecuencia y asociación de la sobreexpresión de HER-2 en cáncer de mama y diferentes factores de riesgo en nuestro medio, lo que podrá ser un importante aporte a los profesionales de salud, en el área de laboratorio de Inmunohistoquímica, cuyo personal realiza el procesamiento e interpretación de los resultados de las pruebas que determinan la sobreexpresión de HER-2, así como también un aporte al profesional médico epidemiológico, que permitirá caracterizar una parte de nuestra



población y empezar con nuevas investigaciones que apoyen el estudio de la población total local.

Este estudio se enmarca claramente en las líneas de investigación definidas por el Modelo de Priorización de Investigaciones en Salud 2013-2017, elaborado por el Ministerio Salud Pública (MSP) del Ecuador, constando en el área de neoplasias, en la línea de investigación de mama, que incluye el estudio de su perfil epidemiológico.



CAPÍTULO II

2.1. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1.1. La mama: anatomía y fisiología

La mama es un órgano glandular ubicado en la cavidad torácica, cuya principal función en los mamíferos es la producción de leche materna. El tejido mamario embriológicamente se desarrolla en forma de un engrosamiento a partir de la epidermis denominada la línea o pliegue mamario, posteriormente esta desaparece persistiendo un pequeño segmento en la región torácica que se introduce al mesénquima subyacente, formándose entre 16 a 24 brotes epiteliales que darán origen a las evaginaciones macizas (14,15).

Al término de la vida intrauterina, dichos brotes formaran los conductos galactóforos y las evaginaciones conformaran los conductos de menor calibre y los alveolos de la glándula. De esta manera, los lóbulos drenan cada uno por su conducto lactífero respectivo, que se dilatan para formar el seno lactífero y luego se estrechan antes de salir hacia el pezón (14,16).

La histología de la mama consta de epitelio escamoso queratinizado en la piel supraadyacente, que se deprime en los orificios del pezón y se transformara después en una doble capa de epitelio cúbico que tapiza los conductos. Tanto los conductos como los lobulillos se encuentran tapizados por dos tipos de células que se originan de la célula madre en el conducto terminal: las células mioepiteliales contráctiles con miofilamentos formando a manera de una malla sobre la membrana basal y las células epiteliales luminales que se incorporan a las células mioepiteliales (7,16).

Existen también dos tipos de estroma mamario: el estroma interlobulillar, que consta tejido conjuntivo fibroso denso con tejido adiposo y el estroma intralobulillar, que rodea a los acinos de los lobulillos y consta de células parecidas a fibroblastos pero con respuesta hormonal (14,17).



Las glándulas mamarias constan del 80-85% de tejido adiposo y son consideradas como glándulas sudoríparas modificadas situadas en posición anterior a la musculatura pectoral y pared torácica anterior, unidos a la piel y al tejido subcutáneo por medio de bandas fibrosas denominadas ligamentos de Cooper, que permiten el sostén de la mama en la pared torácica, extendiéndose desde la porción interior de la segunda costilla hasta la sexta o séptima costilla (17,18).

La mama esta irrigada por la arteria torácica interna que se deriva de la arteria subclavia, la arteria torácica lateral y la toracoacromial derivadas de la arteria axilar y de las arterias intercostales, por otro lado, las venas se originan principalmente de la vena axilar y a nivel de la areola se disponen en forma circular, originando el círculo venoso de Haller. Los vasos linfáticos proceden de redes cutáneas, glandulares y de los conductos galactóforos (14,16).

Los nervios de la glándula mamaria derivan de los nervios intercostales correspondientes, el supraclavicular y del plexo cervical superficial, distribuyéndose por la piel y los músculos areolares así como por los vasos sanguíneos, alrededor de la glándula (14,16).

En cada ciclo menstrual la mama sufre de modificaciones, después de la menstruación al producirse el aumento de estrógenos las células ductales y ductulares proliferan y se van desarrollando continuamente a lo largo del ciclo menstrual. En la fase secretora del ciclo, debido al aumento de progesterona, se incrementa la proliferación de los conductos terminales y produce una vacuolización y mayor actividad mitótica de las células epiteliales basales, generando un edema del mismo, sin embargo cuando se produce la menstruación, la disminución de la concentración de estrógeno y progesterona ocasiona la descamación de las células epiteliales por lo que el tejido conectivo intralobulillar se atrofia y desaparece el edema del estroma, además disminuye gradualmente el tamaño de los conductos y de los brotes glandulares (14,16,18).

En las etapas iniciales del embarazo, la mama completa su maduración y su actividad funcional. A partir de los brotes glandulares, nacen numerosas glándulas



secretoras verdaderas en forma de racimos de uvas, generándose una reversión de la relación estroma-glándula frecuente, lo que produce que al terminar de la gestación la mama esté conformada casi en totalidad por glándulas con cantidad mínima de estroma. Las glándulas secretoras están revestidas de células cuboidales, que en el tercer trimestre forman parte de vacuolas secretoras de material lipídico. Inmediatamente después del nacimiento se inicia la secreción de leche. Posterior a la lactancia, las glándulas se atrofian, los conductos se hacen pequeños y disminuye el tamaño de la mama (17,18).

En el climaterio, la mama experimenta la disminución gradual de la actividad hormonal, causando incluso que los lobulillos puedan desaparecer en mujeres muy ancianas, dejando solo conductos formando un patrón similar a la del hombre. Los vestigios de los lobulillos que aparecen, en la mayoría de los casos es gracias al estímulo estrogénico principalmente de origen suprarrenal o de conversión periférica (17,18).

2.1.2. Cáncer de Mama

El cáncer de mama se define como un tumor maligno originado en las células epiteliales del parénquima mamario, específicamente en las células ducto-lobulares. Las células tumorales se caracterizan por crecer de forma descontrolada e independiente, invadiendo los tejidos circundantes e incluso órganos distantes al producirse una metástasis, es decir cuando las células cancerosas se separan del tumor primario y se trasladan a través del sistema sanguíneo o linfático hacia otros órganos o tejidos del cuerpo formando un nuevo tumor (17,19).

De acuerdo a la clasificación del cáncer de mama propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen aproximadamente 21 subtipos de la enfermedad invasiva, con respecto al área de la mama que invaden, entre los cuales el carcinoma ductal es responsable del 40-75% de los casos, otros subtipos incluyen el carcinoma lobulillar representando el 5-15% de los casos, el carcinoma



tubular el 1-4%, el carcinoma mucinoso el 5%, el metaplásico, medular y neuroendocrino en un menor porcentaje entre los principales tipos (19,20).

Por otra parte, molecularmente se han identificado al menos 4 tipos de cáncer de mama: los tumores luminales u hormonodependientes que pueden ser de tipo A o B y que representan el 65% de los casos; los tumores Luminal A se caracterizan por ser receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) positivos, HER-2 por ser negativo y Ki-67 bajo, este tipo es el más frecuente y por lo general presenta mejor pronóstico; los tumores Luminal B se presentan con RE positivo, RP y HER-2 pueden o no ser positivos y Ki-67 suele encontrarse alto, por lo que presenta un peor pronóstico a comparación del Luminal A (19,21).

Los otros tipos moleculares de cáncer incluyen los tumores HER-2, que representan entre el 18-20% y se presentan en la mayoría de los casos con ER/PR negativos, sin embargo, en ciertos casos podrían ser positivos, HER-2 positivo y Ki-67 alto, este tipo de cáncer se asocia frecuentemente con un pronóstico malo. Finalmente los tumores triple negativo que representan el 15% restante, se caracterizan por ser ER/PR y HER-2 negativos y son los más agresivos, puesto que responden mínimamente a la quimioterapia (19,21,22).

