



**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON  
RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO  
(HER2) CON RESULTADO EQUÍVOCO EN UN LABORATORIO DE  
REFERENCIA DE CARTAGENA ENTRE ENERO DE 2017 Y DICIEMBRE DE  
2021**

**SERGIO DANIEL RAMIREZ MARQUEZ**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA  
ESCUELA DE MEDICINA  
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS  
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
AÑO 2022**

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON  
RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO  
(HER2) CON RESULTADO EQUÍVOCO EN UN LABORATORIO DE  
REFERENCIA DE CARTAGENA ENTRE ENERO DE 2017 Y DICIEMBRE DE  
2021**

**SERGIO DANIEL RAMIREZ MARQUEZ**  
Estudiante de 4to año Programa de Cirugía General

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de  
Especialista en Cirugía General

**NAYIB ZURITA MEDRANO**  
MD. Esp. Cirugía General

**ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON**  
MD. M. Sc. Salud Pública

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA  
ESCUELA DE MEDICINA  
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS  
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
AÑO 2022**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Presidente del jurado**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

**Cartagena, D. T y C., Junio de 2022**



**UNIVERSIDAD DEL SINU**

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 17 de Junio de 2022

Doctor

OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado “**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON RECEPTOR  $\alpha$  DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO (HER $\alpha$ ) CON RESULTADO EQUÍVOCO EN UN LABORATORIO DE REFERENCIA DE CARTAGENA ENTRE ENERO DE 2017 Y DICIEMBRE DE 2021**”, realizado por el estudiante “**SERGIO DANIEL RAMIREZ MARQUEZ**”, para optar el título de “**Especialista en Cirugía General**”. A continuación se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original (Una copia para la universidad y la otra para el escenario de práctica donde se realizó el estudio).
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

**SERGIO DANIEL RAMIREZ MARQUEZ**

C.C. 1.067.812.522

Programa de Cirugía General

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:  
unisinu@unisinucartagena.edu.co





**UNIVERSIDAD DEL SINU**

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

*Cartagena de Indias D. T. y C.. 17 de Junio de 2022*

*Doctor*

*OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY*

*Director de Investigaciones*

*UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM*

*SECCIONAL CARTAGENA*

*Ciudad*

*Respetado Doctor:*

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado **“CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO (HER<sub>2</sub>) CON RESULTADO EQUÍVOCO EN UN LABORATORIO DE REFERENCIA DE CARTAGENA ENTRE ENERO DE 2017 Y DICIEMBRE DE 2021”**, realizado por el estudiante **“SERGIO DANIEL RAMIREZ MARQUEZ”**, para optar el título de **“Especialista en Cirugía General”**, bajo la asesoría del Dr. **“MAURICIO BERMUDEZ SAGRE”**, y asesoría metodológica del Dr. **“ENRIQUE RAMOS CLASSON”** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

**SERGIO DANIEL RAMIREZ MARQUEZ**

CC 1.067.812.522

*Programa de Cirugía General*

**SECCIONAL CARTAGENA**



## DEDICATORIA

Dedico mi trabajo a mis hermanos que son mi motor de lucha a diario, a mis padres que sembraron la semilla que está a poco de dar frutos, a mis familiares que siempre confiaron en mi

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco en primer lugar A la Universidad del Sinú y a los docentes de la especialización por su paciencia y entrega en especial al Dr. Carlos Bustillo y al Dr. Nayib Zurita por ser una guía constante en estos 4 años.

Agradezco a mi hermana Andrea valentina y mejor amigo y compañero de residencia Carlos López por estar siempre presentes en los momentos difíciles.

Agradezco a mi tío Manuel Villamil por confiar y alentarme cuando pensé que no podía continuar.

Agradezco a todas las personas que llevo en mi corazón y me ayudaron a crecer y formar la persona que soy hoy.

