

Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo en el Hospital Hermanos Ameijeiras

Histopathological description of HER2 Positive Infiltrating Breast Cancer at Hermanos Ameijeiras Hospital

Dayanis Duvergel Calderín¹ <http://orcid.org/0000-0003-4452-5493>

María Caridad de Armas Fernández¹ <http://orcid.org/0000-0003-0785-0908>

Adrián Salvent Tames² <http://orcid.org/0000-0002-6558-0099>

Ever Marino Olivera Fonseca³ <http://orcid.org/0000-0002-9894-3466>

Katherine Romero Viamonte^{4*} <http://orcid.org/0000-0002-7960-6122>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

²Hospital Docente de Ambato, Región Autónoma de los Andes, Ecuador.

³Hospital General Calixto García. La Habana, Cuba.

⁴Universidad de Salamanca. España.

* Autor para la correspondencia: kromeroviamonte@yahoo.es

RESUMEN

Introducción: La sobreexpresión del HER2 en el carcinoma de mama está asociada a un curso clínico adverso y menor supervivencia por lo que resulta necesario determinar las características histopatológicas presentes en el carcinoma de mama infiltrante en las pacientes que lo padecen, con el fin de establecer una terapéutica correcta e individualizada.

Objetivos: Determinar las características histopatológicas más frecuentes presentes en el carcinoma de mama con sobreexpresión del gen HER2.

Métodos: Estudio observacional, transversal en el período de enero 2010 a diciembre 2012. Se incluyeron 93 pacientes. Se exploraron variables sociodemográficas, clínicas e histopatológicas. En el análisis estadístico se utilizaron frecuencias absolutas y relativas.

Resultados: La media de edad fue de 55,1 años y el 68,8 % era de piel blanca. La mama más afectada fue la derecha con el 45,2 % y la localización más frecuente el cuadrante

supero-externo con el 26,9 %. El carcinoma ductal invasivo representó el 71 % del total. El grado nuclear 3 se encontró en 81,7 % casos y la necrosis tumoral 88,2 %. Los receptores estrogénicos fueron positivos en 50,5 % y los receptores de progesterona fueron negativos en 59,1 %. El análisis histológico del cáncer de mama será de utilidad para individualizar la terapia de cada una de las pacientes.

Conclusiones: Es importante continuar la investigación con la incorporación de otras variables de interés, tales como, respuesta al tratamiento y supervivencia, además de la prueba de hibridización *in situ* detectada por fluorescencia en las pacientes del universo en las que se constató HER2 2+ para definir su estatus y orientar mejor su tratamiento.

Palabras clave: cancer de mama; diagnóstico; inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Introduction: HER2 overexpression in breast carcinoma is associated with the adverse clinical course and shorter survival, so it is necessary to determine the histopathological characteristics present in infiltrating breast carcinoma in patients with it, in order to establish correct and individualized therapy.

Objectives: To determine the histopathological characteristics that are most frequently present in breast carcinoma with overexpression of HER2 gene in the studied patients.

Methods: Observational, cross-sectional study from January 2010 to December 2012. Nine three patients were included. Sociodemographic, clinical, and pathological variables were explored. Absolute and relative frequencies were used in the statistical analysis.

Results: The mean age was 55.1 years; 68.8% were white skinned. The most affected breast was the right one in 45.2% and the most frequent location was the upper-external quadrant in 26.9%. Invasive ductal carcinoma represented 71% of the total. Nuclear grade 3 was found in 81.7% cases and tumor necrosis 88.2%. Estrogen receptors were positive in 50.5% and progesterone receptors were negative in 59.1%. Histological analysis of breast cancer will be useful to individualize the therapy of each patient.

Conclusions: It is important to continue the investigation with the incorporation of other variables of interest, such as response to treatment and survival, in addition to the *in situ* hybridization test detected by fluorescence in the patients of the universe in which HER2 2+ was found to define the status and better guide the treatment.

Keywords: breast cancer; diagnosis; immunohistochemistry.

