

ARTÍCULO ORIGINAL

Carcinoma mamario HER2 positivo

Raisel García Pérez^{1*} , Llanuris Llanes García¹ , María del Carmen Agüero Arbolález¹ , Leticia Sánchez Hernández¹ , Alicia Franco Rodón² , Carmen Patricia Alfonso González² 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Raisel García Pérez. raiselgp@infomed.sld.cu

Recibido: 21/01/2022 - Aprobado: 02/05/2022

RESUMEN

Introducción: la sobreexpresión de HER2 en el carcinoma mamario se asocia a una mayor actividad biológica del tumor y a un pronóstico desfavorable.

Objetivo: determinar la incidencia de sobreexpresión pura del oncogén HER2/neu en carcinomas mamarios en el Hospital “Celestino Hernández” de la Provincia de Villa Clara y su relación con otras variables de valor pronóstico.

Métodos: estudio descriptivo, retrospectivo realizado en el Hospital “Celestino Hernández” entre enero de 2017 y junio de 2019. Se incluyeron 293 mujeres con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante, a las biopsias se les realizó estudio inmunohistoquímico para determinar la incidencia de la sobreexpresión del oncogén HER2 y su relación con otras variables de valor pronóstico.

Resultados: en la serie se encontraron 22 casos (7,5%) con sobreexpresión exclusiva del oncogén HER2/neu. De las pacientes con carcinomas con sobreexpresión de HER2 17 (77,3%) fueron mayores de 50 años, 20 (90,9%) tuvieron talla tumoral mayor de dos centímetros y 21 (95,45%) estuvieron asociadas al tipo histológico no especial (carcinoma ductal) del carcinoma mamario. Destaca la relación entre la sobreexpresión del oncogén HER2/neu con formas histológicas moderada y pobremente diferenciadas del carcinoma mamario. El índice de proliferación determinado por Ki67 fue mayor del 30% en 17 pacientes (77,27%).

Conclusión: la edad posmenopáusica, el tipo histológico no especial, el grado histológico alto, los altos índices de Ki67 y la talla tumoral mayor de dos centímetros se asocian con frecuencia a la sobreexpresión de HER2 en carcinomas mamarios.

Palabras clave: neoplasia de la mama HER 2 positivo; estudio inmunohistoquímico

ABSTRACT

Introduction: HER2 overexpression in mammary carcinoma is associated to a higher biological activity of the tumor and to an unfavorable prognosis.

Objective: to determine the incidence of pure overexpression of HER2/neu oncogene in mammary carcinomas in “Celestino Hernández” Hospital from Villa Clara Province and its relationship with other variables of prognostic value.

Methods: descriptive, retrospective study was carried out at the “Celestino Hernández” Hospital between January 2017 and June 2019. It was included 293 women with diagnosis of infiltrating breast carcinoma, the biopsies were subjected to

immunohistochemical study to determine the incidence of HER2 oncogene overexpression and its relationship with other variables of prognostic value.

Results: 22 cases (7.5%) with exclusive overexpression of the HER2/neu oncogene were found in the series. Of the patients with carcinomas with HER2 overexpression, 17 (77.3%) were older than 50 years, 20 (90.9%) had tumor size greater than 2 centimeters and 21 (95.45%) were associated with the non-special histological type (ductal carcinoma) of mammary carcinoma. The relationship between HER2/neu oncogene overexpression and moderately and poorly differentiated histological forms of mammary carcinoma stands out. The proliferation index determined by Ki67 was greater than 30% in 17 patients (77.27%).

Conclusion: postmenopausal age, non-special histological type, high histological grade, high Ki67 indices and tumor size greater than two centimeters are frequently associated with HER2 overexpression in mammary carcinomas.