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO (HER2) CON RESULTADO EQUÍVOCO EN UN LABORATORIO DE REFERENCIA DE CARTAGENA ENTRE ENERO DE 2017 Y DICIEMBRE DE 2021**

**CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH BREAST CANCER WITH HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR (HER2) RECEPTOR 2 WITH EQUIVOCAL RESULT IN A CARTAGENA REFERENCE LABORATORY BETWEEN JANUARY 2017 AND DECEMBER 2021**

Ramírez Marquez Sergio Daniel (1)

Nayib Zurita Medrano (2)

Ramos Classon Enrique Carlos (3)

(1) Médico. Residente IV año Cirugía General. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Médico. Especialista en Cirugía general. Universidad de Sinú EBZ, Seccional Cartagena

(3) Médico. Magíster en Salud pública. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

## **RESUMEN**

**Introducción:** La expresión de HER2 equivoco en cáncer de mama tiene impacto negativo en morbimortalidad.

**Objetivos:** Establecer la caracterización de pacientes con cáncer de mama con HER2 equivoco en un laboratorio de referencia de Cartagena entre Enero de 2017 y Diciembre de 2021

**Métodos:** Estudio de corte transversal, en pacientes con cáncer de mama con resultado HER2 equivoco. Inclusión: Edad  $\geq 18$  años, con biopsia por aguja gruesa o a cirugía radical de mama con reporte de inmunohistoquímica completo.

Exclusión: gestantes y mujeres sin reporte de hibridación in situ. Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencia absoluta y relativa y las cuantitativas en promedio y desviación estándar o en mediana y rango intercuartílico. Se utilizó Chi<sup>2</sup>. Un valor p <0,05 fue considerado estadísticamente significativo. Se obtuvo aval del comité de ética de la Universidad del Sinú.

**Resultados:** De 1983 reportes de inmunohistoquímica para Ca de seno, se encontraron 121 con HER 2 equívoco (6,1%). Media de edad: 54.9 años (DE=11.2). El tipo histológico más frecuente fue ductal (90.3%). Se encontraron resultados positivos para RE en 64,6%, RP en 49.6% y HER2 de 36,3% y Ki >20% en 68,1%. El subtipo molecular más frecuente fue Luminal B HER 2 negativo (29.2%). Se observó mayor frecuencia de Luminal B HER 2 negativo en el grupo ≤ 50 años (37,0%) con respecto a un 15% en aquellos mayores de 50 años, p=0,0044.

**Conclusiones:** En un grupo de mujeres del caribe colombiano con cáncer de mama, a quienes se realizó inmunohistoquímica, a partir de estudios de patología se identificó un bajo reporte de resultados HER 2 equívoco, predominando en mujeres en la edad media de la vida.

**Palabras clave:** cáncer de mama, receptor HER2, HER2 equivoco

## SUMMARY

**Introduction:** The expression of equivocal HER2 in breast cancer has negative impact on morbidity and mortality.

**Objective:** To establish the characterization of patients with breast cancer with equivocal HER2 in a reference laboratory in Cartagena between January 2017 and December 2021.

**Methods:** Cross-sectional study in breast cancer patients with an equivocal HER2 result. Inclusion: Age 18 years, with fine needle biopsy or radical breast surgery with complete immunohistochemistry report. Exclusion: pregnant women and women without reports of hybridization in situ. Categorical variables were expressed in absolute and relative frequency and quantitative variables in mean and standard

deviation or in median and interquartile range. Chi2 was used. A p value <0.05 was considered statistically significant. The endorsement of the ethics committee of the Sinú University was obtained.

**Results:** In 1983 reports of immunohistochemistry for breast cancer, there were found 121 with equivocal HER 2 (6.1%). Mean age: 54.9 years (SD=11.2). The most frequent histologic type was ductal (90.3%). Positive results were found for SR in 64.6%, PR in 49.6% and HER2 in 36.3% and Ki >20% in 68.1%. The most frequent molecular subtype was Luminal B HER 2 negative (29.2%). Greater frequency of Luminal B negative HER 2 was observed in the 50-year group (37.0%) with respect to 15% in those over 50 years, p=0.0044.

**Conclusions:** In a group of women from the Colombian Caribbean with breast cancer, who underwent to immunohistochemistry, from pathology studies, a low report of equivocal HER 2 results were identified, predominating in women in the middle age of life.

