

Sobreexpresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama en SOLCA-Cuenca

HER-2 overexpression in patients with breast cancer in SOLCA-Cuenca

■ Orbe Muñoz Laura Cristina¹, Pozo Palacios Juan Carlos², Bigoni Ordóñez Gabriele Davide³

VOLUMEN 41 | N°2 | AGOSTO 2023

FECHA DE RECEPCIÓN: 05/06/2023
FECHA DE APROBACIÓN: 19/07/2023
FECHA PUBLICACIÓN: 25/07/2023

- 1. Licenciada en Laboratorio Clínico. Laboratorio SinaiLab. Cuenca – Azuay – Ecuador.
- 2. Especialista de primer grado en Genética Clínica. Magíster en Epidemiología. Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca. Cuenca – Azuay – Ecuador.
- 3. Licenciado en Laboratorio Clínico. Maestro en Ciencias Bioquímicas campo de conocimiento Biología Molecular. Doctor en Ciencias Bioquímicas, campo de conocimiento Biología Molecular. Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca. Cuenca – Azuay – Ecuador.

RESUMEN

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

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

Metodología: estudio analítico transversal, la muestra estuvo conformada por todas las pacientes con cáncer de mama, cuyas muestras de tejido fueron remitidas al laboratorio de inmunohistoquímica de SOLCA-Cuenca para determinación de HER-2. Se utilizó estadística descriptiva y analítica mediante pruebas de asociación para el análisis e interpretación de los resultados.

Resultados: 26.8% de la población sobreexpresó HER-2. Se registró relación de la sobreexpresión de HER-2 con el estadio de la enfermedad y la expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona); no así, con edad, procedencia, paridad y antecedentes familiares.

Conclusiones: la sobreexpresión de HER-2 se asoció de forma significativa a estadios avanzados del cáncer de mama. Se evidenció una relación inversamente proporcional entre la expresión de receptores hormonales y la sobreexpresión de HER-2.

Palabras claves: neoplasias de la mama, factores de riesgo, receptor ErbB-2.

Artículo original | Original Article

<https://doi.org/10.18537/RFCM.41.02.03>

Correspondencia:
laura.orbe@ucuenca.edu.ec

Dirección:
Av. González Suárez y
Tahuantinsuyo

Código Postal:
010109

Celular:
0987480234

Cuenca - Ecuador

ABSTRACT

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

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

Methodology: A cross-sectional analytical studio was carried out, the sample consisted of all female patients with breast cancer, whose breast tissue samples were referred to the immunohistochemistry laboratory of SOLCA-Cuenca for HER-2 determination. Descriptive and analytical statistics through association tests were used for the analysis and interpretation of the results.

Results: The 26.8% overexpressed HER-2. No relationship was found between age, origin, parity and family history with HER-2 overexpression, but there was a relationship with the stage of the disease and the expression of hormone receptors (estrogens and progesterone).

Conclusions: HER-2 overexpression was significantly associated with advanced stages of breast cancer. An inversely proportional relationship between hormone receptor expression and HER-2 overexpression was evidenced.

Key words: breast neoplasms, risk factors, receptor ErbB-2.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a los datos del Observatorio Global del Cáncer, a nivel mundial en 2020 se registraron más de 2.26 millones (24.5%) de nuevos casos y casi 685 mil muertes por cáncer de mama en todo el mundo. En Latinoamérica y el Caribe durante este mismo año se registró incidencia de 28% (210 mil casos), prevalencia de 35.1% (710 mil casos) y mortalidad de 16.6% (58 mil casos). En Ecuador se registraron 1.056 nuevos casos, es decir una incidencia de 13.5%^{1,2}.

El oncogén HER-2 se describió por primera vez en 1984 en tumores cerebrales de ratas y posteriormente en células cancerígenas humanas codificando una proteína con actividad tirosina-cinasa, que presenta importantes implicaciones clínicas, como factor pronóstico y predictivo en el cáncer de mama y como diana de nuevos tratamientos. La sobreexpresión de HER-2 se relaciona con elevada agresividad de la enfermedad, metástasis temprana, mayor tasa de recidivas y menor tiempo de sobrevida de las pacientes^{3,4}.