2.1.3. Epidemiología

El cáncer en la actualidad se ha convertido en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los seres humanos, razón por la cual el conocimiento sobre su epidemiología es esencial para la definición de estrategias de prevención y control. Según la OMS, en el año 2015 se atribuyó cerca de 8 millones de defunciones por esta causa, mientras que de acuerdo con los últimos datos obtenidos por el Observatorio Global del Cáncer (GCO), en el año 2018 en todo el mundo se presentaron aproximadamente 18 millones de casos de cáncer y cerca de 9 millones de muertes por dicha causa. Dentro de los principales tipos de cáncer más frecuentes en el mundo destacan el cáncer de pulmón y el cáncer de mama, de los cuales radica especial importancia el cáncer de mama por ser



considerado como el más común y la principal causa de muerte en el sexo femenino (1,2,8).

El GCO en 2018 determinó que a nivel mundial la incidencia de cáncer de mama fue de 11,6% y la mortalidad de 6,6%. Asia es el continente con mayor incidencia de cáncer de mama con un 43,6%, seguido de Europa y América del Norte, Latinoamérica y el Caribe ocupa el cuarto lugar con una incidencia de 9,6% y una mortalidad de 8,4%, la incidencia más baja se da en la mayoría de países de África y Oceanía. En Ecuador se presentó una incidencia de 9,9%, considerando todos los tipos de cáncer, ambos sexos y todas las edades, sin embargo cabe destacar que considerando únicamente el sexo femenino mundialmente la incidencia es de 20-25%, mientras que en Ecuador es de 18,2% con 2,787 casos durante el 2018 y 821 muertes por cáncer de mama en el mismo año, además de una prevalencia de 8.274 casos en 5 años (1,2,8).

El riesgo de padecer cáncer de mama incrementa con la edad, sin embargo, puede ser diagnosticado a cualquier edad, teniendo muy baja incidencia antes de los 30 años, después aumenta progresivamente, siendo más frecuente en mujeres entre 40 y 55 años de edad y teniendo un mayor riesgo en mujeres mayores de 55 años. Con respecto al sexo, la probabilidad de tener cáncer de mama en mujeres es del 99% frente al 1% de probabilidad presente en los hombres. En cuanto a la etnia, algunos estudios han determinado que mujeres de raza blanca tienen un mayor riesgo que mujeres de raza negra, sin embargo aún no se ha establecido claramente las causas de dicha diferencia (21,23).

Las tasas de supervivencia del cáncer de mama varían en todo el mundo y depende de diversos factores sobre todo relacionados con el nivel socioeconómico y el acceso a un adecuado sistema de salud para el establecimiento del diagnóstico y tratamiento oportuno, además del déficit de programas preventivos que promuevan la detección precoz del cáncer de mama, lo que ocasiona que un gran porcentaje de mujeres acudan a diferentes establecimientos de salud con estadios avanzados de la enfermedad (2,6).



2.1.4. Factores de riesgo

Existen varios factores de riesgo que intervienen en la etiología y patología del cáncer de mama, lo que permite identificar a las mujeres con mayor predisposición, que puedan entrar en programas de vigilancia para un diagnóstico temprano e incluso valorar cirugías de reducción de riesgo, entre los principales factores de riesgo destacan:

- Edad: la incidencia del cáncer de mama aumenta progresivamente con la edad, por lo general el riesgo incrementa a partir de los 40 años, siendo más común entre los 45 y 60 años de edad, razón por la cual las campañas de cribado mamográfico para la detección oportuna del cáncer de mama inicia a los 40 años de edad en algunos países, mientras que en otros se realiza a partir de los 50 años. La mayoría de los casos que ocurren a edad temprana suelen tener susceptibilidad genética (8,9,19).
- Nivel socioeconómico y lugar de residencia: las mujeres con un bajo nivel socioeconómico y procedentes de áreas rurales tienen mayor riesgo de fallecer dentro de los diez años siguientes al diagnóstico que las mujeres con un nivel socioeconómico más alto y procedentes de áreas urbanas, dado que las primeras tienen menor acceso a instituciones de salud para un diagnóstico oportuno, por lo que acuden con estadios avanzados de cáncer de mama (9,21).
- Paridad: se conocen ciertos factores reproductivos que prolongan la exposición natural a las hormonas producidas por los ovarios, como la menarquia temprana, menopausia tardía, primer embarazo a edades avanzadas y la nuliparidad (9,21).
- Estilo de vida: el sobrepeso y la vida sedentaria incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama. La asociación entre la obesidad y el riesgo de cáncer de mama puede atribuirse en parte de la función de los adipocitos es elevar la concentración de las hormonas circulantes, transformando los precursores de estrógenos en estrógenos (8,9,24).



- Factores hereditarios: la existencia de familiares especialmente en primer grado con cáncer de mama, es un factor importante que aumenta el riesgo de padecerlo, se cree que esto se debe a una combinación tanto genética como ambiental (8,11).
- Factores genéticos: se estima que el 5-10% de los cánceres de mama se atribuyen a factores genéticos. Los principales genes de predisposición al cáncer de mama son BRCA1 y BRCA2. Las personas portadoras de mutaciones en el gen BRCA1 tienen un riesgo de 55-65% de contraer cáncer de mama antes de los 70 años, mientras que los portadores de mutaciones en el gen BRCA2 tiene una probabilidad de 45-47%. Dichas mutaciones pueden ser heredadas de la madre o del padre (8,9).
- Hormonas endógenas: se estima que niveles elevados de estrógenos endógenos se asocian con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama, sobre todo en las mujeres posmenopáusicas. Diversos estudios también indican que niveles elevados de otras hormonas endógenas, como la insulina y el factor de crecimiento insulinoide, pueden desempeñar una función en el desarrollo del cáncer de mama (9,24).
- Hormonas exógenas: los tratamientos hormonales prolongados, sobre todo los sustitutivos posteriores a la menopausia aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama (8,9).

2.1.5. Etiología

El cáncer de mama en la mayoría de los casos se origina en los conductos mamarios denominándose carcinoma ductal, un menor porcentaje puede iniciarse en los lóbulos mamarios conocido como carcinoma lobulillar. De forma general, el carcinoma ductal se forma en el revestimiento del conducto mamario que transporta la leche materna desde los lóbulos hacia el pezón, este tipo de cáncer puede presentarse como carcinoma ductal *in situ*, cuando permanece únicamente en los conductos como carcinoma no invasivo o como carcinoma ductal invasivo, al invadir otras estructuras además de los conductos; sin embargo si el carcinoma



ductal *in situ* no es tratado oportunamente puede transformarse con el tiempo en cáncer invasivo (5,25).

El carcinoma lobulillar, por otra parte se origina en los lobulillos de la mama, de igual forma se clasifica en carcinoma lobulillar *in situ* que se limita únicamente a los lobulillos y conductos terminales de la membrana basal sin carácter infiltrativo y el carcinoma lobulillar infiltrante que se caracteriza por presentar una infiltración difusa de células redondas y pequeñas ente los paquetes de colágeno (20,26).

El cáncer invasivo o infiltrante de mama es capaz de extenderse localmente dentro de la mama y llegar a infiltrar la piel o músculos pectorales, por medio de los conductos linfáticos, puede infiltrar los ganglios de la axila, finalmente logra invadir los vasos sanguíneos locales y producir metástasis en órganos distantes como el pulmón, hueso e hígado principalmente (21,26).

De acuerdo con los niveles de extensión, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) clasifica el cáncer de mama de manera general en 4 estadios:

- Estadio I: se consideran tumores pequeños, sin existencia de metástasis axilar.
- Estadio II: tumores de tamaño mayor a 2 centímetros, puede o no existir metástasis axilar, pero esta suele ser moderada.
- Estadio III: tumores grandes, que comprometen la piel o el músculo pectoral y puede existir una metástasis axilar masiva.
- Estadio IV: se considera cuando existe metástasis en órganos distantes como el hueso, hígado o pulmón.