Recibido: 22/07/2019

Aceptado: 03/09/2019

Introducción

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo por lo que constituye un problema de salud. La Organización Mundial de la Salud ha anunciado que durante el año 2018 se registraron aproximadamente 18,1 millones de nuevos casos de cáncer y 9,6 millones de personas murieron por esta enfermedad. Los cánceres de pulmón, mama y colorrectal son los tres principales tipos en términos de incidencia y en conjunto, son responsables de un tercio de la incidencia de la enfermedad y la carga de mortalidad en todo el mundo.⁽¹⁾

A nivel mundial, el cáncer de mama es el más común en las mujeres.⁽²⁾ En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8,8 millones de defunciones,⁽²⁾ y en 2016 se observaron 16 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años y más.⁽³⁾

Se calcula que aproximadamente 1:8 mujeres en Europa y Estados Unidos, desarrolla neoplasia en el transcurso de su vida. En Cuba se mantiene el aumento de la enfermedad al igual que en otros países. Actualmente se diagnostican más de 3 mil casos nuevos por año, sin embargo, la mortalidad se mantiene con poca variación.⁽⁴⁾

Aun cuando su etiología no está totalmente esclarecida, se conoce que existen múltiples factores de riesgo que pueden dar al traste con la enfermedad. Su clasificación, comportamiento clínico y respuesta al tratamiento varía de acuerdo con sus características morfológicas y moleculares, lo que hace complejo su manejo.⁽⁵⁾

El cáncer de mama comprende una serie de procesos diferentes cuyos procedimientos diagnósticos y, sobre todo, los tratamientos han ido evolucionando a lo largo del tiempo y muy especialmente en los últimos años. Los adelantos terapéuticos se orientan fundamentalmente en individualizar cada caso según el perfil genético (fenotipo), con lo que se ha logrado reducir casi un 2 % la mortalidad anual a pesar del incremento de nuevos casos. En este sentido, los servicios de Anatomía Patológica de cada centro con técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) permiten determinar fundamentalmente, el nivel de los receptores hormonales (estrógenos y progestágenos), la sobreexpresión del gen HER2 y el índice de proliferación Ki67.⁽⁶⁾

La amplificación y sobreexpresión del HER2 (acrónimo de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2) en el carcinoma de mama están asociadas a un curso clínico adverso, a crecer y a propagarse de una manera más rápida que los otros tipos de cáncer de mama, a un menor tiempo de sobrevida libre de enfermedad y de sobrevida total, pero a una mejor respuesta al tratamiento con el anticuerpo específico contra el HER2 o trastuzumab.⁽⁷⁾

Si el cáncer se diagnostica tempranamente, es más probable que el tratamiento sea eficaz, la probabilidad de supervivencia aumenta, la morbilidad se reduce y el tratamiento es más barato.⁽¹⁾

Todo lo anteriormente expuesto manifiesta cómo cada vez es más importante encontrar factores pronósticos para el carcinoma de mama que orienten a un tratamiento con mejores resultados y permitan para una terapéutica correcta e individualizada para las pacientes. Por tal motivo, el estudio se realizó con el objetivo de determinar las características histopatológicas que con más frecuencia están presentes en el carcinoma de mama con sobreexpresión del gen HER2 en las pacientes estudiadas.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal en el servicio de Anatomía Patológica para caracterizar a las pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de mama infiltrante HER2 positivo, en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en La Habana, Cuba, en el período comprendido entre enero 2010 y diciembre 2012.

El universo de estudio estuvo constituido por todas las pacientes diagnosticadas con carcinoma de mama infiltrante HER2 positivo (3+) en la institución.

La muestra quedó conformada por 93 pacientes, que son el total de casos del universo, reportados en el período de estudio, donde se excluyeron aquellas pacientes con muestras histológicas con material insuficiente o no representativo para inmunohistoquímica.

Las variables sociodemográficas estudiadas fueron la edad en años en los siguientes rangos:

(< 30, 30-40, 41-50, 51 y más) y color de la piel (blanca, mestiza y negra).

Dentro de las variables clínicas se analizó la mama afectada (derecha, izquierda, o ambas) y la localización de la lesión (retroareolar, cuadrante superior externo derecho o izquierdo, cuadrante superior interno derecho o izquierdo, cuadrante inferior interno derecho o izquierdo, cuadrante inferior externo derecho o izquierdo, línea media superior, línea media externa y línea media interna).