En el cáncer de mama, se han identificado factores de riesgo entre los cuales se encuentran los hormonales (50%) y genéticos (5%-10%). La sobreexpresión de HER-2 también se relaciona con la edad, paridad y obesidad. Estos factores intervienen en el desarrollo de cáncer de mama dependiente de hormonas; sin embargo, su frecuencia y fisiopatología no están bien definidas, localmente no existen suficientes estudios que analicen estos parámetros y al no considerar los mismos, puede llevar al manejo inadecuado de las pacientes y dificultar la prevención temprana⁵⁻⁷.

Desde el punto de vista molecular, se han identificado al menos 4 tipos de cáncer de mama, los tumores luminales A y B, representan el 65% del total de casos. Los tumores Luminal A se caracterizan por ser receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) positivos y negativos para HER-2; los tumores Luminal B son RE positivo, pero RP y HER-2 pueden o no ser positivos. El tipo molecular HER-2 (18%-20%) se presenta en la mayoría de casos con ER/PR negativos y en algunos casos positivos. Finalmente, los tumores triples negativo (15%), presentan ER/PR y HER-2 negativos, son los más agresivos y responden mínimamente a quimioterapia^{8,9}.

El diagnóstico del cáncer de mama involucra valoración clínica, radiológica y patológica. La valoración clínica implica examinar síntomas, antecedentes y factores de riesgo, mientras que en la exploración física se determina el tamaño, localización y tiempo de evolución del tumor¹⁰. Los exámenes radiológicos como mamografías, ecografías y resonancias magnéticas, describen la morfología de la lesión, tamaño y localización tumoral, así como la multicentricidad, multifocalidad y grado de sospecha de malignidad; sin embargo, se requiere de la confirmación histológica^{11,12}.

El HER-2 es el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, una proteína que desencadena el crecimiento, supervivencia y proliferación celular en la membrana. La sobreexpresión del factor HER-2/neu ocurre debido a la amplificación del gen en el cromosoma 17. Una célula normal tiene dos copias del gen y alrededor de 50 mil copias de la proteína, mientras que en células cancerosas con amplificación de HER-2, hay más de dos copias del gen y, por lo tanto, aproximadamente un millón de copias de la proteína¹³⁻¹⁵.

Para la detección de HER-2, se emplean técnicas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), que permiten medir copias del gen, ARN mensajero y expresión proteica, esta última, se la puede realizar mediante la inmunohistoquímica^{16,17}. Razón por la cual el objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de la sobreexpresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama en el Instituto del Cáncer SOLCA, Cuenca en el periodo 2016-2019.

METODOLOGÍA

Estudio analítico transversal. El universo estuvo conformado por toda la población femenina con cáncer de mama que asistió a SOLCA-Cuenca. La muestra fue seleccionada a conveniencia por parte de los investigadores, que incluían fichas clínicas de las pacientes con cáncer de mama, que se realizaron cortes de tejido para determinar sobreexpresión de HER-2 en el Laboratorio de inmunohistoquímica en SOLCA-Cuenca desde el año 2016 hasta el 2019. La información de cada historia clínica se recolectó utilizando un formulario impreso previamente elaborado y posteriormente fue ingresada a una base de datos en Excel y SPSS para

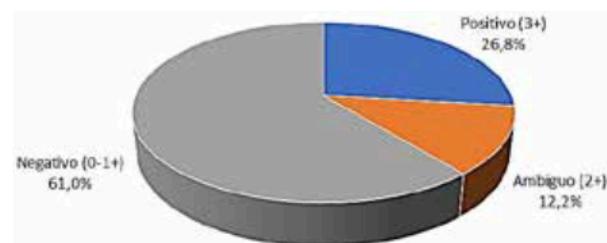
el análisis respectivo. Los resultados se expresaron mediante medidas de frecuencia absolutas y porcentuales, se establecieron relaciones entre variables edad, antecedentes familiares, estadio del cáncer y expresión de receptores hormonales, desde dos perspectivas; inicialmente con la aplicación del estadístico Chi-cuadrado y el cálculo de OR; se dicotomizaron las variables originales para establecer los factores específicos de riesgo, se consideró una significancia estadística de $p < 0.05$.