El pronóstico de estos estadios es muy variable, estimando una supervivencia de 5 años en el 95% de casos en estadio I, el 80% en estadio II, el 60% en estadio III y 25% en el estadio IV (21,24).

Por otra parte, la última modificación a la clasificación TNM se llevó a cabo en el año 2010 por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), este sistema es usado para describir el tipo de tumor y su diseminación en el paciente, en donde la



letra “T” se utiliza para describir el tamaño del tumor y la diseminación del cáncer al tejido cercano; la letra “N” hace referencia a la diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos y la letra “M” refiere las metástasis (21,27).

Tabla 1: Clasificación TNM del Cáncer de mama.	
Tumor primario (T)	
TX	No se puede evaluar.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ.
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ.
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón, no está relacionada con un carcinoma invasor o carcinoma in situ en el parénquima mamario subyacente.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.



T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional.
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
N2	Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.
Metástasis a distancia (M)	
MX	No evaluable.



M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

Fuente: American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) (27).

Tabla 2: Estatificación del Cáncer de mama.			
Estadio	Tumor primario (T)	Ganglios linfáticos regionales (N)	Metástasis a distancia (M)
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) (27).



2.1.6. Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de mama comprende una valoración clínica, radiológica y patológica. La valoración clínica consiste en la indagación de síntomas o signos comunes del cáncer de mama, así también los antecedentes personales, familiares, enfermedades afines y factores de riesgo. En la exploración física se define el tamaño, localización del tumor y tiempo de evolución (28,29).

Los exámenes radiológicos como mamografías, ecografías, resonancias magnéticas, permiten describir morfológicamente la lesión, el tamaño y la localización tumoral, así como la multicentricidad, multifocalidad y el grado de sospecha de malignidad, una vez realizado este análisis se requiere realizar una confirmación histológica. Dentro de los principales métodos para la confirmación histológica, se encuentra la biopsia con aguja gruesa que permitiría conocer el tipo molecular de cáncer y así poder decidir la ruta terapéutica más conveniente para la paciente (15,28).

En otras ocasiones, se realiza el diagnóstico mediante una biopsia quirúrgica sobre todo cuando se hace imposible obtener una biopsia con aguja gruesa y menos recomendable es la realización de una punción aspiración con aguja fina, puesto que aunque permite conocer la naturaleza de la lesión que se ha puncionado, no proporciona información molecular (14,20).

Posterior a la confirmación mediante la biopsia, se procede al estudio de identificación de la extensión clínica del tumor, que brinda una idea aproximada de la afectación de la mama y los ganglios linfáticos. En los casos más avanzados se requiere la realización de pruebas encaminadas a detectar metástasis utilizando estudios como TACs, ecografías y gammagrafías óseas. La determinación del estudio de extensión del cáncer de mama se realiza utilizando el sistema TNM de la AJCC descrita anteriormente (21,28).



En el diagnóstico temprano del cáncer de mama cobra especial importancia las campañas de cribado poblacional que se realizan sobre todo en mujeres mayores de 50 años y que tiene el objetivo de promover la realización de una mamografía bilateral de forma periódica, generalmente cada dos años hasta los 70 años. Estas campañas en la actualidad han cumplido un papel esencial en el diagnóstico precoz del cáncer de mama, aumentando la supervivencia entre el 25-30% en las mujeres de edad igual o superior a 50 años (21,22,30).

2.1.7. HER-2 como biomarcador

HER-2, son las siglas de Human Epidermal growth factor Receptor-type 2 (Receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano), como su nombre lo indica es una proteína perteneciente a la familia de receptores para factores de crecimiento. En condiciones normales se encuentra en la membrana celular, en donde cumple funciones relacionadas con el crecimiento, supervivencia y proliferación celular. El incremento de la presencia de este factor se define como una sobreexpresión, que por lo general es producida por el aumento de la amplificación del gen HER-2/neu, ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 (6,24,31).

Aproximadamente el 20-30% de los cánceres de mama se caracterizan por la amplificación de este gen y por la sobreexpresión de su producto proteico. Normalmente una célula productora de este receptor tiene dos copias del gen y cerca de 50 mil copias de la proteína, mientras que en células cancerígenas con amplificación de HER-2, existen más de dos copias del gen y por lo tanto aproximadamente un millón de copias de la proteína. HER-2 al ser miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano, es un componente fundamental de complejas vías de señalización celular, que se conoce, están involucradas en procesos oncogénicos. La existencia de varios receptores anormales de esta familia conduce a la proliferación y crecimiento celular descontrolado (10,24,32).



Las vías de señalización en las que participa HER-2, requieren para su funcionamiento la dimerización, que puede ocurrir entre dos receptores iguales (homodimerización) o dos receptores distintos (heterodimerización), por lo que en cánceres HER-2 positivos la sobreexpresión de este receptor está asociada con la dimerización excesiva, lo que contribuye a una mayor supervivencia celular, proliferación celular y carcinogénesis (10,11,32).

Los receptores de la familia HER (EGFR, HER-1, HER-3, y HER-4) presentan 3 dominios: el dominio extracelular, el dominio transmembrana y el dominio intracelular. Estos dominios son necesarios para activar el receptor y la señalización intracelular, para ello los receptores se deben dimerizar utilizando el subdominio de dimerización que se encuentra en el dominio extracelular del receptor (21,22).

Los receptores en forma natural se encuentran en una conformación “cerrada”, en donde el subdominio de dimerización permanece oculto, por lo que impide la formación de dímeros. Sin embargo, la unión del ligando a estos receptores produciendo un cambio en la conformación, expondrá el subdominio de dimerización, lo que permite la dimerización y el inicio de la cascada de señalización interna. HER-2 es el único receptor de esta familia que exhibe una conformación “abierta” lista para dimerizarse, en donde los residuos tirosina por medio de fosforilación activan vías mitogénicas por Ras/Raf/MEK/MAPK o PI3K/AKT liberando varios procesos celulares para la supervivencia mantenida de las células tumorales, además permite la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) cuya función es el mantenimiento de la angiogénesis, es decir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para el crecimiento tumoral (10,11,32).

Existen varias técnicas dirigidas a la medición de las copias del gen, del ARN mensajero o la expresión proteica del gen, las únicas técnicas aprobadas por la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU.) para diagnóstico *in vitro* es el análisis de Inmunohistoquímica, hibridación *in situ* y



ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas. En la actualidad la IHQ y FISH son las técnicas recomendadas para la evaluación del estado de HER-2 en muestras clínicas (4,33).

La técnica Inmunohistoquímica (IHQ) es la más rápida, sencilla y económica, su fundamento consiste en incubar las placas con la muestra del tejido con anticuerpos dirigidos a HER-2, marcados con cromógenos para que puedan ser visualizados por la tinción de las membranas celulares. En los casos cuando existe una tinción fuerte de la membrana, permite clasificarla como IHQ de 3+ y muestran una concordancia elevada con la amplificación del gen HER-2 por Hibridación fluorescente *in situ* (FISH), por el contrario, los casos que resultan en una calificación IHQ de 0 a 1+, suelen correlacionarse con la ausencia de amplificación del gen HER-2 cuando se amplifica por FISH y se les considera HER-2 negativos. La puntuación IHQ 2+, es muy frecuente y se asocia a resultados inconcluyentes respecto al estado de HER-2, razón por la cual se restringe la confiabilidad de esta técnica por si sola (10,11,32).

FISH (Hibridación fluorescente *in situ*) es una técnica de alta precisión con excelente sensibilidad y especificidad para la detección de la amplificación del gen HER-2, sobre todo cuando los resultados por IHQ son inconcluyentes. La determinación de la amplificación del gen HER-2 mediante FISH es considerado como el mejor indicador de la sobreexpresión de dicho gen para la iniciación del tratamiento con trastuzumab en pacientes con carcinoma de mama invasivo, lo que resulta esencial en la eliminación de los falsos positivos en los resultados para HER-2, debido al riesgo de disfunción cardíaca asociada al trastuzumab y al alto costo de este medicamento (10,24,32).