Key words: HER 2 positive breast neoplasms; immunohistochemical study

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres tanto en países desarrollados (794 000 casos) como subdesarrollados (883 000 casos). Las tasas de incidencia varían por regiones, desde 27 por 100 000 habitantes en África y Asia Oriental, hasta 96 en Europa Occidental. Esta neoplasia maligna representa la quinta causa de muerte de todos los cánceres con 324 000 muertes, 14,3% del total.⁽¹⁾

A nivel mundial, el cáncer de mama representa aproximadamente un 23% de todos los cánceres diagnosticados y un 14% de las causas de muerte por cáncer. La sociedad americana del cáncer estima que 249 260 mujeres americanas han sido diagnosticadas con cáncer de mama invasivo y 40 890 murieron debido a este cáncer en el año 2016.⁽²⁾ En Estados Unidos el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer. Los países con mayor incidencia son Estados Unidos y el norte de Europa y con baja incidencia áreas como África y Asia.⁽³⁾

Según datos estadísticos de la Sociedad Americana del Cáncer de Estados Unidos el riesgo de cáncer de mama invasor se incrementa con la edad, este es de un caso por cada 206 mujeres (del nacimiento a los 39 años de edad), de uno en 27 (de los 40 a los 59 años), de uno en 29 (de los 60 a los 69 años) y de uno en 15 (de los 70 años en adelante), con un riesgo global de 12,08% durante toda la vida (una de cada ocho mujeres).⁽⁴⁾

En Cuba las tasas de incidencia y de mortalidad son elevadas a pesar de contar, desde hace más de veinte años, con un Programa de detección precoz del cáncer de mama. Según el Anuario estadístico del año 2020 en las féminas hubo una incidencia de cáncer localizada, en primer lugar, en la piel, y como segunda localización, en la mama, con 3 875 casos nuevos. En cuanto a la mortalidad el cáncer de mama se ubicó en el segundo lugar en el sexo femenino, con 1 718 defunciones por esta causa, con una tasa de 30,5 por cada 100 000 mujeres; solo fue desplazado por los tumores de tráquea, bronquios y pulmón (tasa de 39,5 por cada 100 000 habitantes del sexo femenino).⁽⁵⁾

En el diagnóstico anatomopatológico del carcinoma mamario se ha utilizado tradicionalmente la clasificación histológica basada en la morfología; el carcinoma ductal es la variante más común.^(2,6) Aunque esta clasificación no ha

dejado de tener su utilidad, se ha observado con frecuencia que tumores con un perfil clínico, histopatológico y estadio semejantes pueden tener marcadas diferencias en el comportamiento clínico y en el pronóstico debido, básicamente, a factores moleculares.⁽²⁾

Actualmente, el conocimiento de la biología de los tumores de mama ha sufrido un cambio dramático porque se ha mostrado que esta enfermedad puede ser mejor comprendida desde el punto de vista biológico por los genes que expresa, por lo que esta neoplasia se puede clasificar desde el punto de vista inmunohistoquímico.

La clasificación inmunohistoquímica fue descrita por primera vez por Perou, en el año 2000, y se basa en la capacidad de los tumores de expresar o no receptores hormonales para estrógeno, progesterona, factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), gen p53, catepsina D e índice mitótico determinado por el antígeno Ki67.⁽⁷⁾

Según la expresión o no de los receptores hormonales existen subtipos inmunohistoquímicos que son: luminal A, luminal B, HER2/neu y tipo basal o triple negativo.^(3,8,9) Esta clasificación es particularmente útil en la actualidad porque permite al médico seguir un adecuado tratamiento y brindar información acerca del pronóstico, la tasa de recurrencia y la sobrevida de cada subtipo de cáncer; tienen los luminales un mejor pronóstico por su buena respuesta al tratamiento endocrino y los subtipos HER2/neu y triple negativo peor pronóstico por falta de respuesta a este tipo de terapia.⁽¹⁰⁾

El HER2 es un protooncogén localizado en el brazo largo del cromosoma 17, concretamente en la región 17q21.1, que codifica una glicoproteína de membrana de 185 kDa con actividad tirosina quinasa en su dominio intracitosólico. Se trata de un receptor para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano. Es clave para el crecimiento y la división normal de las células, por lo que su expresión anormal está vinculada a procesos cancerosos.⁽¹¹⁾