**Key Words: (source MeSH, NLM)** Breast neoplasms, HER2 receptor, equivocal HER2

## INTRODUCCION

El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer más comúnmente diagnosticado en el mundo (1). Diversos son los biomarcadores que caracterizan el pronóstico de esta patología e influyen en su tratamiento, como es el caso del receptor de estrógeno, receptor de progesterona, Ki-67 y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés) (2–6).

El HER2 es un tipo de glicoproteína de membrana con actividad tirosina quinasa, codificado por el oncogen HER2 localizado en el cromosoma 17q12, con importante papel en la carcinogénesis (3,7,8). Representa un subtipo agresivo de cáncer de mama altamente propenso a recurrencia, metástasis, con menor supervivencia en general y supervivencia libre de enfermedad (3,9–13). Es positivo hasta en el 20% de los cáncer de mama primario invasivo (14). Su amplificación se ha asociado con peor pronóstico a pesar de que se ofrezca la posibilidad de un tratamiento contra HER2, principalmente dado por su quimiosensibilidad (1,8,15), siendo descrito inclusive que un resultado positivo puede variar con el diámetro de las lesiones invasivas en cáncer de mama temprano (2,9,16). La expresión del HER2 se ha descrito en hasta un 30% de los casos de cáncer de mama, con incidencia entre el 12 al 25% en los casos recientemente diagnosticados y entre un 15 a un 20% de los carcinoma de mama invasivos, por lo cual, distintas sociedades científicas como la American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists (ASCO/CAP), han recomendado realizar pruebas de HER2 de rutina en todos los casos de cáncer de mama incluyendo aquellos metastásicos (7,8,17,18).

La sobreexpresión de HER2 en las células epiteliales de la mama juega un rol crucial en la transformación celular, carcinogénesis, proliferación, antiapoptosis y crecimiento tumoral (7,9,12). Para su identificación, los test de laboratorio clínico incluyen ensayos para HER2 dentro de los que se encuentran la inmunohistoquímica (IHQ) para determinar la expresión de la proteína y la hibridación in situ (HIS) que permite realizar amplificación genética y con ambos, señalar el estado HER2 (7,18). Las guías de la ASCO/CAP de 2018 definen los

resultados de la IHQ en cuatro categorías, un resultado de 0 (negativo), 1+ (negativo), 2+ (equivoco) y 3+ positivo, basado en las células tumorales obtenidas (1,3,19); no obstante, una discordancia entre la IHQ y la HIS acerca del estado del HER2 ha sido descrita con variación hasta del 36%, siendo un fenómeno poco entendido en tumores metastásicos; aunque en cáncer de mama primario probablemente explicada por factores como limitaciones en la muestra, la sección del tejido, fijación inapropiada, tiempo de isquemia, condiciones analíticas, tratamientos endocrinos, quimioterapia y fármacos anti HER2 (7,13,17,18,20). Por lo cual, diversas guías clínicas han brindado como recomendación, la evaluación de HER2 con IHQ seguido de un test de HIS para aquellos casos en los que se detecte IHQ equivoco; aunque otros autores sugieran que la determinación de la amplificación del HER2 debería realizarse a partir de una combinación de estas dos pruebas (18,21). Otros autores sugieren que es mucho más sensible la detección de HER2 por HIS que por IHQ (Mamon, Sechrist)

Dado lo anterior y considerando la importancia de conocer el comportamiento del tumor de mama a partir de la expresión de biomarcadores con el HER2, que orientan hacia el comportamiento de las alteraciones moleculares en la tumorigénesis, se obtienen grandes beneficios sobre el desarrollo de nuevas y efectivas opciones terapéuticas para el manejo de estos pacientes, con el fin de impactar en morbilidad y en supervivencia en estas poblaciones (22,23).

En Colombia y el caribe, es limitada la literatura que evalúa pacientes con HER2 equivoco, por lo cual, sumado a lo descrito, se planteó la realización del presente estudio con el objetivo de establecer las características de pacientes con cáncer de mama con HER2 equivoco en un laboratorio de referencia de Cartagena entre Enero de 2017 y Diciembre de 2021.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, se tomó como población sujeta a estudio, los reportes de pacientes de 18 años o mayores, con cáncer de mama y HER2 equivoco en un laboratorio de referencia de Cartagena entre Enero de 2017 y Diciembre de 2021 y que fueron llevadas a toma de biopsia por aguja gruesa o a cirugía radical de mama con reporte de inmunohistoquímica completo.