El fundamento de la técnica FISH de dos colores, se basa en la utilización de dos sondas, una que es específica de gen y otra que está dirigida a la región centromérica de un cromosoma, lo que permite evaluar *in situ* el número de copias de un gen. El resultado se interpreta relacionando el número de señales del gen y



el número de señales centroméricas, dicha relación permite distinguir entre una posible polisomía y la amplificación de gen (10,11).

En el diagnóstico *in vitro* de HER-2 en cáncer de mama, es importante primero definir una célula normal, esta contiene 2 copias del gen HER-2 o hasta 4 copias cuando la célula se encuentra en división. Por lo que, la célula que amplifica el gen posee más de 4 copias o presenta una tasa de la relación HER-2/cromosoma 17 mayor a 2. Los resultados se visualizan con un microscopio de fluorescencia como señales fluorescentes, dependiendo del color de sondas utilizadas en el ensayo (13,24,34).

En el tratamiento del cáncer de mama HER-2 positivo, los anticuerpos monoclonales como el trastuzumab, constituye un avance importante, debido a que su principal función radica en bloquear la acción de esta proteína, lo cual produce una mejora de la supervivencia libre de enfermedad en aproximadamente el 50% de las pacientes y en el 33%, mejora la supervivencia global. Debido al costo elevado de este fármaco y sus potenciales efectos adversos (fiebre, vómitos, dolor de cabeza, fatiga) entre otros más complicados como cardiomiopatías y toxicidad pulmonar, hacen que sea necesario determinar en primera instancia la sobreexpresión de HER-2 para decidir el uso de esta terapia, utilizando un balance costo-beneficio adecuado para las pacientes (11,33,35).



CAPÍTULO III

OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Determinar la frecuencia de la sobreexpresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama en el Instituto del Cáncer Solca, Cuenca en el periodo 2016-2019.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar el número de casos de cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2.
- Relacionar la sobreexpresión de HER-2 con los factores de riesgo edad, antecedentes familiares, procedencia y receptores hormonales, asociados con el desarrollo de cáncer de mama.



CAPÍTULO IV

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de Estudio

La presente investigación es de tipo descriptiva con corte transversal.

4.2. Área de estudio

Lugar: Instituto del Cáncer de SOLCA – Cuenca.

Ubicación: Cuenca – Azuay, Ecuador.

Dirección: Avenida del Paraíso y Agustín Landívar.

4.3. Universo y muestra

El universo estuvo conformado por la población de sexo femenino diagnosticada con cáncer de mama. La muestra empleada para el estudio se seleccionó por conveniencia contemplando la totalidad de fichas clínicas de las pacientes con cáncer de mama, cuyos datos incluían el análisis de cortes de tejido de mama en los que se realizó la determinación de HER-2 en el Laboratorio de Inmunohistoquímica del Instituto del Cáncer, Solca-Cuenca durante el periodo 2016-2019.

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

- Historias clínicas de pacientes de sexo femenino con cáncer de mama.



- Historias clínicas de pacientes con reporte de Inmunohistoquímica con diagnóstico de cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2
- Historias clínicas de las pacientes completas (edad, antecedentes familiares, procedencia, paridad y receptores hormonales).

Criterios de Exclusión:

- Pacientes de sexo masculino con cáncer de mama.
- Tumor no epitelial en la mama.
- Historias clínicas incompletas

4.5. Variables del estudio

- **Variable dependiente:** sobreexpresión de HER-2 en cáncer de mama.
- **Variable independiente:** edad, paridad, procedencia, antecedentes familiares, receptores hormonales.

4.6. Operacionalización de variables (ANEXO 1).

4.7. Método, técnicas e instrumentos

Método: Análisis cuidadoso de los datos demográficos y factores asociados de cada paciente obtenida de su historia clínica.

Técnicas: La técnica utilizada en el presente trabajo fue la observación.

Instrumento: La información de cada historia clínica se recolectó utilizando el formulario creado **(ANEXO 2)**.

4.8. Procedimiento



Se solicitó permiso al director del Instituto del Cáncer Solca-Cuenca. Una vez aprobado el consentimiento se procedió a realizar la recolección de datos (**ANEXO 3**).

Capacitación: En consideración de que los procedimientos para la realización de la investigación no implicaban procesos especiales, no se requería ninguna capacitación previa.

Supervisión: La presente investigación fue supervisada por el docente de la Universidad de Cuenca, Dr. Gabriele Bigoni.

4.9. Plan de tabulación y análisis

Para la tabulación y análisis de los resultados de esta investigación se utilizó el programa estadístico SPSS V26 y Excel 2019 para la edición de tablas y gráficos. Las variables cualitativas como las características sociodemográficas y su asociación se analizaron mediante frecuencias y porcentajes y se presentaron en tablas simples y cruzadas. Para la relación entre variables se utilizará la razón de prevalencia con sus respectivos intervalos de confianza al 95% y el valor de P, para establecer asociación y significación estadística.

Los resultados se expresan mediante medidas de frecuencia absolutas y porcentuales, además se establecieron relaciones entre variables desde dos perspectivas; inicialmente con la aplicación del estadístico Chi-cuadrado para variables con más de dos categorías y el cálculo de OR para variables dicotómicas; se dicotomizaron las variables originales para establecer los factores específicos de riesgo, se consideró una significancia estadística del 5% ($\alpha=0.05$; $p<0.05$).

4.10. Consideraciones bioéticas



Dicho proyecto de investigación cuenta con la aprobación del Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud y el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas, cumpliendo con las condiciones éticas necesarias:

- Confidencialidad: Los datos obtenidos de esta investigación fueron manejados con absoluta confidencialidad, manteniendo el anonimato de las identidades de los historiales utilizados y siendo únicamente accesibles para las personas a cargo de este estudio.

- Balance riesgo-beneficio: La investigación tuvo un riesgo mínimo, referente a la posibilidad muy reducida de que los datos pudieran filtrarse a terceras personas y pueda ser utilizada con otros fines.

El beneficio del estudio fue obtener estadísticas actualizadas en relación a la frecuencia y asociación de la sobreexpresión de HER-2 en cáncer de mama y diferentes factores de riesgo en nuestro medio, siendo un aporte importante a los profesionales de la salud.

- Conflicto de intereses: Declaro no tener ningún conflicto de interés, ya sea de tipo personal, económico, político o financiero que pueda influir en mi juicio, así como tampoco he recibido algún tipo beneficio de fuentes externas que pudieran tener interés en la información que se pueda obtener para el estudio.

- Idoneidad del investigador: Al ser egresada de la carrera de Laboratorio Clínico cumplo con todos los requisitos y aprobación de asignaturas para la ejecución de dicha investigación.

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

Posterior a la exclusión de las fichas clínicas incompletas y las que no se ajustaban a los criterios de inclusión, se analizaron 623 fichas de pacientes en las 3 etapas de adultez con diagnóstico de cáncer de mama entre el 2016 y 2019; en su mayoría en una etapa de adultez media (54.7%), principalmente procedentes de la provincia del Azuay (62%), el 86.0% no tenían antecedentes familiares de cáncer de mama y el 84.8% afirmaron ser madres; además el 62.9% estaban en etapas iniciales (estadio I y estadio II). Ver detalles en la **Tabla 1**.

Tabla 1.