La sobreexpresión de HER2 en el carcinoma de la mama está asociada a una incrementada actividad biológica del tumor, es decir, una tasa de división acelerada por mayor respuesta de la célula a los niveles normales de factores de crecimiento;⁽⁶⁾ generalmente indica una evolución desfavorable del cáncer de mama. Las pacientes con amplificación de HER2/neu presentan, habitualmente, una forma más agresiva de cáncer y mayor resistencia a tratamientos convencionales.^(2,12,13,14,15)

En el Hospital "Celestino Hernández" de la Provincia de Villa Clara se diagnostican cada año nuevos casos de carcinoma mamario, los que son enviados al Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), en Ciudad de La Habana, para ser sometidos a estudio inmunohistoquímico usando cuatro marcadores básicos: receptores hormonales (estrógeno y progesterona), HER2 y Ki67 para determinar el índice de proliferación.

La presente investigación tuvo como objetivo determinar la incidencia de la sobreexpresión pura del oncogén HER2, es decir, sin coexpresión concomitante de receptores hormonales de estrógeno (RE) y progesterona (RP), en pacientes diagnosticadas con carcinoma de mama en el Hospital "Celestino Hernández" y la relación de la sobreexpresión del HER2, con otras variables clínico-patológicas de valor pronóstico.

MÉTODOS

Diseño y población

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en el Hospital Asistencial "Celestino Hernández Robau" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, en el período comprendido de enero de 2017 a junio de 2019. La población de estudio estuvo conformada por las pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama infiltrante atendidas en el hospital en ese período de tiempo, las biopsias que se les realizaron fueron sometidas a estudio inmunohistoquímico para determinar el estado de los receptores estrogénicos, de progesterona, HER2 y el por ciento de proliferación de células malignas.

Se incluyeron en el estudio las pacientes con carcinomas mamarios que expresaron exclusivamente HER2 y que fueron negativos a receptores hormonales (subtipo HER2/neu),^(3,11,16) no fueron incluidas las pacientes con tumores que expresaron de forma concomitante uno o ambos receptores hormonales, denominados en algunas bibliografías subtipo luminal B (RE+ y RP+ -o ambos-, HER2+).^(11,16,17)

Tampoco se incluyeron en el estudio las pacientes con:

- Diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario *in situ* (no invasivo) porque, en estos casos, la sobreexpresión del oncogén HER2 no tiene valor pronóstico.
- Estudio inmunohistoquímico incompleto por encontrarse en falta algún marcador en el momento del procesamiento o presentar la muestra de tejido algún artefacto que imposibilitara su adecuado estudio.

Se identificaron los casos positivos para HER2 para determinar su incidencia dentro de todos los carcinomas mamarios diagnosticados en el hospital durante ese período y se determinó la relación existente entre la sobreexpresión del oncogén y otras variables clínico-patológicas de valor pronóstico.

Variables del estudio

1. Sobreexpresión del oncogén HER2: variable cualitativa ordinal. Se refiere a la presencia o no del producto del oncogén HER2 en las membranas de las células tumorales. Para evaluar la positividad o la negatividad de las células tumorales para el oncogén HER2 se utilizó la escala siguiente:^(18,19)
 - 0 (negativo): no hay tinción o existe tinción débil de membrana celular en menos de un 10% de las células tumorales
 - 1+ (negativo): se aprecia una tinción débil, apenas perceptible, en más de un 10% de las células tumorales. Las membranas celulares se observan teñidas parcialmente y se observan en la misma célula porciones de su membrana que están teñidas y otras no
 - 2+ (equivoco o dudoso): se observa una tinción débil o de intensidad moderada de toda la membrana celular en más del 10% de las células tumorales. En estos casos se requieren estudios moleculares adicionales con hibridación *in situ* fluorescente o técnica de FISH para determinar si el oncogén HER2 está realmente sobreexpresado
 - 3+ (positivo): se observa una tinción intensa a nivel de toda la superficie celular en más del 30% de las células tumorales.