Se utilizó muestreo no probabilístico por conveniencia. Para la selección de la muestra fueron considerados todos los pacientes con cáncer de mama, con reporte de patología fuese por toma de biopsia o cirugía de mama, entre 2017 y 2021. De ellos, fueron valorados los que tuvieron HER2 equivoco. Los datos fueron obtenidos de fuente terciaria a partir de información digitada en bases de datos de un laboratorio de referencia de Cartagena entre Enero de 2017 y Diciembre de 2021.

EL análisis estadístico de las variables cualitativas se realizó expresándolas en frecuencias absolutas y relativas. Previo análisis de normalidad de los datos, las variables cuantitativas fueron expresadas en promedio (X) y desviación estándar (DE), con intervalo de confianza del 95% o en mediana (ME) y rango intercuartílico (RIQ). Para comparar la frecuencia de subtipos moleculares de Ca de Mama estratificado por la edad se utilizó la prueba  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher según fuera necesario, un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

### **Consideraciones éticas**

Con base en la normatividad existente que regula la investigación en salud y teniendo en cuenta el artículo 11 de la resolución número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente trabajo se clasifica como investigación sin riesgo, principalmente debido a que se trabajó con base de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y a que no se realizó intervención directa sobre los participantes. Además, para su realización se contó con aval del comité de ética de la Universidad del Sinú, seccional Cartagena y de la Unidad de Patología Clínica Dr. Alex Tejada.

## RESULTADOS

En total se identificaron 1983 reportes de inmunohistoquímica para Ca de seno entre los años 2017 y 2021, de estos encontraron 121 con HER 2 equívoco para una prevalencia de 6,1%, de estos en 8 pacientes se identificó HER 2 indeterminado por lo que se describen en total 113 pacientes. La distribución anual de los casos mostro una mayor frecuencia en 2018 con 28,3% seguido de 2021 con 22,1%, Figura 1.

La media de edad de los pacientes fue de 54.9 años (DE=11.2), de los cuales el 64.6% eran de 50 años o menores, el porcentaje restante mayores de 50 años. El tipo histológico más frecuente observado fue el ductal con 90.3%, el lobulillar y carcinoma pobremente diferenciado, se observaron en el 3,5% y 2,6%; respectivamente. Los grados histológicos más frecuentes fueron el II con 55,8% y el III con 39.8%. Con respecto a la verificación de los receptores hormonales se encontraron resultados positivos para receptores de estrógenos en 64,6%, progéstágenos 49.6% y HER 2 36,3%, el índice de proliferación tuvo una mediana de 30% (RIC: 20 - 45), siendo a su vez el 68,1% >20%. Los subtipos moleculares más frecuentes fueron el Luminal B HER 2 negativo con 29.2%, seguido de Luminal B HER 2 positivo con 19.5%, Triple negativo con 17.7% y con 16,8% cada uno se observaron los HER 2 puros y Luminal A, Tabla 1.

Al comparar los subtipos moleculares por edad  $\leq 50$  años o mayores no se observaron diferencias de frecuencia de los diferentes subtipos entre los grupos excepto en el Luminal B HER 2 negativo que tuvo una mayor frecuencia en el grupo  $\leq 50$  años con 37,0% (23/73) comparado con un 15% de los > 50 años,  $p=0,0044$ , Tabla 2.