RESULTADOS

El análisis IHC proporciona una puntuación entre 0 y 3+ que mide la cantidad de proteína receptora HER-2 en la superficie de las células en la muestra de tejido. Se considera como HER-2 negativo a la ausencia de tinción (0) o a la positividad 1+, cuando existe expresión débil o incompleta; HER-2 indeterminado puntuado con 2+, cuando existe positividad no uniforme o débilmente intensa en el 10% o más de células; HER-2 positivo puntuado con 3+, consiste en positividad intensa y uniforme en más de 30% de células neoplásicas. El 61% de pacientes tenían un resultado negativo para HER-2 (0 o 1+); mientras que en el 26.8% fue positivo (3+); además, el 12.2% tenían resultados ambiguos (2+) (Figura N° 1).

Figura N° 1

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



Se agrupó a las pacientes según edad (etapa reproductiva), número de hijos (nulíparas y multíparas) y antecedentes familiares de cáncer de mama, no encontrándose relaciones significativas (Tabla N°1).

Tabla N° 1

Sobreexpresión de HER-2 según factores biológicos y clínicos en pacientes con cáncer de mama

Factores biológicos y clínicos	Sobreexpresión de HER-2				Estadística		
	HER-2 -		HER-2 +		*P	*OR	*IC 95%
	n	%	n	%			
Antecedentes familiares de Cáncer de Mama	No	386	72.1	150	28.0	0.099	0.356-1.097
	Si	70	80.5	17	19.5		
Edad reproductiva	No	390	74.6	133	25.4	0.076	0.955-2.38
	Si	66	66	34	34		

El estadio del cáncer de mama se relaciona significativamente con la sobreexpresión de HER-2. Se encontró que el 33.3% de pacientes en etapas

avanzadas presentaban sobreexpresión de HER-2, frente al 23.0% de personas en las etapas iniciales con un OR=1.45. (Tabla N°2)

Tabla N°2

Sobreexpresión de HER-2 según estadios iniciales y avanzados del cáncer de mama

		Sin sobreexpresión		Con sobreexpresión		OR	IC 95%
		n	%	n	%		
Estadio del cáncer	Avanzado **	154	66,7	77	33.3	1.452	1.123-1.878
	Inicial	302	77,0	90	23.0		

** p< 0.01

Con respecto a los receptores hormonales, el 43.5% de pacientes con receptores de estrógenos negativos y el 41% de pacientes con receptores de progesterona negativos presentaron

sobreexpresión de HER-2. Resultando que el tener positivo en receptores de estrógenos evita la sobreexpresión de HER-2 (OR=0.309) en un 31%. (Tabla N° 3)

Tabla N°3

Sobreexpresión de HER-2 según presencia o ausencia de receptores de estrógenos positivo

		Sin sobreexpresión		Con sobreexpresión		OR	IC 95%
		n	%	n	%		
Receptores de Estrógenos	Negativo o Positivo	109	56.5	84	43.5	0.310	0.214-0.450
		347	80.7	83	19.3		
Receptores de Progesterona	Negativo o Positivo	144	59.0	100	41.0	0.309	0.214-0.446
		312	82.3	67	17.7		

*** p< 0.001

DISCUSIÓN

El cáncer de mama con HER-2 está asociado a un curso clínico adverso de la enfermedad y mayor propagación que otros tipos de cáncer, pero también, permite mejor respuesta a terapias dirigidas contra HER-2. La frecuencia de sobreexpresión de HER-2 en cáncer de mama fue similar al descrito en estudios realizados en México y Perú; sin embargo, entre los años 2009 y 2016 en SOLCA-Cuenca, fue del 11%¹⁸⁻¹⁹.

En la investigación, a pesar de que la mayoría de pacientes se encontraban dentro del grupo de edad “no reproductiva” no se observó relación estadística significativa entre sobreexpresión de HER-2 y edad de pacientes con cáncer de mama, lo que concuerda con todos los estudios que relacionan dichas variables, sin encontrar relación significativa. Sin embargo, factores como la nuliparidad, menarquia precoz, menopausia y embarazos tardíos aumentan el riesgo debido a acciones hormonales^{20,21}.

La relación significativa entre sobreexpresión de HER-2 y estadio del cáncer de mama, encontrada coincide con Archaea y colaboradores²², en donde se puede observar que la mayoría de carcinomas de mama tipo HER-2 se presentan en estadios avanzados, principalmente en el estadio II y estadio III. La mayoría de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER-2, progresan con el tratamiento, por lo que categorizar los tumores es importante para definir posibles mecanismos de resistencia a la terapia²³.