2. Edad: variable cuantitativa discreta. Se refiere a la edad en años que presentaba cada paciente en el momento del diagnóstico.
3. Talla de la lesión tumoral: variable cuantitativa continua. Se refiere al tamaño de la lesión tumoral. Fue dada en centímetros (cm). Aunque cada lesión fue medida en las tres dimensiones en el momento del estudio anatomopatológico, fue el diámetro mayor de cada lesión diagnosticada el que se tomó como referencia en este estudio. En el análisis de la talla tumoral se utilizaron los rangos siguientes: menor o igual a 2cm ($\leq 2\text{cm}$), mayor de dos y menor o igual a 5cm (>2 y $\leq 5\text{cm}$) y más de 5cm ($>5\text{cm}$), los que fueron tomados de la clasificación TNM de los carcinomas mamarios.⁽²⁰⁾
4. Tipo histológico: variable cualitativa nominal. Se refiere al tipo morfológico del tumor diagnosticado por microscopia óptica convencional. La histología de cada lesión tumoral diagnosticada se determinó de acuerdo a su morfología evaluada con técnica de rutina (hematoxilina-eosina). Se utilizó la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) vigente de 2019.⁽²¹⁾
5. Grado histológico: variable cualitativa ordinal. Se refiere al grado de diferenciación del tumor. Las lesiones diagnosticadas fueron graduadas histológicamente a través del score histológico de Nottingham, que corresponde al sistema de graduación de Scarff-Bloom-Richardson, modificado por Elston y Ellis. De acuerdo a este score se evaluaron la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el conteo mitótico del tumor. A cada variable se le dio el score 1, el 2 o el 3 y con la suma de los mismos se obtuvo el grado histológico total, según el que el grado 1 (score total=3 a 5 puntos) se corresponde con tumores bien diferenciados con un pronóstico favorable; el grado 2 (score total=6 a 7 puntos) con tumores moderadamente diferenciados con pronóstico intermedio y el grado 3 (score total=8 a 9 puntos) se corresponde con lesiones tumorales poco diferenciadas, con un comportamiento biológico más agresivo y un pronóstico desfavorable.⁽²⁰⁾
6. Proliferación celular: variable cuantitativa discreta. Es una manera de medir qué tan rápido crecen y se dividen las células cancerosas. Fue estudiada a través de técnicas de inmunohistoquímica mediante la determinación de Ki67 (proteína reguladora del ciclo celular), la que ha tenido un papel importante en la clasificación tumoral y, por lo tanto, es parte de los factores pronósticos y predictivos de los carcinomas mamarios. Valores altos de Ki-67 significan que muchas células se dividen, por lo que el cáncer probablemente crezca y se propague más rápido.⁽²⁰⁾

Debido a la falta de consenso que aún existe sobre los puntos de corte para la evaluación del Ki67 y a la variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores⁽²⁰⁾ se tomó, en este estudio, el punto de corte del 30% por debajo del que se considera índice de proliferación bajo y por encima índice de proliferación alto.

La investigación se organizó en cuatro etapas:

Etapas I: Se realizó una revisión bibliográfica minuciosa para obtener materiales actualizados acerca del tema de investigación.

Etapas II:

- Se realizó una revisión documental de las boletas de solicitud de biopsias en el Departamento de Anatomía Patológica y de las historias clínicas archivadas en el Departamento de Estadística y Archivos.
- Se realizó una revisión exhaustiva de los resultados de los estudios inmunohistoquímicos realizados en el INOR que se recibieron el Hospital "Celestino Hernández" por vía de correo electrónico.

Etapa III: Se analizó la información obtenida con elaboración de tablas y gráficos que ilustran los resultados obtenidos.

Etapa IV: Elaboración del informe final.