Característica de los participantes N=623

Característica	n	%
Edad de las pacientes	Adulto joven (18-44 años)	100 16,1
	Adulto medio (45-65 años)	341 54,7
	Adulto mayor (>65 años)	182 29,2
Procedencia de las pacientes	Azuay	386 62,0
	Cañar	69 11,1
	Otro	168 27,0
Antecedentes familiares de Cáncer de Mama	No	536 86,0
	Si	87 14,0
Número de hijos	0 hijos	95 15,2
	1-3 hijos	363 58,3
	≥4 hijos	165 26,5
Estadio del Cáncer de Mama	Estadio I	112 18,0
	Estadio II	280 44,9
	Estadio III	168 27,0
	Estadio IV	63 10,1

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: La autora

Se encontró que el 61% de pacientes tenían un resultado negativo del HER-2 (0 o 1+); mientras que en el 26.8% fue positivo (3+); Se encontró además que el 12.2% tenían resultados ambiguos (2+). Ver **Figura 1**.

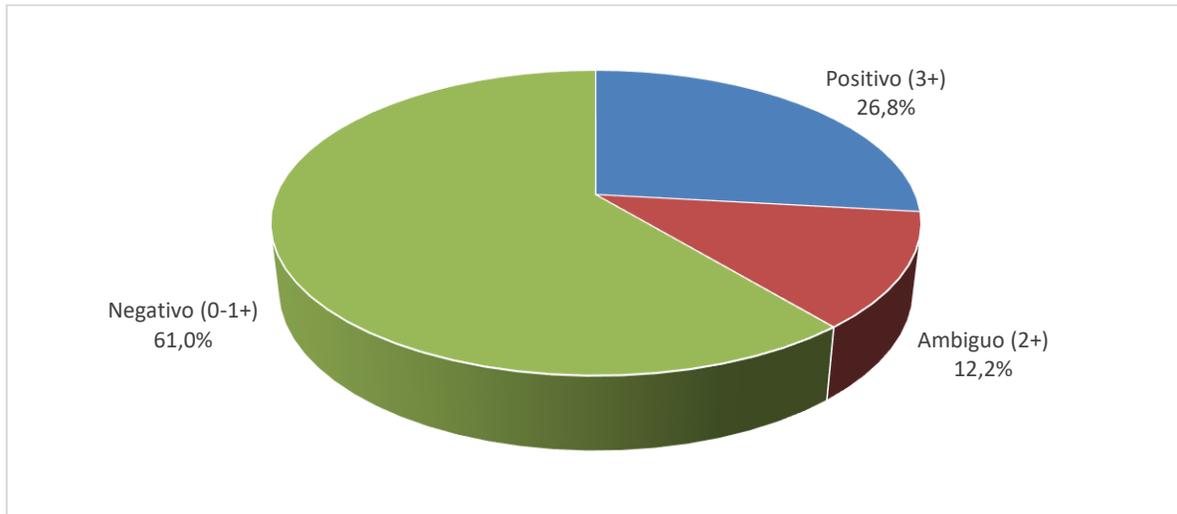


Figura 1. Frecuencia de la sobreexpresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama en el Instituto del Cáncer Solca-Cuenca, en el periodo 2016-2019.



Se agruparon a las pacientes por edades según la etapa reproductiva para poder establecer una relación, sin embargo, no se encontraron relaciones significativas ($p < 0.05$), lo que implica que la edad no es un factor de riesgo para la presencia de sobreexpresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama. Ver **Tabla 1**.

Tabla 1.

Sobreexpresión de HER-2 según etapa reproductiva. SOLCA. Cuenca 2016-2019.

		Sin sobreexpresión		Con sobreexpresión		p	OR	IC 95%
		n	%	n	%			
Etapa reproductiva	No	390	74,6	133	25,4	0,076	1,510	0,955-2,389
	Si	66	66,0	34	34,0			

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: La autora



La procedencia de las pacientes por provincias fue dividida en locales (Azuay) y externos (Otros), la cual no reveló ninguna asociación con la sobreexpresión de HER-2 ($p < 0.05$). **Tabla 2.**

Tabla 2.

Sobreexpresión de HER-2 según procedencia (Locales vs externos). SOLCA.
Cuenca 2016-2019.

		Sin sobreexpresión		Con sobreexpresión		p	OR	IC 95%
		n	%	n	%			
		Procedencia	Externos	170	71,7			
Local	286		74,1	100	25,9			

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: La autora



De acuerdo al número de hijos, se clasificó a las pacientes como nulíparas y múltiparas, sin embargo, no se relacionó con la sobreexpresión de HER-2 ($p < 0.05$), a pesar de que el 27.5% de mujeres con hijos tenían sobreexpresión de HER-2 frente al 22.9% del grupo de mujeres sin hijos. **Tabla 3.**

Tabla 3.

Sobreexpresión de HER-2 según nuliparidad y multiparidad de las pacientes.
SOLCA. Cuenca 2016-2019.

		Sin sobreexpresión		Con sobreexpresión		p	OR	IC 95%
		n	%	n	%			
Paridad	Nuliparas	73	76,8	22	22,9	0,383	1,256	0,752- 2,099
	Multiparas	383	72,5	145	27,5			

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: La autora

El estadio del cáncer de mama se relacionó significativamente con la sobreexpresión de HER-2 ($p < 0.05$); se evidenció que aproximadamente el 35% de las mujeres que se encontraban en el estadio III de la enfermedad tenían sobreexpresión de HER-2, una cantidad significativamente mayor con respecto al resto de pacientes. Al determinar que existía una relación entre el estadio de la enfermedad y la sobreexpresión se tomó la decisión de definir el tipo de relación existente dividiendo a las pacientes con cáncer de mama en dos etapas: iniciales y avanzadas. Se encontró que el 33.3% de pacientes en etapas avanzadas presentaban sobreexpresión de HER-2, frente al 23.0% de personas en las etapas iniciales; resultando la etapa un factor de riesgo (OR=1.45), pues aquellas personas en etapas finales tenían un riesgo 1.45 veces mayor a tener sobreexpresión que las pacientes de la etapa inicial. Ver **tabla 4**.

Tabla 4.

Sobreexpresión de HER-2 según estadios iniciales y avanzados del cáncer de mama. SOLCA. Cuenca 2016-2019.

		Sin sobreexpresión		Con sobreexpresión		p	OR	IC 95%
		n	%	n	%			
Estadio del cáncer	Avanzado	154	66,7	77	33,3	0,005	1,452	1,123-1,878
	Inicial	302	77,0	90	23,0			

*Nota: * $p < 0.05$ (Asociación significativa)*

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: La autora

El 19.5% de las pacientes con sobreexpresión de HER-2 tuvieron antecedentes familiares de cáncer de mama, mientras que el 28% no tuvieron antecedentes, por lo que no resultó ser un factor asociado a la tenencia de sobreexpresión de HER-2 ($p < 0.05$). Ver **Tabla 5**.

Tabla 5.

Sobreexpresión de HER-2 según la presencia o ausencia de antecedentes familiares de cáncer de mama. SOLA. 2016-2019.

		Sin sobreexpresión		Con sobreexpresión		p	OR	IC 95%
		n	%	n	%			
Antecedentes familiares de Cáncer de Mama	No	386	72,1	150	28,0	0,099	0,625	0,356
	Si	70	80,5	17	19,5			-
								1,097

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: La autora



Con respecto a los receptores hormonales, el 43.5% de pacientes con receptores de estrógenos negativos presentaron sobreexpresión de HER-2, resultando que el tener positivo en receptores de estrógenos es un factor de protección hacia esta condición en un 31%. Ver **tabla 6**.

Tabla 6.

Sobreexpresión de HER-2 según presencia o ausencia de receptores de estrógenos positivo. SOLCA. Cuenca 2016-2019.

		Sin sobreexpresión		Con sobreexpresión		p	OR	IC 95%
		n	%	n	%			
Receptores de Estrógenos	Negativo	109	56,5	84	43,5	0,000	0,310	0,214-0,450
	Positivo	347	80,7	83	19,3			

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: La autora

El 41% de pacientes con un resultado negativo de receptores de progesterona presentó sobreexpresión de HER-2; se evidenció que poseer receptores de progesterona era un factor de protección hacia la sobreexpresión de HER-2 (OR=0.309) en otras palabras, tener positivo en receptores de progesterona, protege en un 30.9% a las pacientes con cáncer de mama de la sobreexpresión de HER-2. **Tabla 7.**

Tabla 7.