Respecto a los antecedentes familiares de cáncer mama, este es un importante factor de riesgo en mujeres con cáncer antes de los 60 años; de aproximadamente el doble que pacientes sin antecedentes. En el estudio actual, no hay relación entre la sobreexpresión de HER-2 y antecedentes familiares de cáncer de mama, de igual forma, en una investigación previo de Turkoz y colaboradores²⁴ con 1 889 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, se encontró que no existe relación significativa entre los antecedentes familiares y la clasificación molecular, aunque se observó una mayor proporción de pacientes con cáncer de mama triple negativo que tenían antecedentes²⁵.

En relación a la expresión de receptores hormonales (RH), tanto los receptores de estrógenos (RE) como los de progesterona (RP), en la investigación se evidenció mayor proporción de pacientes con sobreexpresión de HER-2 sin expresión de RH, con asociación significativa como factor de protección ante la sobreexpresión de HER-2²⁶. El estudio de Meléndez²⁷ con 117 casos de cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2, también reflejó ausencia de expresión de RH estableciendo dependencia y correlación negativa entre ambos.

Una limitación importante de la investigación es el porcentaje de casos HER-2 de 2+ ambiguos que se obtuvieron, los mismos que requieren confirmación mediante la técnica de FISH. En varios estudios, cerca del 40% de casos HER-2 ambiguos son determinados como positivos, por lo que la confirmación mediante FISH es mandatorio para brindar tratamiento específico a pacientes²⁸.

CONCLUSIONES

La frecuencia de la sobreexpresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama fue de 26.8%, el 61% resultó negativo y el 12.2% fue ambiguo; se encontró relación con el estadio de la enfermedad, considerándose un factor de riesgo estar en una etapa avanzada de cáncer para presentar sobreexpresión de HER-2. Los receptores hormonales (estrógenos y progesterona), actúan como factores de protección hacia la sobreexpresión de HER-2 aproximadamente en un 31%. No se encontró relación de la edad, paridad y antecedentes familiares con la sobreexpresión de HER-2 en el cáncer de mama.

ASPECTOS BIOÉTICOS

La investigación fue aprobada por el Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud (2020-121EO-TM), el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas y el departamento de docencia de SOLCA-Cuenca. Los datos obtenidos se manejaron con confidencialidad y anonimato, sólo accesibles para el equipo de estudio.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Orbe Muñoz Laura Cristina. Licenciada en Laboratorio Clínico. Laboratorio SinaiLab. Cuenca – Azuay – Ecuador. e-mail: crisorbemunoz@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6520-4801>.

Pozo Palacios Juan Carlos. Médico. Especialista de primer grado en Genética Clínica. Magister en Epidemiología. Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca. Cuenca – Azuay – Ecuador. **e-mail:** juanc.pozop@ucuenca.edu.ec.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2774-1787>.

Bigoni Ordoñez Gabriele Davide. Licenciado en Laboratorio Clínico. Maestro en Ciencias Bioquímicas campo de conocimiento Biología Molecular. Doctor en Ciencias Bioquímicas, campo de conocimiento Biología Molecular. Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca. Cuenca – Azuay – Ecuador. **e-mail:** gabriele.bigonio@ucuenca.edu.ec. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2091-6107>.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

O.M.L.C. escritura, análisis e interpretación de los datos del artículo de investigación.

P.P.J.C. redacción y revisión del artículo.