## DISCUSIÓN

Diversos son los casos de pacientes con cáncer de mama con resultado HER2 equivoco en IHQ por lo cual se continua el estudio diagnóstico de aquellos quienes lo presentan con el fin de identificarlos y lograr su abordaje más adecuado. En nuestro estudio, con reportes de inmunohistoquímica para cáncer de mama durante cinco años, se encontró que menos del 7% de los casos son HER 2 equivoco (IHQ 2+). Hallazgos que son inferiores a los descritos por Xu et al(8) en china, quien estudio 167 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, donde 83.8% tuvo resultado positivo (IHQ 3+) y 16.2% resultado equivoco (IHQ 2+). Así mismo, Chen et al (1) en china, en 202 pacientes con cáncer de mama encontraron HER2 equivoco en 16.3% y HER2 positivo en un 74.8% de los participantes; concordando con Memon et al (7) EUA, quienes evaluaron 1125 pacientes con cáncer de mama primario o metastásico, de los cuales 15.4% tuvieron HER2 equivoco. No queda claro las diferencias porcentuales de estos países con en la encontrada en este estudio; sin embargo se requieren estudios genéticos y moleculares que evalúen el papel de las etnias en la expresión de este biomarcador. No obstante, Lim et al (18), en 3364 carcinomas de mama invasivo describieron HER2 equivoco en 93.0%; lo cual plantearía otra hipótesis de que a mayor compromiso invasivo de la enfermedad, probablemente hay un alto número de HER2 equivoco, motivando así a la realización de futuros trabajos que permitan comprobar esta asociación.

Dentro de los casos revisados, la media de edad de los pacientes fue estuvo alrededor de la quinta década de la vida, donde cerca del 65% tenían menos de 50 años de edad, resultados similares a lo descrito por Xu et al (8), donde se describió edad promedio de 49.1 años (rango 31-77) y 50.4 (rango 24-71) años para los pacientes HER2 equivoco y HER2 positivo, respectivamente. De forma similar, Kurozumi et al (24) en 34 pacientes con HER2 equivoco con mediana de edad de 56 (25-81) años, con lo que se podría plantear una relación con este rango etario y la ocurrencia de HER2 equivoco a partir de los diferentes autores, aunque no quedaría clara específicamente su causalidad.

El tipo histológico más frecuente observado fue el ductal con más del 90% de los casos, seguido de el lobulillar y carcinoma pobremente diferenciado respectivamente estos hallazgos concuerdan con diversos autores en el mundo (25, 26).

Los grados histológicos más frecuentes fueron el II y el III respectivamente similar a lo descrito por Kurozumi en Japón, donde la mayor frecuencia en los grados histológico fue el grado II en 47.0% y grado III en 53.0% de los individuos. Yago et al (26) en 77 casos de carcinoma ductal invasivo con HER2 equivoco, expresaron predominio de grado histológico II (48.1%)

En nuestra investigación, al evaluar los receptores hormonales se encontraron resultados positivos para RE y RP alrededor el 65% y 50% respectivamente, con un Ki >20% casi en el 69% de los casos. Similar a lo documentado por Xu et al (8), quienes en su estudio encontraron Ki >20% en dos de cada tres pacientes tanto para el grupo HER 2 equivoco como para aquellos con reporte HER2 positivo. En ese sentido, Yago et al (26) en población venezolana destacaron RE positivo en 84.4% y valores de Ki>20% en 50.6%; aunque Kurozumi et al (24) en Japón, solo uno de cada cuatro pacientes tuvo reporte RE positivo y 29.4% resultado RP positivo, proporciones mucho menores a las previamente descritas por lo que sería importante valorar si existe algún impacto en el grupo étnico de la mujer que impacte en la frecuencia de aparición de los diferentes receptores hormonales en cáncer de mama.

Finalmente, en nuestras mujeres colombianas, los subtipos moleculares más frecuentes fueron el Luminal B HER2 negativo, seguido de Luminal B HER2 positivo, Triple negativo, HER2 puro y Luminal A, mientras que en el estudio japonés solo describieron 20.5% de triple negativo en los pacientes HER2 equivoco (24), Kong et al (25), en sus casos HER2 equivoco identificaron frecuencia de subtipo molecular Luminal A 15.9%, luminal B HER2 negativo de 77.9% y triple negativo solo en 6.2%; proporciones con importante variación entre los diferentes pacientes estudiados y pobremente incluida en las publicaciones científicas encontradas. Ello

hace necesario nuevos trabajos de investigación que establezcan la presentación de los subtipos moleculares en esta población específica.