Como variables histológicas, el tipo histológico (carcinoma ductal invasivo, enfermedad de *Paget*, carcinoma apocrino, carcinoma ducto-lobulillar y carcinoma lobulillar invasivo), tamaño tumoral en milímetros (<20, 21-49, 50 y más), grado nuclear (grado 1: bien diferenciado; grado 2: indiferenciado; y grado 3: indiferenciado), necrosis tumoral (presente, ausente), compromiso ganglionar (0 ganglios metastásicos, <4 ganglios metastásicos, ≥ 4 ganglios metastásicos), expresión de receptores de estrógenos (RE) (RE negativo: cuando se observa marcación en menos del 10 % de las células tumorales, RE positivo: cuando se observa marcación en un número de células igual o mayor al 10 % de las células tumorales) y expresión de receptores de progesterona (RP) (RP negativo: cuando se observa marcación en menos del 10 % de las células tumorales, RP positivo: cuando se observa marcación en un número de células igual o mayor al 10 % de las células tumorales).

Procedimiento diagnóstico

En el servicio de Anatomía Patológica se realizó la biopsia transoperatoria (biopsia por congelación) a todas las pacientes operadas de tumor de la mama para diagnóstico anatomopatológico con el objetivo de establecer la conducta quirúrgica definitiva. En casos positivos de células neoplásicas se fijó la lesión tumoral en formol tamponado para la realización de técnicas de inmunohistoquímica. Posteriormente se recibió la pieza quirúrgica que fue fijada en formol al 10 % (aproximadamente ocho veces el volumen de la pieza).

Pasadas 24 horas de la fijación se describió y se disecó cuidadosamente incluyendo la grasa axilar. Se tomaron e identificaron los siguientes fragmentos: B. año (número de biopsia) – P (piel y pezón), B. año (número de biopsia) – L (lecho quirúrgico), B. año (número de biopsia) – T (carcinoma invasivo), B. año (número de biopsia) – FT (tejido tumoral fijado en formol tamponado), B. año

(número de biopsia – M (márgenes del tumor), B. año (número de biopsia – OA (otras áreas), B. año (número de biopsia – G (ganglios linfáticos).

Los fragmentos fueron pasados en cápsulas o gasa para ser colocados en el procesador de tejido automático modelo *Leica TP 1020*. Una vez procesados los fragmentos fueron incluidos en bloques de parafina para ser cortados, se utilizó un micrótopo vertical modelo *Sakura Accu-Cut® SRM™* y los cortes se realizaron a 4µ. A todos los cortes se le realizó la técnica convencional de hematoxilina y eosina (HE). Una vez evaluada la HE se le indicaron las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) correspondientes.

Se utilizaron métodos estandarizados en la realización de los marcadores IHQ empleados. Para las técnicas de IHQ se utilizaron láminas portaobjetos recubiertas con polisina™. El desenmascaramiento antigénico se realizó en una vaporera doméstica, y se utilizó tampón citrato pH 6,0.

Se emplearon los clones de los anticuerpos monoclonales (AcM) SP1 y SP2, que reconocen al receptor de estrógeno (RE) y al receptor de progesterona (RP), respectivamente. Estos AcM se obtuvieron pre diluidos. Se utilizó un sistema de detección ultrasensible y polivalente (MLINK), específico para anticuerpos (Ac) primarios de ratón y de conejo, que involucra un Ac secundario marcado con biotina y un complejo enzima-anti enzima con moléculas de estreptavidina y de peroxidasa (Px). La solución bloqueadora de la actividad endógena de la Px a nivel tisular fue peróxido de hidrógeno (H₂O₂) diluido al 3 %.

El revelado enzimático se realizó mediante una solución concentrada de 3,3'' diaminobencidina tetrahidroclorhídrica (DAB) diluida en tampón sustrato, y H₂O₂ al 0,6 %. El resto de los reactivos se adquirieron en forma de paquetes listos para usarse. Los reactivos para RE, RP, CK5.6 y E-cadherina que se emplearon fueron suministrados por Anacrom Diagnósticos, S.L. Sevilla, España.