Sobreexpresión de HER-2 según presencia o ausencia de receptores de progesterona positivo. SOLCA. Cuenca 2016-2019.

		Sin sobreexpresión		Con sobreexpresión		p	OR	IC 95%
		n	%	n	%			
Receptores de Progesterona	Negativo	144	59,0	100	41,0	0,000	0,309	0,214 - 0,446
	Positivo	312	82,3	67	17,7			

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: La autora



CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

El cáncer de mama con sobreexpresión del HER-2, está asociado a un curso clínico adverso de la enfermedad, además de poseer mayor riesgo y rapidez de propagación en el organismo comparado con otros tipos de cáncer de mama, generando un menor tiempo de sobrevida, sin embargo permite una mejor respuesta a agentes terapéuticos dirigidos contra HER-2 (24,36).

En el estudio se analizaron 623 fichas de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, con edades que oscilaron entre 18 a 96 años de edad, diagnosticadas con cáncer de mama entre los años 2016 y 2019.

La frecuencia de la sobreexpresión de HER-2 en cáncer de mama fue similar a la frecuencia estimada entre el 20% y el 30% descrita en la literatura internacional. En un estudio realizado en Solca-Cuenca durante los años 2009-2016 determino una frecuencia de solo el 11.69% de casos de cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2, inferior a la encontrada en el presente estudio, sin embargo en estudios internacionales como uno realizado en México en el año 2014 por Mamani-Cancino y colaboradores, donde se estudiaron a 893 pacientes obteniendo una frecuencia de 21.7%, y otro realizado en Perú en donde obtuvieron una frecuencia de 27.7% concuerdan con los valores obtenidos en este estudio (10,24,37,38)

Existen diversos factores que contribuyen al desarrollo del cáncer de mama, los mismos que pueden clasificarse en modificables y no modificables, en el primer grupo se incluyen la edad, raza, antecedentes familiares y personales, en el segundo grupo se encuentran factores sobre todo relacionados con el estilo de vida y medio ambiente, como la alimentación, consumo de alcohol y tabaco, sobrepeso u obesidad, actividad física, sin embargo el factor que más contribuye al desarrollo de esta patología es la genética (9,39,40).



Científicamente es comprobado que el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta progresivamente con la edad, debido a la anovulación producida en los ciclos ováricos de las mujeres de edad avanzada, predominando los estrógenos sin el efecto opuesto de la progesterona, sumado al desgaste del epitelio mamario y sus vías, y los factores de riesgo adicionales que surgen conforme aumenta la edad de las pacientes. Se ha considerado a la edad como el principal factor de riesgo, pues se estima que aproximadamente 2 de cada 3 mujeres que padecen cáncer de mama se encuentran en una edad de 50 años, diagnosticándose cerca del 75% de los casos posterior a la menopausia. Sin embargo en los últimos años se ha observado la aparición de casos de cáncer de mama a edades tempranas a partir de los 20 años, de ahí la importancia de la prevención desde esta edad (6,25,39).

En el estudio realizado el mayor porcentaje de mujeres con cáncer de mama pertenecen al rango “adulto medio” que corresponde a edades entre 45 y 64 años según la clasificación de la OMS, lo que concuerda con la mayoría de estudios en donde la presentación de cáncer de mama es más frecuente a partir de los 40 años y mayor entre los 50 y 59 años. En cuanto a la sobreexpresión de HER-2 en relación con la edad de las pacientes con cáncer de mama, no se encontró una relación estadística significativa, por lo que a pesar de que la edad es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama, no es un factor de riesgo para la sobreexpresión de HER-2, de igual forma los estudios que han relacionado dichas variables no han encontrado relación significativa entre estas (10,36,41).

La paridad ha demostrado tener un importante papel como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de mama, puesto que se ha asociado la nuliparidad con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, de igual forma la menarquia precoz (menstruación antes de los 12 años), la menopausia y embarazos tardíos, incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama, debido a las acciones hormonales producidas durante estas etapas. Esto se explica porque durante la menarquia, por acción hormonal se desarrollan los acinos o las unidades



funcionales de la mama, aumentando el número de unidades durante cada ciclo menstrual hasta alrededor de los 35 años, por lo que a mayor cantidad de ciclos menstruales, existirá mayor número de unidades funcionales, razón por la cual en la menarquia precoz y menopausia tardía existe mayor influjo hormonal ovárico y por lo tanto mayor exposición estrogénica, lo mismo sucede en los casos de embarazo tardío (posterior a los 30 años) y nuliparidad (25,38,42).

A pesar de que la mayor parte de las pacientes del estudio con cáncer de mama tuvieron múltiples embarazos no se mostró ninguna asociación con la sobreexpresión de HER-2.

En varias publicaciones se ha considerado a la lactancia como un factor protector en el desarrollo de cáncer de mama, reduciendo el riesgo en un 4.3% por cada año de lactancia, lo que recrudesciera la incidencia acumulada en aproximadamente un 50% al llegar a los 70 años de edad, este efecto protector es generado por la inducción de la diferenciación del epitelio mamario, reduciendo los efectos hormonales y aumentando la movilización de los depósitos de grasa, no obstante existen estudios que no concuerdan con lo anteriormente expuesto (25,38).

En el estudio se encontró una relación significativa entre la sobreexpresión de HER-2 y el estadio del cáncer de mama, presentándose con mayor frecuencia en estadios avanzados de la enfermedad, lo que concuerda con el estudio realizado por Archaea y cols en 2011, en donde el 41,8% de los casos de cáncer de mama se encontraban en estadio III al momento del diagnóstico, en contraposición con el estudio realizado por Chunga Patiño en Perú en donde la mayor proporción de casos que se encontraban en estadio II de la enfermedad. La mayor parte de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER-2, progresan con el tratamiento, razón por la cual es importante categorizar los tumores que sobreexpresan HER-2 para definir posibles mecanismos de resistencia a la terapia (13,37,41).



Con respecto a los antecedentes familiares de cáncer de mama, este es un importante factor de riesgo en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 60 años, con aproximadamente dos veces más riesgo que pacientes que no poseen antecedentes familiares. En el cáncer de mama familiar, intervienen una serie de factores tanto genéticos como medioambientales que no se encuentran claramente identificados, aunque se considera que entre el 5-10% de los casos de cáncer de mama tienen antecedentes familiares, únicamente el 1% es atribuido a familiares de primer y segundo grado con dicha patología. En este tipo de cáncer se sugiere la intervención de genes dominantes con un alto grado de penetración, como es la alteración de los genes tipo Breast Cáncer, los mismos que actúan como supresores tumorales BRCA1 y BRCA2 (39,43,44).

Aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama con antecedentes familiares son portadoras de mutaciones heredables de estos genes o asociados a un fallo en la reparación de ADN, aumentando de 5 a 6 veces la probabilidad de padecer esta patología y observando un mayor número de familiares afectados y una menor edad de aparición de la patología en las pacientes. En el presente estudio, no se evidenció relación entre la sobreexpresión de HER-2 y los antecedentes familiares de cáncer de mama. En un estudio realizado por Turkey y cols en el 2012, donde se evaluaron 1889 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, también se evidenció que no existe una relación significativa entre los antecedentes familiares y la clasificación molecular del cáncer de mama, sin embargo se observó una mayor proporción de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo con antecedentes de cáncer de mama (38,39,44,45).

De igual forma, los antecedentes personales de patologías benignas de la mama, son consideradas como precursoras que aumentan el riesgo de desarrollar posteriormente cáncer de mama (38,39).

