



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

Facultad de Medicina



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.**

TÍTULO

**EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES COMO FACTOR PREDICTIVO  
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO Y  
METASTÁSICO CON SOBREENPRESIÓN DE HER2**

**TABC-21-53**

TESIS DE POSGRADO  
PRESENTA

RAÚL ALEJANDRO ANDRADE MORENO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA MEDICA

ASESORES

**ASESOR TEÓRICO**

DR. GUILLERMO MANUEL OLIVARES BELTRÁN  
Profesor titular adjunto del Curso de Especialidad de Oncología Médica

**ASESOR METODOLÓGICO**

DR. JOSÉ FABIÁN MARTÍNEZ HERRERA  
Coordinador Clínico del Curso de Especialización en Oncología Médica

Ciudad de México. Febrero 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

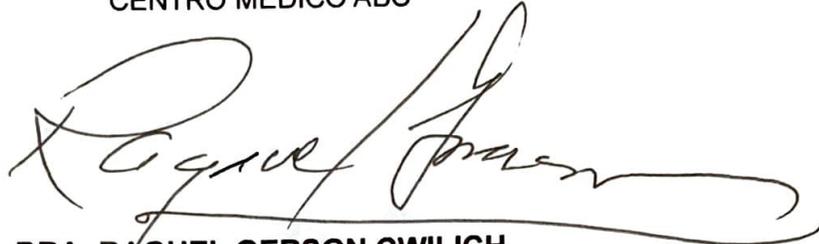
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

CENTRO MÉDICO ABC



**DRA. RAQUEL GERSON CWILICH**

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

CENTRO MÉDICO ABC



**DR. GUILLERMO MANUEL OLIVARES BELTRÁN**

PROFESOR TITULAR ADJUNTO DEL CURSO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

ASESOR TEÓRICO

CENTRO MÉDICO ABC



**DR. JOSE FABÍAN MARTÍNEZ HERRERA**

COORDINADOR CLÍNICO DEL CURSO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

ASESOR TEÓRICO

CENTRO MÉDICO ABC

CIUDAD DE MEXICO JUNIO 9 DE 2020

DR. RAUL ALEJANDRO ANDRADE MORENO  
RESIDENTE DE ONCOLOGIA MEDICA  
CENTRO MEDICO ABC

ACUSO RECIBO DE SU PROTOCOLO DE TESIS TITULADO:

**EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES COMO FACTOR  
PREDICTIVO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA  
LOCALMENTE AVANZADO Y METASTÁSICO CON  
SOBREENPRESIÓN DE HER2**

TUTOR: DR. GUILLERMO OLIVARES BELTRAN

SU TRABAJO HA QUEDADO REGISTRADO. SE LE ASIGNO LA  
CLAVE

**TABC-21-53**

ATENTAMENTE,

DR. J. EDUARDO SAN ESTEBAN

SUBJEFE DE INVESTIGACION

PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION DEL  
CMABC

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres por sus consejos, paciencia, e invaluable apoyo incondicional. Es para mí una satisfacción dedicarles este trabajo

A Heidi gracias por cada palabra de amor y de aliento, eres la luz que ha guiado mi camino.

A mi hermano por el gran apoyo que me brinda día a día.

A todos mis tíos y primos, cuyo apoyo ilimitado ha sido y será siempre el motor que impulsa mi camino.

A todos mis maestros, por brindarme las herramientas necesarias para forjar mi camino

A todos mis amigos, quienes siempre estuvieron ahí para tenderme una mano

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Allis Vivere

## **DATOS DE ALUMNO**

Raúl Alejandro ANDRADE MORENO  
Médico residente de Oncología Médica  
Servicio de Oncología Médica  
Centro Médico ABC  
Teléfono: 5529360019  
Correo electrónico: [raulb\\_182@hotmail.com](mailto:raulb_182@hotmail.com)

## **DATOS DE LOS ASESORES**

José Fabian MARTÍNEZ HERRERA  
Profesor Adjunto del Curso de Oncología Médica  
Médico especialista en Oncología Médica  
Centro Médico ABC  
Teléfono: 5545001978  
Correo electrónico: [jfabianmh.med@hotmail.com](mailto:jfabianmh.med@hotmail.com)