El contraste tisular se realizó con hematoxilina de Mayer y para el montaje se empleó el *Eukitt (Kinder GmbH & CO, Alemania)*. En cada experimento se incluyeron dos cortes de tejido, para establecer el control de calidad y de especificidad de la técnica y fue empleado un tejido RE o RP positivo ya conocido, y un anticuerpo no relacionado con este antígeno o el uso de solución salina tamponada con fosfatos (SSTF) como control negativo. Los receptores hormonales fueron realizados con el anticuerpo monoclonal obtenido en conejo anti-receptor de estrógeno y de progesterona de ANACRON.

La lectura de los resultados se realizó de forma semicuantitativa con el uso de un microscopio óptico y se informó como positivo o negativo. Como criterio de positividad en los receptores hormonales, se empleó un número de células tumorales observadas con marcaje positivo igual o mayor del 10 %.

Existen en el mercado muchos anticuerpos para determinar la sobreexpresión del HER2, que difieren en su sensibilidad y están sujetos a variación por el procesamiento. Para la realización de la investigación se utilizó *HercepTest* de la *Dako Cytomation*, el método de aplicación empleado fue el estandarizado por la firma. La cantidad de receptores expresados en las células tumorales se refleja en el patrón y la intensidad de marcación en la membrana celular.

La lectura de los resultados se realizó de una forma semicuantitativa con el uso de un microscopio óptico. La positividad se valoró a partir del grado de intensidad y la extensión de la tinción en la membrana de las células tumorales. Los resultados se expresan de 0 a 3+.

Los criterios de *HercepTest*, *Dako Cytomation* considera 0 cuando no se observa marcación o está presente en menos de un 10 % de las células tumorales, 1+ cuando se observa una marcación parcial de membrana débil en más de 10 % de las células tumorales, 2+ si se observa una marcación completa de membrana débil o moderada en más de 10 % de las células tumorales, y 3+ cuando se observa una marcación completa de membrana fuerte en más de 10 % de las células tumorales.⁽⁸⁾

En todos los casos se indujo la recuperación antigénica con citrato y se utilizó el sistema de detección del complejo biotina-estreptavidina (HRP Bio-SB) y como colorante revelador, la diaminobenzidina, que tiñe de café las reacciones positivas.

Técnica e instrumento

La técnica utilizada fue la observación directa de las biopsias analizadas y el instrumento de trabajo fueron las fichas de recogida de datos (FRD) creadas para tales efectos.

Análisis de la información

La información recolectada se depositó en una base de datos creada en el paquete estadístico SPSS versión 21 para Windows.

Se utilizaron medidas de estadística descriptiva (números y porcentajes) para el resumen de la información y se emplearon medidas de tendencia central como

media aritmética y mediana, y medida de dispersión absoluta como la desviación típica.

Los resultados obtenidos fueron agrupados y presentados en tablas de frecuencias absolutas donde se resumió la información con el fin de abordar los objetivos planteados.

Se realizó un análisis del fenómeno estudiado que permitió, a través del proceso de síntesis y generalización arribar a conclusiones y elaborar recomendaciones.

La investigación se sustentó en los principios de la ética, resguardando el derecho de los sujetos a proteger su integridad, registrados en la declaración de Helsinki de 1964, y enmendados por las Asambleas Mundiales de Hong Kong en 1983; Edimburgo 2000; Tokio 2004; Seúl 2008 y Fortaleza, Brasil, 2013; los cuales se tuvieron presente durante todo el desarrollo de la misma.

El estudio tuvo una finalidad puramente científica, sin afectaciones del medio ambiente, ni riesgos predecibles. La información obtenida no se empleó para otros fines fuera del marco de la investigación.

Se solicitó autorización a la dirección del centro y al jefe del Departamento de Anatomía Patológica para utilizar la información (boletas de biopsia) de los pacientes incluidos. En todo momento se mantuvo la confidencialidad respecto a la identidad de los pacientes.

No fue ni será publicada ninguna información que pueda dañar física ni emocionalmente a las personas estudiadas. Así mismo se mantuvo la confidencialidad sobre sus datos personales.