B.O.G.D. diseño conceptual y dirección científica, discusiones científicas y contribución en la edición y redacción del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún conflicto de interés.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN. Global Cancer Observatory 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. Organización Mundial de la Salud. OMS 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. Lancet. 2017;389(10087):2415-29. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32417-5
4. Kabir E. Overexpression/amplification of Her-2/neu in malignant tumors-A Short Review. Bangladesh Acad Pathol. 2018;2(2):145-50. Disponible en: <http://www.bapath.org/overexpression-amplification-of-her-2-neu-in-malignant-tumors-a-short-review/>
5. Brito C, Proaño G, Cabrera I, Cortez C. Características epidemiológicas y clínicas del Cáncer de mama. Ateneo. 2017;19(2):146-59. Disponible en: <https://www.colegiomedicosazuay.ec/ojs/index.php/ateneo/article/view/13>
6. Organización Panamericana de Salud. PAHO. 2015. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index4.html>
7. Peña-García Y, Maceo-González M, Ávila-Céspedes D, Utria-Velázquez L, Más-López Y. Factores de riesgo para padecer cáncer de mama en la población femenina. Rev Finlay. 2017;7(4):283-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000400008
8. Brusint B, Vich P, Álvarez-Hernández C, Cuadrado-Rouco C, Díaz-García N, Redondo-Margüello E. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (II/V). Med Fam SEMERGEN. 2014;40(7):381-91. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359314001221>
9. Jiménez MM, Heras AH, Echavarría I. El cáncer de mama. Arbor Cienc Pensam Cult. 2015;(773):4. Disponible en: <https://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/2037/2530>
10. Herrera A, Namendys S, Meneses A. Manual de Oncología. 6th ed. México: McGraw-Hill; 2017.
11. Ramos Y, Marimón E, Crespo C, Junco B, Valiente W. Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. Rev Cienc Médicas Pinar Río. 2015;19(4):619-29. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=60263>
12. Ciruelos J, Cortés H, Enrech S. Diagnóstico

- y Tratamiento del cáncer de mama. 18th ed. Madrid: Fortuny; 2007.
13. Mamani-Cancino A, Veloz-Martínez M, Casasola-Busteros I, Moctezuma-Meza C, García-Cebada J. Frecuencia de sobreexpresión del factor Her-2/neu en pacientes con cáncer de mama. *Ginecol Obstet México.* 2014;82(06):369-76. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=49568>
14. Secretaría de Salud de México. Compendio de anatomía patológica de la glándula mamaria. Mexico. Secretaría de Salud; 2012. 13288 p.
15. Colonia A, Rivera J, Orozco J, Marín D. HER-2: Un marcador molecular usado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama. *Rev Médica Risaralda.* 2015;21(1):31-7. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672015000100007
16. Minckwitz G, Procter M, Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31. doi: 10.1056/NEJMoa1703643
17. Montoya M, Gómez L, Sánchez A, García H. Características y supervivencia de pacientes con cáncer de seno metastásico HER2-positivo en la era post-trastuzumab. *Rev Colomb Cancerol.* 2018;22(3):112-8. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0123901518300623>
18. González L, Vargas F, Muñoz J, Ramírez J, Saldarriaga W. Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario: aplicación clínica. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2016;67(1):36-49. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0034-74342016000100005&script=sci_abstract&tlang=es
19. Escrivá-de-Romaní S, Arumí M, Bellet M, Saura C. HER2-positive breast cancer: Current and new therapeutic strategies. *The Breast.* 2018;39:80-8. doi: 10.1016/j.breast.2018.03.006
20. López M, Pesci A, García I, Guida V, Fernandes A. Factores de riesgo y protectores asociados al cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2017;29(2):102-11. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375650363005>
21. Guette P. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. *Rev Colomb Hematol Oncol.* 2019;6(2):23-33. doi: 10.51643/RevColHemOnc
22. Osorio N, Bello C, Vega L, Osorio N, Bello C, Vega L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2020;36(2). Disponible en: <https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1147>
23. Arrechea M, Vicente F, Córdoba A, Ibáñez B, Santamaría M, Guillén F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar.* 2011;34(2):219-33. doi: 10.4321/S1137-66272011000200008
24. Turkoz F, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *The Breast.* 2013;22(3):344-350. doi: 10.1016/j.breast.2012.08.005
25. Narod S, Rodríguez A. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. *Salud Publ Mex.* 2011;53(5):420-9. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000500010#:~:text=BRCA1%20y%20BRCA2%20son%20genes,que%20se%20desarrolle%20un%20tumor.
26. Meléndez R, Asencio A. Factores clinicopatológicos asociados a la amplificación del gen HER2/neu en pacientes con cáncer de mama HER2+. *An Fac Med.* 2017;78(4):381-5. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/14257>

27. Duvergel D, Armas M, Salvent A, Olivera E, Romero K, Duvergel D, et al. Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo en el Hospital Hermanos Ameijeiras. *Rev Cuba Obstet Ginecol.* 2019;45(4). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=97399>
28. Vandenberghe M, Scott M, Scorer P, Söderberg M, Balcerzak D, Barker C. Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1):45938. doi: 10.1038/srep45938.