Guillermo Manuel OLIVARES BELTRÁN  
Profesor Titular Adjunto del Curso de Oncología Médica  
Médico especialista en Oncología Médica  
Centro Médico ABC  
Teléfono: 5585341854  
Correo electrónico: [golivaresbeltran@hotmail.com](mailto:golivaresbeltran@hotmail.com)

CONTENIDO	
ÍNDICE .....	VI
RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN: .....	3
Características Biológicas y Anatomía Patológica .....	4
Manifestaciones Clínicas y Evaluación De Las Pacientes .....	7
Tratamiento.....	11
Conclusión .....	19
METODOLOGÍA.....	21
RESULTADOS.....	26
Desenlaces .....	34
Pacientes neoadyuvancia .....	34
Pacientes con Enfermedad Metastásica .....	41
DISCUSIÓN .....	51
CONCLUSIÓN .....	53
REFERENCIAS.....	55

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia a nivel mundial y la primera causa de muerte en mujeres por cáncer. Existen múltiples subtipos moleculares de esta enfermedad, uno de ellos es el subtipo con sobreexpresión de HER2, el cual confiere un mal pronóstico. El desarrollo de Trastuzumab y su uso concomitante con quimioterapia ha mejorado significativamente los desenlaces oncológicos en estas pacientes, sin embargo, no todas las pacientes se benefician del tratamiento con terapia anti-HER.

### **Justificación:**

Resulta indispensable analizar qué factores clínicos y/o patológicos están asociados con respuesta al bloqueo de HER2 en pacientes mexicanas. Este análisis ayudará a predecir que pacientes se benefician en mayor o menor medida del tratamiento.

### **Objetivo Primario:**

Comparar la tasa de respuesta por RECISTv 1.1 en la etapa avanzada y por la respuesta Patológica completa (pCR) posterior a la Neoadyuvancia en la etapa localmente avanzada de una población mexicana no seleccionada de pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 y receptores hormonales (RH) contra aquellos que no expresan estos últimos.

### **Pacientes y Métodos**

Estudio descriptivo de una cohorte de carácter retrospectivo, unicéntrico de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y metastásico con sobreexpresión de HER2+ entre 2014-2019. Se consultó el registro de quimioterapia del Centro Médico ABC FARMIS para la identificación de los casos, así como los registros del departamento de patología y los expedientes electrónicos y físicos del Centro Médico ABC. Supervivencia Global (SG) y otros eventos relacionados a tiempo fueron determinados con las curvas de Kaplan-Meier y otros factores clínico-patológicos fueron identificados con el uso de pruebas no paramétricas.

### **Resultados**

Se incluyeron 68 pacientes divididos en 2 cohortes para el análisis final. La primera cohorte incluyó 35 pacientes en neoadyuvancia (NA) y la segunda 33 pacientes con enfermedad avanzada (A). La mediana de edad fue de 48 años, y un 41% de los pacientes contaba con sobrepeso u obesidad. En la cohorte de NA, la respuesta patológica completa (pCR) fue alcanzada en un 60% de la población general. Como objetivo primario se alcanzó una pCR con 83% en pacientes con RH(-) contra 47.8% en aquellas con RH(+), el cual fue estadísticamente significativo ( $p=0.034$ ).

En la cohorte A se observó una respuesta parcial en 17 pacientes (51.5%), progresión en 7 pacientes (21.2%), respuesta completa en 6 pacientes (18.2%) y enfermedad estable en 3 pacientes (9.1%), con una respuesta objetiva (ORR) de la población general de (69.7%). La ORR determinada por RH(+) no encontró una diferencia estadística en la respuesta al tratamiento entre pacientes con RH(+) y aquellas pacientes sin éstos (72.8% vs 68.1%)