Resultados

Las pacientes con cancer de mama infiltrante fueron mayoritarias del grupo de edad de más de 51 años (55,9 %), seguido de las pacientes entre 41 y 50 años (30,1 %). Solamente se encontraron 2 casos de menos de 30 años de edad. La media de edad en las pacientes fue de $55,1 \pm 14$ años. En la serie predominaron las pacientes de piel blanca (68,8 %) seguido de las mestizas (10,8 %) (Tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de pacientes con cancer de mama infiltrante HER2 según variables sociodemográficas

Variables sociodemográficas	N (%)
Grupos de edades	
Menos de 30	2 (2,2)
30-40	11 (11,8)
41-50	28 (30,1)
51 y más	52 (55,9)
Color de la piel	
Blanca	64 (68,8)
Mestiza	10 (10,8)
Negra	9 (9,7)
No datos	10 (10,8)

Media: 55,1; mediana: 54; DS: 14; mínimo: 27; máximo: 90

El 45,2 % de las mujeres tenía afectada la mama derecha y el 36,6 % la izquierda. En dos casos se comprobó toma de ambas mamas. El cuadrante superior externo fue el más representado de los tumores (26,9 %), el segundo lugar lo ocuparon los tumores retro areolares (5,4 %); en el resto de los cuadrantes se localizaron tres casos en cada uno. Resulta necesario señalar que en un porcentaje no despreciable de casos (47,3 %) no se recogió este dato por no estar disponible en la boleta (Tabla 2).

Tabla 2 - Pacientes con cancer de mama infiltrante HER2 según variables clínicas

Variables clínicas	N (%)
Mama afectada	
Derecha	42 (45,2)
Izquierda	34 (36,6)
Ambas	2 (2,2)
No datos	15 (16,1)
Localización	

Cuadrante superior externo	25 (26,9)
Retro areolar	5 (5,4)
Cuadrante inferior externo	3 (3,2)
Cuadrante superior interno	3 (3,2)
Cuadrante inferior interno	3 (3,2)
Pezón	3 (3,2)
Toda la mama	2 (2,2)
Línea media superior	2 (2,2)
Línea media externa	1 (1,1)
Línea media interna	1 (1,1)
Axila	1 (1,1)
No datos	44 (47,3)

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasivo (71 %). La mitad de los casos (50,5 %) tenía un tumor entre 21 y 49 mm y en 12,9 % se constató un tamaño tumoral superior a los 50 mm. Se encontró un predominio del grado 3 (81,7 %) y necrosis tumoral en 88,2 % de las muestras estudiadas. En 39,8 % se encontraron 4 o más ganglios infiltrados. El 50,5 % de las pacientes mostraron positividad a los receptores de estrógenos y 40,9 % tenían los receptores de progesterona positivos (Tabla 3).

Tabla 3 - Distribución de pacientes con cancer de mama infiltrante HER2 según variables histológicas

Variables histológicas	N (%)
Tipo histológico	
Carcinoma ductal invasivo	66 (71)
Enfermedad de Paget	9 (9,7)
Carcinoma apocrino	8 (8,6)
Carcinoma ducto-lobulillar	6 (6,5)
Carcinoma lobulillar invasivo	4 (4,3)
Tamaño (mm)	
Menos de 20	25 (26,9)
Entre 21-49	47 (50,5)
50 y más	12 (12,9)
No datos	9 (9,7)
Grado nuclear	
Grado 2	17 (18,3)
Grado 3	76 (81,7)
Necrosis	
Presente	82 (88,2)
Ausente	11 (11,8)
Compromiso ganglionar	
Ninguno	30 (32,3)
Menos de 4 ganglios metastásicos	15 (17,1)
Entre 4 o más ganglios metastásicos	37 (39,8)
No datos	11 (11,8)
Expresión Receptores de estrógenos	
Positivos	47 (50,5)
Negativos	46 (49,5)
Expresión Receptores de progesterona	
Positivos	38 (40,9)
Negativos	55 (59,1)