Dentro de las limitaciones del presente trabajo se encuentran aquellas relacionadas con los estudios descriptivos, que no permiten realizar análisis de causalidad a partir de las características estudiadas. Además, al haber tomado la información a partir de una fuente terciaria como una base de datos, pudo haber ocurrido sesgo de información y algunos problemas con la digitación de los datos. Sin embargo, las fortalezas más importantes están representadas por ser una de las primeras investigaciones realizadas en el Caribe colombiano, a partir de un centro de referencia que recoge datos de distintas pacientes residentes en Cartagena y sus alrededores, permitiendo lograr una caracterización de cáncer de mama de esta región y así llamar la atención acerca de las mejores alternativas de aproximación terapéutica y pronóstico de las mismas. Se requieren estudios de investigación con diseños metodológicos analíticos y experimentales que permitan identificar los factores de riesgo asociados con HER2 equivoco para desarrollar estrategias cada vez más específicas según cada grupo de mujeres.

## **CONCLUSIONES**

En un grupo de mujeres del caribe colombiano con cáncer de mama, a quienes se realizó inmunohistoquímica a partir de estudios de patología, se identificó un bajo reporte de resultados HER 2 equívoco predominando en mujeres en la edad media de la vida inferior a lo reportado en diferentes estudios a nivel mundial, No queda claro las diferencias porcentuales de estos países con en la encontrada en este estudio; sin embargo se requieren estudios genéticos y moleculares que evalúen el papel de las etnias en la expresión de este biomarcador

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chen X, Lin Y, Jiang Z, Li Y, Zhang Y, Wang Y, et al. HER2 copy number quantification in primary tumor and cell-free DNA provides additional prognostic information in HER2 positive early breast cancer. *Breast* [Internet]. 2022;62:114–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.02.002>
2. Sechrist H, Glasgow A, Bomeisl P, Gilmore H, Harbhajanka A. Concordance of breast cancer biomarker status between routine immunohistochemistry/in situ hybridization and Oncotype DX qRT-PCR with investigation of discordance, a study of 591 cases. *Hum Pathol* [Internet]. 2020;104:54–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.022>
3. Liwski CR, Castonguay MC, Barnes PJ, Rayson D, Bethune GC. HER2 testing in metastatic breast cancer – Is reflex ISH testing necessary on HER2 IHC-equivocal (2+) cases? *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2022;59(April):151953. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2022.151953>
4. Poterala J, Havighurst T, Wisinski KB. Characterization of weakly hormone receptor (HR)-positive, HER- negative breast cancer (BC) and current treatment strategies. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2022;38:1–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.05.001>
5. McCarthy AM, Friebel-Klingner T, Ehsan S, He W, Welch M, Chen J, et al. Relationship of established risk factors with breast cancer subtypes. *Cancer Med*. 2021;10(18):6456–67.
6. Plichta JK, Thomas SM, Sergesketter AR, Greenup RA, Fayanju OM, Rosenberger LH, et al. Clinical and pathological stage discordance among 433,514 breast cancer patients. *Am J Surg* [Internet]. 2019;218(4):669–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.07.016>
7. Memon R, Prieto Granada CN, Harada S, Winokur T, Reddy V, Kahn AG, et al. Discordance Between Immunohistochemistry and In Situ Hybridization to Detect HER2 Overexpression/Gene Amplification in Breast Cancer in the Modern Age: A Single Institution Experience and Pooled Literature Review Study: Discordance between HER2 overexpres. *Clin Breast Cancer* [Internet].