En relación a la expresión de receptores hormonales tanto los receptores de estrógenos como los receptores de progesterona, en el estudio realizado se pudo



evidenciar una mayor proporción de las pacientes con sobreexpresión de HER-2, no expresaron dichos receptores, encontrando una asociación significativa como factores de protección ante la sobreexpresión de HER-2. En el estudio realizado por Meléndez donde se estudiaron 117 casos entre 2010 y 2015, también se pudo evidenciar que un mayor porcentaje de casos de cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2, tuvo ausencia de la expresión de receptores hormonales, estableciendo así dependencia entre estas, con una correlación negativa, es decir que hay mayor frecuencia de negatividad de receptores hormonales en los casos de cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2 (10,13,24).

Otro factor de riesgo importante en el desarrollo de cáncer de mama es el sobrepeso y la obesidad, sobre todo después de la menopausia, debido a que en el tejido adiposo surge la conversión de los andrógenos de la mujer a estrógenos, por lo tanto cuando existe exceso de grasa, dicha conversión también incrementa, generando altos niveles de estrógenos endógenos, sin embargo en el estudio realizado no se pudo contar con datos sobre dicho factor debido a su falta de registros (39,42).

Es importante recalcar que se obtuvo un porcentaje importante de casos HER-2 de 2+, catalogados como ambiguos, los mismos que requieren de una confirmación mediante la técnica de FISH con el fin de brindar la oportunidad a las pacientes de recibir un tratamiento específico, razón por la cual la realización de la técnica de FISH en estos casos es mandatorio, puesto que en varios estudios se pudo observar que cerca del 40% de los casos ambiguos de HER-2 fueron determinados como HER-2 positivos. En la actualidad, existen técnicas computarizadas para el análisis de biomarcadores tisulares, que pueden reforzar la toma de decisiones clínicas en el campo oncológico, sobre todo pudiendo ser útil para el análisis de los casos en los que HER-2 se presenta de forma ambigua y disminuir la posibilidad de un diagnóstico erróneo (24,46).



CAPÍTULO VII

7.1. CONCLUSIONES

- Todas las pacientes sometidas al estudio eran de diferentes etapas etarias, sobre todo de la etapa adulto mayor (45-65 años).
- La mayoría de las pacientes eran del Azuay, sin embargo, existe un gran porcentaje de pacientes no locales que son tratadas en Solca-Cuenca.
- La frecuencia de la sobreexpresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama fue de 26.8%, el 61% resultó negativo y el 12.2% fue ambiguo.
- La mayor parte de las pacientes no tenían antecedentes de cáncer de mama, aproximadamente el 85% tenían hijos y había casos de cáncer de mama en todas las etapas de la enfermedad.
- No se encontró relación de la edad, procedencia, paridad y antecedentes familiares con la sobreexpresión de HER-2 en el cáncer de mama.
- Se encontró relación entre la sobreexpresión de HER-2 con el estadio de la enfermedad, considerándose un factor de riesgo estar en una etapa avanzada de cáncer para presentar sobreexpresión de HER-2-
- Los receptores hormonales (estrógenos y progesterona), actúan como factores de protección hacia la sobreexpresión de HER-2 aproximadamente en un 31%.



7.2. RECOMENDACIONES

- Se deberían realizar más estudios locales sobre los tipos de cáncer de mama más frecuentes y su asociación con factores de riesgo, para conocer las características epidemiológicas de nuestra población.
- Se recomienda una adecuada recolección de los datos clínicos de las pacientes durante su ingreso a la institución de salud, de forma que conste la información necesaria para desarrollar estudios posteriores, debido a que durante el estudio se tuvo que excluir una variable de importancia por la falta de registro de la información.
- Realizar estudios que comparen la técnica Inmunohistoquímica y las técnicas de hibridación *in situ* utilizadas para la detección de sobreexpresión de HER-2 en cáncer de mama, lo que permitiría evaluar la especificidad y sensibilidad de los resultados obtenidos.



CAPÍTULO VIII

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN. Global Cancer Observatory [Internet]. 2018 [citado 13 de enero de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. Organización Mundial de la Salud. OMS [Internet]. 2018 [citado 13 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Brito CT, Proaño GD, Cabrera IO, Cortez CA. Características epidemiológicas y clínicas del Cáncer de mama. ATENEO. 2017;19(2):146-59.
4. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. Lancet. 2017;389(10087):2415-29.
5. Kabir E. Overexpression/amplification of Her-2/neu in malignant tumors-A Short Review. Bangladesh Acad Pathol. 2018;2(2):145-50.
6. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol. 2018;9(8):730-56.
7. Gomez A, Rodríguez C. Cáncer de mama. 4th ed. Madrid: Nova Sidonia; 2008.
8. Organización Panamericana de Salud. PAHO [Internet]. 2015 [citado 13 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index4.html>
9. Peña García Y, Maceo González M, Ávila Céspedes D, Utria Velázquez L, Más López Y. Factores de riesgo para padecer cáncer de mama en la población femenina. Rev Finlay. 2017;7(4):283-9.
10. Mamani-Cancino AD, Veloz-Martínez MG, Casasola-Busteros I, Moctezuma-Meza C, García-Cebada JM. Frecuencia de sobreexpresión del factor Her-2/neu en pacientes con cáncer de mama. Ginecol Obstet México. 2014;82(06):369-76.
11. Cervera FN, Martínez MAC. Trascendencia de la determinación del Her2 por inmunohistoquímica y su utilidad terapéutica. Patol Rev Latinoam. 2012;50(2):87-93.



12. Cintra JRD, Teixeira MTB, Diniz RW, Gonçalves Junior H, Florentino TM, Freitas GFD, et al. Perfil immuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. *Rev Assoc Médica Bras.* 2012;58(2):178-87.
13. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar.* 2015;34(2):219-33.
14. Secretaria de Salud de México. Compendio de anatomía patológica de la glándula mamaria. Mexico. Secretaria de Salud; 2012. 13288 p.
15. Herrera A, Namendys S, Menenses A. Manual de Oncología. 6th ed. México: McGraw-Hill; 2017.
16. Ferbandez J, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil P. Fisiología humana. 4th ed. México: McGraw-Hill; 2010.
17. Fernández JG, Ovares CEU. La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías, el cáncer de mama. *Rev Med Cos Cen.* 2012;69(602):317-20.
18. Santaballa A. Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2019 [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
19. Madrigal Ureña A, Mora Rosenkranz B. Generalidades de cáncer de mama para médico general. *Med Leg Costa Rica.* 2018;35(1):44-51.
20. Fernández MAB, Fernández JB, Rodríguez CN. Cáncer de Mama: Características Anatomopatológicas. *Rev Med Cos Cen.* 2015;70(607):395-9.
21. Jiménez MM, Heras AH, Echavarría I. El cáncer de mama. *Arbor Cienc Pensam Cult.* 2015;(773):4.
22. Brusint B, Vich P, Álvarez-Hernández C, Cuadrado-Rouco C, Díaz-García N, Redondo-Margüello E. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (II/V). *Med Fam SEMERGEN.* 2014;40(7):381-91.
23. Censos IN de E y. El cáncer de mama en Ecuador [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos. [citado 19 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/el-cancer-de-mama-en-ecuador/>
24. Meléndez Guevara RA, Asencio Aguedo AY. Factores clinicopatológicos asociados a la amplificación del genHER2/neu en pacientes con cáncer de mama HER2 2+. *An Fac Med.* 2017;78(4):381-5.