Discusión

La edad es un factor de riesgo importante para desarrollar un cáncer de mama, conforme esta avanza, aumenta el riesgo. Las diferencias en las características biológicas del cáncer de mama en las mujeres pre y posmenopáusicas pueden explicar la variación pronóstica entre los dos grupos, siendo más frecuente pero menos agresivo en las mujeres posmenopáusicas.⁽⁹⁾ Resultados similares a los obtenidos en la presente investigación

fueron encontrados en la literatura revisada y reflejan la prevalencia de pacientes mayores de 50 años.^(10,11,12,13)

Estudios epidemiológicos muestran que la incidencia de cáncer de mama se atribuye también a diferencias biológicas entre grupos étnicos y raciales. Las mujeres de piel blanca tienen una probabilidad ligeramente mayor de padecer cáncer de mama que las de color negro, aunque en estas últimas, el riesgo de fallecer por esa causa es más elevado, debido a que en ellas se presentan tumores más "agresivos".⁽¹⁴⁾ Resultados similares a los del presente estudio fueron obtenidos en otras investigaciones.^(12,13)

No se encontraron investigaciones recientes que abordaran la mama afectada en este tipo de cáncer, sin embargo, sí se hace referencia al cuadrante afectado.

La localización del tumor en el cuadrante inferior interno se asocia con el empeoramiento de la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos. Existen evidencias cada vez más crecientes que los tumores de los cuadrantes internos metastatizan con más frecuencia a la cadena mamaria interna. Como esas metástasis no son investigadas, existe un riesgo aumentado de que las pacientes sean subestadificadas e incorrectamente tratadas, y pueden, por tanto, tener un mayor riesgo de muerte por cáncer de mama.⁽¹⁵⁾

En el presente trabajo, la localización en el cuadrante superior externo fue el más representado, seguido del retro areolar, lo que coincide con *Muniesa* quien obtuvo un 51,2 % localizado en el cuadrante superoexterno y un 13,5 % en la región central retro areolar.⁽¹⁶⁾

Moreno encontró un descenso de las tasas de supervivencia a medida que aumenta la afectación de cuadrantes, atribuido tal vez, a la propia asociación de la localización extensa con otras variables como el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el tipo histológico, todas ellas con impacto en las tasas de supervivencia. Hace referencia a que el grado histológico presenta una asociación significativa en todos los períodos del estudio, y que en los pacientes con grado 3 se presenta un marcado descenso con respecto a los anteriores.⁽¹⁷⁾

La localización del tumor puede determinar la conducta a seguir y permitir al cirujano inclinarse por una cirugía no conservadora, si la localización del tumor es sub o retro areolar.⁽¹⁸⁾

El tipo histológico del cáncer de mama influye de forma significativa en el pronóstico. El carcinoma ductal infiltrante ha sido el más frecuente en varias investigaciones, con un pronóstico pobre,^(18,19) lo que coincide con lo obtenido en el presente estudio.

El tamaño tumoral también es un factor pronóstico importante, ya que tiene una asociación directa con la supervivencia y el estado ganglionar en la paciente. En el estudio realizado por *Moreno* el tamaño tumoral demostró un marcado impacto en la supervivencia, de manera que, a medida que aumentó el tamaño del tumor, disminuyó la supervivencia de la paciente.⁽¹⁷⁾

La detección temprana se traduce en un tamaño menor del tumor lo que aumenta la frecuencia en la realización de cirugía conservadora.⁽¹⁸⁾

El cáncer de mama con un alto grado histológico es altamente invasivo y metastásico por lo que, tienen peor pronóstico (30 % de supervivencia los de alto grado vs 90 % de supervivencia los de bajo grado), en dependencia de la afectación ganglionar y del tamaño.⁽²⁰⁾ En este trabajo la mayoría de los pacientes se encontraban en esa categoría.