- 2022;22(1):e123–33. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.05.004>
8. Xu B, Shen J, Zhang L, Zhao W, Wang L. HER2 protein expression level is positively associated with the efficacy of neoadjuvant systemic therapy in HER2-positive breast cancer. *Pathol Res Pr Res Pr* [Internet]. 2022;234(October 2021):153900. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153900>
  9. Han D, Shen R, Yue M, Zhao M, Yu Y, Yao J, et al. Relationship between the changes of positivity rate of HER2 expression and the diameter of invasive lesions in early breast cancer and its clinical significance. *Pathol Res Pr* [Internet]. 2022;233(12):153877. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153877>
  10. Marczyk VR, Rosa DD, Maia AL, Goemann IM. Overall Survival for HER2-Positive Breast Cancer Patients in the HER2-Targeted Era: Evidence From a Population-Based Study. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2022;1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.03.004>
  11. Schettini F, Buono G, Cardalesi C, Desideri I, De Placido S, Del Mastro L. Hormone Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive breast cancer: Where we are now and where we are going. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2016;46:20–6. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.012>
  12. Morante ZD, Rebaza LP, Castañeda CA, Luyo GD, Neciosup SP, Vera LA, et al. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología. *An Fac med* [Internet]. 2020;81(4):458–65. Available from:  
<https://doi.org/10.15381/anales.v81i4.18839>.
  13. Exman P, Tolaney SM. Her2-positive metastatic breast cancer: A comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021;19(1):40–50.
  14. Patel A, Unni N, Peng Y. The changing paradigm for the treatment of HER2-positive breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):1–17.
  15. Zheng S, Li L, Chen M, Yang B, Chen J, Liu G, et al. Benefits of neoadjuvant

- therapy compared with adjuvant chemotherapy for the survival of patients with HER2-positive breast cancer: A retrospective cohort study at FUSCC. *Breast* [Internet]. 2022;63(270):177–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.03.015>
16. Modi ND, Danell NO, Perry RNA, Abuhelwa AY, Rathod A, Badaoui S, et al. Patient-reported outcomes predict survival and adverse events following anticancer treatment initiation in advanced HER2-positive breast cancer. *ESMO Open* [Internet]. 2022;7(3):100475. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100475>
  17. Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, Trillo P, Giugliano F, Zagami P, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *Eur J Cancer*. 2022;163:35–43.
  18. Lim TH, Lim AST, Tien SL, Tan PH. Impact of the updated 2018 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) guidelines on Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) gene testing in invasive breast cancers: A single center study. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2022;58(March):151935. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2022.151935>
  19. Krystel-Whittemore M, Wen HY. Update on HER2 expression in breast cancer. *Diagn Histopathol* [Internet]. 2022;28(3):170–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2022.01.001>
  20. Verschoor N, Deger T, Jager A, Sleijfer S, Wilting SM, Martens JWM. Validity and utility of HER2/ERBB2 copy number variation assessed in liquid biopsies from breast cancer patients: A systematic review. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2022;106(February):102384. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102384>
  21. Rosso C, Voutsadakis IA. Characteristics, Clinical Differences and Outcomes of Breast Cancer Patients with Negative or Low HER2 Expression. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2022;22(4):391–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.02.008>
  22. Sinclair WD, Cui X. The Effects of HER2 on CDK4/6 Activity in Breast Cancer.

Clin Breast Cancer [Internet]. 2022;22(3):e278–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.08.007>

23. Alcaide Lucena M, Rodríguez González C, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón R, Sánchez Barrón M, García Rubio J, et al. Molecular classification of breast cancer. Treatment and prognosis implications. *Cir Andal*. 2021;32(2):155–9.
24. Kurozumi S, Padilla M, Kurosumi M, Matsumoto H, Inoue K, Horiguchi J, et al. HER2 intratumoral heterogeneity analyses by concurrent HER2 gene and protein assessment for the prognosis of HER2 negative invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(1):99–111.
25. Kong H, Bai Q, Li A, Zhou X, Yang W. Characteristics of HER2-negative breast cancers with FISH-equivocal status according to 2018 ASCO/CAP guideline. *Diagn Pathol*. 2022;17(1):4–11.
26. Yaqo RT, Keorges GJ, Alnaqshabandi SMM, Abdullah KM. Evaluation of her2/neu gene in equivocal cases assessed by ihc in invasive breast cancer. *Arch Venez Farm*. 2021;40(6):643–7.