25. Ramos Águila Y de la C, Marimón Torres ER, Crespo González C, Junco Sena B, Valiente Morejón W. Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. *Rev Cienc Médicas Pinar Río*. 2015;19(4):619-29.
26. Díaz DFF, Salinas CA, Santos JAM, Garza CMV, Lasa F, Noverón NR, et al. Carcinoma lobulillar de la mama: ¿es una entidad clínica diferente del carcinoma ductal? *Rev Mex Mastol*. 2015;5(1):23-7.
27. Cárdenas J, Bargalló E, Erazo A, Maafs E, Poitevin A. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 5th ed. Colima: Elseiver; 2013.
28. Ciruelos J, Cortés H, Enrech S. Diagnóstico y Tratamiento del cáncer de mama. 18th ed. Madrid: Fortuny; 2007.
29. Sánchez VMP. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. *Rev Inst Nal Cancerol*. 2018;3(11):7-17.
30. Navarro-Ibarra MJ, Caire-Juvera G, Ortega-Vélez MI, Bolaños-Villar AV, Saucedo-Tamayo M del S. Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Nutr Hosp*. 2015;32(1):291-8.
31. Sánchez C, Domínguez F, Galindo H, Camus M, Oddó D, Villarroel A, et al. Características clínicas y pronóstico de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo avanzado, en la era antes y después de terapias anti-HER2. *Rev méd Chile*. 2018;146(10):1095-101.
32. Colonia A, Rivera J, Orozco J, Marín D. HER-2: Un marcador molecular usado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama. *Rev Médica Risaralda*. 2015;21(1):31-7.
33. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-31.
34. Martínez Navarro J, Socorro Castro C. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. *MediSur*. 2018;16(1):209-13.
35. Montoya-Restrepo ME, Gómez Wolff LR, Sánchez Jiménez AV, García García HI. Características y supervivencia de pacientes con cáncer de seno metastásico HER2-positivo en la era post-trastuzumab. *Rev Colomb Cancerol*. 2018;22(3):112-8.
36. Duvergel Calderín D, de Armas Fernández MC, Salvant Tames A, Olivera Fonseca EM, Romero Viamonte K, Duvergel Calderín D, et al. Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo



- en el Hospital Hermanos Ameijeiras. *Rev Cuba Obstet Ginecol.* 2019;45(4):e407
37. Chunga L. Perfil clínico epidemiológico de pacientes con cáncer de mama Her-2 positivo en el Hospital-III EsSalud José Cayetano Heredia-Piura 2013-2017 [Internet]. Universidad Privada Antenor Orrego; 2020 [citado 26 de enero de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/6051>
 38. Amores I. Cáncer de mama triple negativo con sus características mamográficas y ecográficas, y factores asociados. SOLCA-Cuenca 2009-2016 [Internet]. [Azuay]: Universidad de Cuenca; 2019 [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/31951>
 39. Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L, Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2020;36(2).e1147
 40. Guette PLR. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. *Rev Colomb Hematol Oncol.* 2019;6(2):23-33.
 41. Escrivá-de-Romaní S, Arumí M, Bellet M, Saura C. HER2-positive breast cancer: Current and new therapeutic strategies. *Breast J.* 2018;39(1):80-8.
 42. López M, Pesci A, García I, Guida V, Fernandes A. Factores de riesgo y protectores asociados al cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2017;29(2):102-11.
 43. Margarit S. Cáncer hereditario de mama. *Rev Chil Radiol.* 2008;14(3):135-41.
 44. Narod SA, Rodríguez AA. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. *Salud Publ Mex.* 2014;53(5):420-9.
 45. González-Teshima LY, Vargas-Cely FS, Muñoz-Sandoval JS, Ramírez-Cheyne J, Saldarriaga-Gil W. Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario: aplicación clínica. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2016;67(1):36-49.
 46. Vandenberghe ME, Scott MLJ, Scorer PW, Söderberg M, Balcerzak D, Barker C. Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1):45938.

CAPÍTULO IX

9. ANEXOS

9.1. ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la actualidad.	Tiempo	Historia Clínica- Formulario de recolección	Adolecente: 12 a 17 años Abulto joven: 18 a 44 años Adulto mayor: 45 a 65 años Anciano: mayor a 65
Procedencia	Lugar de donde procede alguien o algo.	Procedencia	Historia Clínica- Formulario de recolección	Azuay Cañar Otro
Antecedentes familiares de cáncer de mama	Familiar en primero o segundo grado con diagnóstico de cáncer de mama.	Biológico	Historia Clínica- Formulario de recolección	Si No
Paridad	Número total de embarazos que ha tenido una mujer.	Biológico	Historia Clínica- Formulario de recolección	0 hijos 1-3 hijos >4 hijos
Cáncer de mama	Tumor maligno originado en las células epiteliales del parénquima mamario.	Biológico	Historia Clínica- Formulario de recolección	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
Her-2	Proteína de la familia de receptores para factores de crecimiento, con funciones en el crecimiento, supervivencia y proliferación celular.	Biológico	Historia Clínica- Formulario de recolección	Positivo: 3+ Ambiguo: 2+ Negativo: 0 o 1+
Receptores de estrógenos	Grupo de receptores celulares activados por la hormona denominada 17β -estradiol o estrógeno.	Biológico	Historia Clínica- Formulario de recolección	Positivo Negativo
Receptores de progesterona	Proteína que se encuentra en el interior de las células del tejido reproductor femenino, es posible que estimule la multiplicación celular.	Biológico	Historia Clínica- Formulario de recolección	Positivo Negativo



9.2. ANEXO 2: FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Formulario de recolección de información-Historia Clínica

Objetivo: Determinar la frecuencia de la sobreexpresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama en el Instituto del cáncer Solca, Cuenca en el periodo 2016-2019.

1. Edad:

- Adolescente (12-17 años)
- Adulto joven (18-44 años)
- Adulto mayor (45-65 años)
- Anciano (>65 años)

- Obesidad leve: 30- 34.99
- Obesidad moderada: 35-39.99
- Obesidad Mórbida: >40

2. Procedencia:

- Azuay
- Cañar
- Otro.....

- Estadio I
- Estadio II
- Estadio III
- Estadio IV

6. Estadio del Cáncer de Mama:

3. Antecedentes Familiares de Cáncer de mama:

- Si
- No

7. Sobreexpresión de HER-2:

- Positivo (3+)
- Ambiguo (2+)
- Negativo (0-1+)

4. Paridad:

- 0 hijos
- 1-3 hijos
- >4 hijos

8. Receptores de estrógenos:

- Positivo
- Negativo

5. Índice de Masa Corporal:

- Peso bajo: <18.50
- Normal: 18.50-24,99
- Sobrepeso: 25- 29.99

9. Receptores de progesterona:

- Positivo
- Negativo



9.3. ANEXO 3: OFICIO AL DIRECTOR DEL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA-CUENCA



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Cuenca, 11 de Mayo del 2020

Señor Doctor

Raúl Alvarado Corral

DIRECTOR DEL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA.

Su despacho.

De mi consideración:

Con un cordial saludo me dirijo a usted, después de expresarle éxitos en sus funciones, con la finalidad de solicitar de la manera más comedida su autorización para que mi persona: **Orbe Muñoz Laura Cristina** con **CI: 0302978945**, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, de la Universidad de Cuenca, pueda acceder a la base de datos del área de Inmunohistoquímica del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, con el objetivo de recolectar información necesaria para realizar el proyecto de investigación aprobado y titulado: **“FRECUENCIA DE LA SOBREENPRESIÓN DE HER-2 EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA, CUENCA EN EL PERIODO 2016-2019”**, dirigido por el Lcdo. Gabriele Bigoni, previo a la obtención del título en Licenciada en Laboratorio Clínico. Además, mediante el presente documento me comprometo que toda la información recolectada de las pacientes, se utilizara explícitamente en el estudio investigativo y bajo confidencialidad, por lo que no se revelara bajo ningún concepto información que permita identificar al paciente o causar daños a este.

La investigación proporcionara datos importantes sobre la casuística de nuestra población. Por la favorable acogida expresé mi agradecimiento.

Atentamente,

Laura Cristina Orbe Muñoz

CI: 0302978945

Autora de la investigación