Análisis estadístico

Las variables de interés fueron recopiladas en una base de datos Excel del paquete de Office 2016. Una vez obtenidos los datos se examinó individualmente la distribución de cada una de las variables, se utilizaron tablas para mostrar la información recolectada y se mostraron los datos obtenidos en expresión nominal y porcentual.

Aspectos éticos

El análisis fue documental, por lo que no se violó ninguno de los principios de la ética en la investigación. Se tuvo en cuenta, además, el consentimiento del Comité de Ética de la Investigación del Hospital "Celestino Hernández" y la debida autorización de los directivos y del Jefe del Departamento de Anatomía Patológica de esa institución para llevar a cabo la investigación.

RESULTADOS

En la presente investigación fueron incluidas 293 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario invasivo, de las que 22 (7,5%) presentaron sobreexpresión exclusiva del oncogén HER2/neu sin expresión concomitante de receptores hormonales.

De las 22 pacientes con carcinomas HER2/neu positivos 17 (77,3%) tenían edades superiores a 50 años en el momento del diagnóstico, con una media de 60,5 años; el grupo etáreo predominante fue el comprendido entre 51 y 60 años (36,4%) -Tabla 1-.

Tabla 1. Distribución de la sobreexpresión de HER2 en los carcinomas mamarios según el grupo de edad

Grupo de edad	Sobreexpresión de HER2	%
31 - 40	0	0,0
41 - 50	5	22,7
51 - 60	8	36,4
61 - 70	4	18,2
71 - 80	3	13,6
> 80	2	9,1

Fuente: historias clínicas y boletas de solicitud de biopsia

En relación a la talla tumoral 20 pacientes (90,9%) presentaron lesiones tumorales mayores de 2cm; se reportaron con mayor frecuencia las lesiones con tallas mayores de dos y menores de 5cm (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de la sobreexpresión de HER2 en carcinomas mamarios según la talla tumoral (cm)

Talla tumoral (cm)	Sobreexpresión de HER2	%
≤2,0	2	9,1
> 2 y ≤5	18	81,8
> 5	2	9,1

Fuente: historias clínicas y boletas de solicitud de biopsia

En cuanto al tipo histológico se informó el no especial (carcinoma ductal invasivo) en 21 pacientes (95,45%) con carcinomas HER2 positivo y en solo una (4,54%) la histología lobulillar.

Con respecto al grado histológico de las pacientes con carcinomas HER2/neu positivos 14 (63,64%) presentaron variantes histológicas poco diferenciadas y solo una (4,54%) presentó una variante histológica bien diferenciada (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de la sobreexpresión de HER2 en carcinomas mamarios según el grado histológico

Grado histológico	Sobreexpresión de HER2	%
Carcinoma bien diferenciado (grado 1)	1	4,54
Carcinoma moderadamente diferenciado (grado 2)	7	31,8
Carcinoma poco diferenciado (grado 3)	14	63,64

Fuente: historias clínicas y boletas de solicitud de biopsia

En cuanto al índice de proliferación tumoral el 77,3% de las pacientes con carcinomas HER2/neu positivos (17 casos) presentaron índices elevados (Ki67 ≥30%) -Tabla 4-.

Tabla 4. Distribución de las pacientes con sobreexpresión de HER2 en carcinomas mamarios según el índice de proliferación

Índice de proliferación	No. de pacientes	%
< 30%	5	22,7
≥ 30%	17	77,3

Fuente: historias clínicas y boletas de solicitud de biopsia

DISCUSIÓN

Gracias a los resultados obtenidos en esta investigación se observó que la frecuencia de sobreexpresión de HER2/neu en pacientes con cáncer de mama fue del 7,5%, cifra inferior a las de estudios realizados en Perú, en los que el 23,1% de las pacientes estudiadas sobreexpresaron el oncogén HER2,⁽²²⁾ y en México, en los que se halló en un 19,7% de casos;⁽¹⁾ sin embargo, en otros estudios realizados en Colombia y en Cuba (Pinar del Río) se encontraron frecuencias similares, 7,2 y 10,6% de casos respectivamente.^(23,24)