## TABLAS

**Tabla 1. Características generales, histológicas, inmunohistoquímicas y subtipo molecular de las pacientes con Ca de mama**

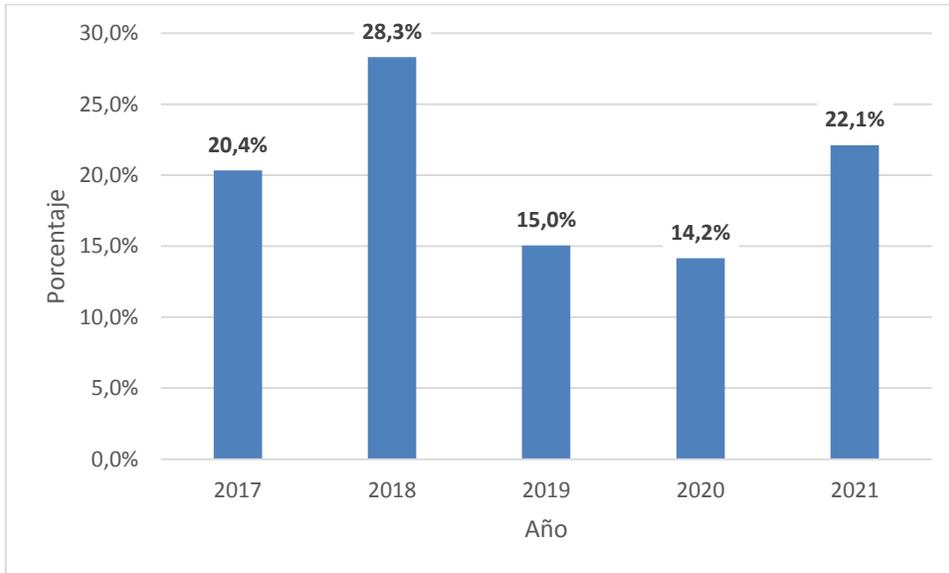
	N	%
Edad $\bar{X} \pm DE$	54.9 $\pm$ 11.2	
$\leq$ 50 años	73	64.6
$>$ 50 años	40	35.4
Tipo histológico		
Ductal	102	90.3
Lobulillar	4	3.5
Metastásico	1	0.9
Mucinoso	1	0.9
Papilar	2	1.8
Pobremente diferenciado	3	2.6
Grado histológico		
1	0	0.0
2	63	55.8
3	45	39.8
ND	5	4.4
Receptores		
Estrógenos		
Positivo	73	64.6
Negativo	40	35.4
Progestágenos		
Positivo	56	49.6
Negativo	57	50.4
HER 2		
Positivo	41	36.3
Negativo	72	63.7
Índice de Proliferación (KI) % Me (RIC)	30 (20 - 45)	
$\leq$ 20%	36	31.9
$>$ 20%	77	68.1
Subtipo molecular		
Luminal B H2N	33	29.2
Luminal B H2P	22	19.5
Triple negativo	20	17.7
HER 2	19	16.8
Luminal A	19	16.8

**Tabla 2. Comparación de los subtipos moleculares por edad  $\leq 50$  años o  $> 50$  años**

	$\leq 50$ años N=73	$> 50$ años N=40	Valor p
Subtipo molecular			
HER 2	10 (13.7)	9 (22.5)	0,2315
Luminal A	14 (19.2)	5 (12.5)	0,2988
Luminal B H2N	27 (37.0)	6 (15.0)	0.0044
Luminal B H2P	10 (13.7)	12 (30.0)	0.0882
Triple negativo	12 (16.4)	8 (20.0)	0.9056

## FIGURAS

Figura 1. Frecuencia de casos por año



## ANEXOS

### ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Edad \_\_\_\_\_

Tipo histológico:

Ductal ( ) Lobulillar ( ) Metastásico ( ) Mucinoso ( ) Papilar ( ) Pobremente diferenciado ( )

Grado histológico

1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) ND ( )

Receptores Estrógenos

Positivo ( ) Negativo ( )

Progestágenos

Positivo ( ) Negativo ( )

HER 2

Positivo ( ) Negativo ( )

Índice de Proliferación (KI)

≤ 20% ( ) > 20% ( )

Subtipo molecular

Luminal B H2N ( ) Luminal B H2P ( ) Triple negativo ( ) HER2 ( ) Luminal A ( )