No está claro si la presencia de necrosis en los carcinomas infiltrantes de mama se debe considerar como un factor de peor pronóstico, a pesar de que existen estudios que la asocian con peor supervivencia y recaídas precoces. Esto se debe a que con frecuencia los tumores asociados a necrosis muestran también alto grado histológico. Se necesitan estudios con análisis multivariado, que permitan demostrar dicha afirmación, y si es así, establecer la extensión de la necrosis que tendría importancia pronóstica.⁽²¹⁾

La afectación ganglionar es un indicador independiente de supervivencia y se plantea que incrementa entre 4 y 8 veces la mortalidad. A mayor número de ganglios afectados, peor pronóstico. Si los ganglios son palpables o están adheridos, el pronóstico es peor. Metástasis ganglionares en mamaria interna y hueco supraclavicular empeoran el pronóstico, especialmente si afectan a cuadrante interno. La invasión del hueco supraclavicular, la afectación extra nodal y la de los ganglios del tercer nivel ensombrecen también el pronóstico.⁽²⁰⁾

Más de la mitad de los carcinomas primarios de mama y sus metástasis son receptores estrogénicos positivos (RE+). De ellos, entre 55 - 60 % responden a la administración de terapia hormonal y tienen un mejor pronóstico; mientras los tumores RE- muestran una mejor respuesta a la quimioterapia.⁽²²⁾ Los resultados obtenidos en la presente investigación coinciden con lo planteado en la literatura y con los resultados de otros estudios.^(12,23)

La presencia de receptores hormonales (RE +) conlleva un mejor pronóstico en los primeros años, pero no a largo plazo en los tumores operables. Los tumores HER2 positivos pueden presentar mutaciones en p53, suelen ser, además, ER negativos, tener un

alto grado mitótico e infiltración linfática. Los tumores HER2 positivos suelen responder al tratamiento con trastuzumab, lo que ha mejorado su pronóstico.⁽²⁰⁾

Conclusiones

Al ser el cáncer de mama un problema de salud, los autores consideran que es importante continuar la investigación con la incorporación de otras variables de interés, tales como, respuesta al tratamiento y supervivencia, además de la prueba de hibridación *in situ* detectada por fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés *fluorescence in situ hybridization*) en las pacientes del universo en las que se constató HER2 2+ para poder definir su estatus y orientar mejor su tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. SINC. En 2018 ha habido 18,1 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo. [Internet]. 2018 [citado: 26/02/2019]. Disponible en: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/En-2018-ha-habido-18-1-millones-de-nuevos-casos-de-cancer-en-el-mundo>
2. Cancer Net. Cáncer de mama. Estadísticas. [Internet]. 2017 [citado: 26/02/2019]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estad%C3%ADsticas>
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero). Datos nacionales. [Internet]. 2018. [citado: 26/02/2019]. Disponible en: <http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018Nal.pdf>
4. Radio Rebelde. Cuba El cáncer de mama, en la mayoría de los casos no duele, pero está ahí. [Internet]. 2018 [citado: 26/02/2019]. Disponible en: <http://www.radiorebelde.cu/noticia/el-cancer-mama--mayoria-casos-no-duele-pero-esta-ahi-20181012/>
5. American Cancer Society. ¿Cómo se origina el cáncer de seno? [Internet]. 2018 [citado: 26/02/2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/como-se-forma-el-cancer-de-seno.html>

6. Vithas Internacional. Avances diagnósticos y pronósticos en el cáncer de mama. [Internet]. 2018 [citado: 26/02/2019]. Disponible en: <https://www.vithasinternacional.com/avances-en-el-cancer-de-mama/>
7. American Cancer Society. Estado de HER2 del cáncer de seno [Internet]. 2017 [citado: 26/02/2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-de-her2-del-cancer-de-seno.html>
8. González Müller C. Características patológicas asociadas al carcinoma de mama HER-2 positivo. An Fac Med Lima. 2005;66(2). DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v66i2.1355>
9. Asociación Española Contra el Cáncer. Menopausia y cáncer de mama. [Internet]. 2019 [citado: 07/03/2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/menopausia-cancer-mama>
10. Blay L, Louro J, Barata, T, Baré M, Ferrer J, Abad JM. et al. Variabilidad en la práctica de la cirugía mamaria en mujeres participantes en el programa de cribado poblacional de cáncer de mama. Cir Esp. 2018;97(2):89-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.11.001>
11. Medina Velázquez R, Jiménez Díaz L, Fernández Carrión J, Bermúdez CR, Miralles Curto M, Acosta Mérida MA, et al. Cirugía mayor ambulatoria del cáncer de mama: factores relacionados con la conversión a hospitalización convencional. Cir Esp. 2019;97(1):40-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.10.001>
12. Aguilar Sánchez YM, Aguilar E, Gamboa Carrazana K. Comportamiento de los factores de riesgo del cáncer de mama. Consultorio No. 1 Guisa. Enero 2016-2017. MULTIMED. [Internet]. 2018 [citado: 25/02/2019];22(6):1120-33. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1037/1426>
13. Farina A, Lima Ribeiro de Almeida L, Jesus de Paula LE, Vilela Medeiros R, Reginaldo Silva M, Barassuol Somavilla S. Perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e inmunohistoquímico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá (MT). Rev Bras Mastologia [Internet]. 2017 [citado: 26/02/2019];27(1):74-9. Disponible en: http://www.mastology.org/wp-content/uploads/2017/01/MAS-v27n1_74-79.pdf
14. Health Day. La raza y la etnia afectan la supervivencia al cancer de mama, muestra un estudio [Internet]. 2015 [citado: 07/03/2019]. Disponible en: <https://consumer.healthday.com/espanol/general-health-information-16/biology-and->