En cuanto a la edad la literatura plantea que los carcinomas que sobreexpresan HER2 tienen mayor incidencia en las mujeres posmenopáusicas (77,86,6%),^(16,25) lo que coincide con los resultados de este estudio, en el que el 77,2% de las pacientes con tumores que expresaron HER2 eran mayores de 50

años. Resultados similares se obtuvieron en otro estudio que mostró una edad promedio de 58,1 años;⁽⁸⁾ sin embargo, en un estudio realizado en Lima, Perú, se obtuvieron resultados diferentes porque el mayor por ciento de las pacientes que sobreexpresaron HER2 (70,59%) tenían menos de 50 años de edad.⁽¹²⁾

Con respecto a la talla tumoral en este estudio el 90,9% de las pacientes con tumores HER2/neu positivos tuvieron en el momento del diagnóstico lesiones grandes de talla mayor de 2cm. Estas estadísticas son superiores a las informadas en la literatura en la que se plantea que un 53 a un 58% de las pacientes con carcinomas HER2/neu positivos presentan lesiones grandes o en estadio avanzado.⁽²⁵⁾ Esta diferencia podría ser aparente si se tiene cuenta que el número de pacientes con carcinomas mamarios HER2/neu positivos en esta investigación es relativamente pequeño, lo que es una de las principales limitaciones del presente estudio.

En relación al tipo histológico la literatura refiere la asociación del tipo histológico ductal (tipo no especial en la clasificación de la OMS de 2019) con la sobreexpresión del oncogén HER2.⁽²⁵⁾ Esta asociación se corroboró en la presente investigación, en la que el 95,45% de las pacientes fueron diagnosticadas con carcinomas ductales. En el Hospital Regional General "Ignacio Zaragoza", México, también se demostró esta asociación porque se encontró el tipo histológico ductal en el 75% de las pacientes con tumores que sobreexpresaron HER2.⁽¹⁾ Esta asociación se debe a la elevada incidencia de este tipo histológico (aproximadamente el 80%) del total de carcinomas mamarios diagnosticados cada año.^(11,25)

En cuanto al grado histológico este estudio mostró que el 63,64% de las pacientes que sobreexpresaron HER2 tuvieron diagnóstico de carcinomas mamarios poco diferenciados, lo que concuerda con la literatura⁽²⁵⁾ y con los resultados obtenidos en un estudio realizado en el Hospital México, en San José, Costa Rica, en el que el 54% de las pacientes diagnosticadas con carcinomas mamarios HER2 positivos tuvieron una histología ductal de alto grado (poco diferenciado).⁽²⁶⁾

El índice de proliferación tumoral en las pacientes con carcinomas HER2/neu positivos fue elevado en más del 70% de las pacientes. La literatura refiere que los carcinomas HER2/neu positivos muestran valores altos de Ki67,^(18,25,27,28) según algunos autores entre un 50 y un 63,2% de los casos diagnosticados.⁽²⁵⁾ Estas estadísticas son inferiores a las obtenidas en esta investigación, lo que también puede explicarse por el número limitado de los casos estudiados.

CONCLUSIONES

La sobreexpresión del oncogén HER2 en los carcinomas de mama se asocia con la edad mayor de 50 años, el tipo histológico no especial, el grado histológico alto, los elevados índices de Ki67 y la talla tumoral mayor de 2cm en el momento del diagnóstico.

AGRADECIMIENTOS

A los directivos del Hospital Celestino Hernández Robau que dieron la autorización para que este estudio se llevara a cabo.