anatomy-news-24/la-raza-y-la-etnia-afectan-la-supervivencia-al-c-aacute-ncer-de-mama-muestra-un-estudio-695486.html

15. Fernández A, Aguilar D, Gutiérrez N, Saldivia F, Prince J, Ramos S. Experiencia en cirugía oncoplástica en cáncer de mama. Rev. venez. oncol. [Internet]. 2010 Sep [citado: 27/01/2019];22(3):169-73. Disponible en:

http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822010000300005&lng=es

16. Muniesa JA. El Cáncer de Mama en el Área Sanitaria de Teruel: Incidencia y Supervivencia. Boletín Oncológico del área sanitaria de Teruel. [Internet]. 2019 [citado: 26/02/2019]. Disponible en:

<http://www.boloncol.com/boletin-13/el-cancer-de-mama-en-el-area-sanitaria-de-teruel-incidencia-y-supervivencia.html>

17. Moreno Reviriego A, López-Menéndez Arqueros M, de Llano JA, Siesto Murias P, Torío Sánchez B. Análisis de supervivencia libre de enfermedad en mujeres menores de 45 años con cáncer de mama. Clin Invest Gin Obst. 2016;44(3):113-18. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.gine.2016.06.004>

18. Blay L, Louro J, Barata T, Bare M, Ferrer J, Abad JM, Xavier Castells, et al. Variabilidad en la práctica de la cirugía mamaria en mujeres participantes en el programa de cribado poblacional de cáncer de mama. Cir Esp. 2018. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.11.001>

19. Martínez Gómez E, Cano Cuetos A, Medina Garrido C, Canseco Martín C, Aranz Velasco F, Garrido Sánchez N, et al. Cáncer de mama en mujeres muy jóvenes, nuestra experiencia. Clin Invest Gin Obst. 2015;43(1):17-23. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.gine.2014.12.001>

20. Álvarez Hernández C, Vich Pérez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Díaz García N, Robles Díaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V) 2014;40(8):415-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semerng.2014.04.006>

21. Harris JR, Lippman ME, Morow M, Osborne CK. Diseases of the breast. 3th ed., New York: Public Affairs; 2004.

22. Gerson Cwilich R, Serrano GA. Pronóstico en cáncer de mama temprano con relación a la expresión de HER2 y receptores hormonales. Gamo. 2008;7(2):45-51.

23. Sánchez C, Maldonado D, Jans J, Domínguez F, Galindo H, Camus M, et al. Aplicación de tres modelos pronósticos en cáncer de mama precoz. Rev Chil Cir. 70(3):212-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-40262018000300212>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de ningún tipo en la elaboración de este documento.

Contribución de los autores

Los autores declaran que han colaborado de forma sustancial en los siguientes aspectos del artículo:

Dayanis Duvergel Calderín y María Caridad de Armas Fernández (concepción y diseño del estudio, recopilación y análisis de datos, redacción y revisión crítica y aprobación de la versión final).

Adrián Salvent Tames, Ever Marino Olivera Fonseca y Katherine Romero Viamonte (análisis e interpretación de los datos, redacción y revisión crítica del artículo y, aprobación final de la versión final).