A los trabajadores de los departamentos de Anatomía Patológica y de Estadísticas y Archivos por toda su cooperación y apoyo en la recolección de los datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quevedo Gutiérrez KM, Landa Fernández AM, García Barrera V. HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2016 [citado 18/12/2020];15(3):108-115. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116300256>. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.002>
2. Larios León JE. El estado de los receptores hormonales como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama HER2 positivos metastásicos recientemente diagnosticados en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo durante el periodo 2016-2017 [tesis]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2019 [citado 18/12/2020]. Disponible en: <https://repositorio.unprg.edu.pe/handle/20.500.12893/4926>
3. López Vargas SC. Evaluar las tasas de recurrencia locoregional y a distancia de acuerdo a los subtipos moleculares por inmunohistoquímica tratadas con cirugía conservadora de mama, terapia sistémica, y/o bloqueo hormonal, +/- terapia anti HER2 y radioterapia para cáncer de mama temprano en el centro oncológico estatal ISSEMyM en el periodo de enero del 2011 a enero del 2016 [tesis]. Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México; 2016 [citado 18/12/2020]. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/63641/PROTOCOLO%20FINAL.pdf>
4. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2010 [citado 18/12/2020];60(2):99-119. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228384/>. <https://doi.org/10.3322/caac.20063>
5. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2020 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [citado 10/03/2021]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%c3%b1ol-2020-Definitivo.pdf>
6. Vázquez Briones R, Ramírez Cabrera MA, Balderas Rentería I, Arredondo Espinoza EU. Efecto anticancerígeno in vitro de los siRNA ErbB2, IGF-1R y ITGB1 en células de cáncer de mama HER-2 positivo. *RCFB* [Internet]. 2019 [citado 18/12/2020]; Edición especial 1:25-26 Disponible en: <https://rcfb.uanl.mx/index.php/rcfb/article/view/233/224>
7. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLoS Med* [Internet]. 2010 [citado 10/03/2021];7(5):e1000279. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2876119/>. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000279>
8. Quirós Alpízar JL, Espinoza Morales K. Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. 2017 [citado 10/03/2021];34(1):59-72. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-0015201300020001

9. Hernández-Álvarez C, Romo-Aguirre C, Ortiz-de Iturbide C. Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal. Acta Méd Grupo Ángeles [Internet]. 2017 [citado 10/03/2021];15(4):269-274. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032017000400269
10. Malvasio S, Schiavone A, Camejo N, Castillo C, Artagaveytia N, Di Matteo C, et. al. Características clínico-patológicas y evolución del cáncer de mama en mujeres uruguayas jóvenes. Rev Méd Urug [Internet]. 2017 [citado 11/03/2021];33(2):94-101. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v33n2/1688-0390-rmu-33-02-00017.pdf>
11. Kumar V, Abbas AK. Robbins basic pathology. 9th ed. EUA: Saunders; 2013. p. 178-179.
12. Aparicio Cerna Y. Perfil Epidemiológico de cáncer de mama HER-2 positivo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015 [tesis]. Santiago de Surco: Universidad Ricardo Palma; 2016 [citado 18/12/2020]. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/492>
13. Nunes dos Santos MG, Gomes NF. Superexpressão de HER-2 em carcinomas mamários femininos associada a lipid rafts e a lipogênese. Revista NBC Belo Horizonte [Internet]. 2016 [citado 18/12/2020];6(12):37-46. Disponible en: <https://www.metodista.br/revistas-izabela/index.php/bio/article/download/740/909>
14. Fletscher Covalada PM. Inclusión del Pertuzumab al tratamiento habitual (Trastuzumab + Docetaxel) de mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo [tesis]. Bogotá: Universidad Santo Tomas; 2016 [citado 18/12/2020]. Disponible en: <http://repository.usta.edu.co/bitstream/handle/11634/9873/FletscherPaola2016.pdf>
15. Ostinelli CA, Mandó P, Pérez de la Puente C, Rizzo M, Rivero S, Costanzo MV. TDM-1 en cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Experiencia institucional. Oncol Clín [Internet]. 2016 [citado 18/12/2020];21(3):61-64. Disponible en: <https://revista.aoc.org.ar/2016/vol-21/no3-vol-21/tdm-1-en-cancer-de-mama-metastasico-her2-positivo-experiencia-institucional/>
16. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Ibáñez Beroiz B, Córdoba Iturriagagoitia A, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2011 [citado 18/12/2020];34(2):219-233. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/11749>
17. Boissierie Lacroix M, Hurtevent-Labrot G, Ferron S, Lippa N, Bonnefoi H, Mac Grogan G. Correlation between imaging and molecular classification of breast cancers. Diagn Interv Imaging [Internet]. 2013 [citado 18/12/2020];94(11):1069-1080. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23867597/>. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.04.010>
18. Gamarra Manrique RR. Evaluación de la sobre-expresión molecular del receptor HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/Neuro Glioblastoma) en cáncer de mama humano, mediante inmunohistoquímica por anticuerpos monoclonales, y su correlación pronóstica con el Sistema de Estadaje TNM [tesis]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2018 [citado 18/12/2020]. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/5995>
19. Lin F, Prichard J, editores. Handbook of Practical Immunohistochemistry. Frequently Asked Question. 2nd ed. New York: Springer Science+Business Media New York; 2015.

20. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano programa argentino de consensos de enfermedades oncológicas. Consenso nacional inter-sociedades. Rev Arg Mastol [Internet]. 2016 [citado 10/03/2021];36(128):12-33. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2016_v36_n128/4.pdf
21. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and they WHO classification changes over time. Pathologica [Internet]. 2020 [citado 10/03/2021];112(1):25-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8138497/>.
<https://doi.org/10.32074/1591-951x-1-20>
22. Mendoza del Solar G, Echegaray A, Caso C. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. Rev Med Hered [Internet]. 2015 [citado 10/03/2021];26(1):31-34. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2015000100006
23. Sánchez J, Díaz S, Guzmán L, González D, Quiroga Echeverri A, López D. Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, basada en el esquema ciclofosfamida, doxorubicina, con y sin trastuzumab, de acuerdo con la sobreexpresión de HER2. Rev Col Hematol Oncol [Internet]. 2020 [citado 18/12/2020];7(1):34-42. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/18>
24. Ramírez Valle M, García Montesino G, Lores Hechevarria C, Sánchez Azcuy Y, Márquez Hernández C. Histología e inmunohistoquímica del cáncer de mama invasivo en la provincia de Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2019 [citado 18/12/2020];23(1):71-78. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942019000100071
25. Ramírez-Torres N, Maycotte-González P, Rivas Ruíz R. Evaluación de la clasificación molecular por inmunohistoquímica en cáncer de mama avanzado tratado con epirubicina y docetaxel: diferencias clínicas, patológicas, terapéuticas y pronósticas. Gac Mex Oncol [Internet]. 2018 [citado 18/12/2020];17:15-27. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2018/vol17/no1/2.pdf> . <http://dx.doi.org/10.24875/j.gamo.M18000104>
26. Molina JP, Landaverde DU. Efectividad de Trastuzumab en combinación con terapia sistémica en pacientes con cáncer de mama avanzados o metastásico HER2 positivos. Experiencia del Hospital México, Costa Rica. Rev Clin Esc Med [Internet]. 2017 [citado 18/12/2020];7(4):28-39. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=78133>
27. Saenz Ladino AE, Moreno DC. Expresión de receptores hormonales, HER 2 y KI 67 antes y después de quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama ductal infiltrante [tesis]. Bogotá: Universidad Militar Nueva Granada; 2019 [citado 18/12/2020]. Disponible en: <https://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/handle/10654/32300/SaenzLadinoAnderssonEdgardo2019.pdf>
28. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. Ann Oncol [Internet]. 2009 [citado 10/03/2021];20(4):628-635. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074747/>.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdn675>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararan no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

RGP: conceptualización, análisis formal, investigación, visualización, administración del proyecto, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).

LILIG: investigación, curación de datos.

MCAA, LSH: análisis formal, investigación.

AFR, CPAG: análisis formal, investigación, redacción del borrador original.