( $p=0.546$ ). No hubo diferencias significativas entre el sitio de metástasis (visceral u ósea), IMC, Ki67 ni otras determinantes clínicas y la respuesta al tratamiento. La supervivencia global de la cohorte fue de 47.2 meses, y en función de RH se encontró una diferencia a favor del grupo de pacientes con RH (+) de 52.3 contra 30.8 meses, diferencia de 21.5 meses significativa ( $.012$ )

La enfermedad en sistema nervioso central (SNC) mostró un tendencia ( $p=0.103$ ) hacia la resistencia al tratamiento anti-HER2, (ORR 42.9 vs 76.9) y es una característica clínica de mal pronóstico con una SG de 31.8 contra 52.3 meses en aquellas pacientes sin enfermedad en este nivel ( $p=0.031$ )

## **Conclusiones**

En el cáncer de mama HER2 localmente avanzado la falta de expresión de RH esta asociado a una sensibilidad aumentada al tratamiento neoadyuvante, determinado por un mayor número de pacientes que alcanzan una pCR. Esta diferencia se expresa tanto para receptores de estrógeno como de progesterona.

En la etapa metastásica la ausencia de RH no se relaciona con mayores tasas de respuesta al tratamiento, pero es una determinante de mal pronóstico, con una supervivencia global (SG) menor en comparación con aquellos tumores que expresan RH. Otro factor de mal pronóstico encontrado fue la enfermedad en SNC, que muestra poca respuesta al tratamiento y una supervivencia global menor independiente del estado de RH a comparación de aquellas con enfermedad ósea o visceral.

## INTRODUCCIÓN:

El cáncer de mama es un conjunto de enfermedades heterogéneas, caracterizadas por la proliferación maligna de las células epiteliales en su mayoría adenocarcinomas que se originan de los conductos o lobulillos mamarios<sup>1</sup>.

Actualmente es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer y la primera causa de muerte asociada. En Estados Unidos se diagnostican alrededor de 270,000 casos nuevos al año lo que equivale al 15% de los nuevos diagnósticos de neoplasias malignas en este país y alrededor de 40,000 defunciones por este diagnóstico encontrándose solo atrás del cáncer pulmonar como causa de muerte específica por cáncer. Solo alrededor de 1% de los casos se presentan en varones. En todo el mundo se presentan variaciones en la incidencia y mortalidad, lo que se debe a múltiples factores como la alimentación el origen étnico y el estilo de vida <sup>2,3</sup>.

En México se registran aproximadamente 27,000 nuevos casos y alrededor de 7000 defunciones por año, lo que representa la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer mexicana <sup>3,4</sup>. En el 2019, para el Centro Médico ABC, el cáncer de mama representó el primer lugar de atención (con 382 pacientes con atención quirúrgica, 68 internamientos en oncología, 807 sesiones de quimioterapia y 121 tratamientos de radioterapia)<sup>5</sup>.

La media de edad al diagnóstico en México es de aproximadamente 52 años, en contraste con 62 años en pacientes en EU. Hasta el 15% de las pacientes diagnosticadas, son menores de 40 años. El diagnóstico se realiza con mayor frecuencia en estadios localmente avanzados y metastásicos representando en algunas cohortes hasta el 53% y el 13% respectivamente, muy por encima del 30% y 6% que reporta las estadísticas estadounidenses<sup>4</sup>.

Entre los factores que aumentan el riesgo para el desarrollo del cáncer de mama, está la edad avanzada, aquellos relacionados con la alimentación como el consumo de alcohol, factores externos como la radiación ionizante, el hábito corporal y los factores reproductivos y hormonales. Entre ellos se observa una clara asociación entre la obesidad y el riesgo de cáncer de mama. Las pacientes que cuentan con un índice de masa corporal (IMC) en el intervalo de sobrepeso u obesidad existe un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama y de muerte específica por esta neoplasia. Esta población de riesgo es altamente prevalente en nuestro país, y la mayoría de las pacientes se encuentran en el grupo de sobrepeso (41%) u obesidad (30%)<sup>4,6,7</sup>.

Otro de los factores de riesgo es el uso de hormonas exógenas y endógenas en relación con los tratamientos de reemplazo hormonal y aquellos que determinan el número acumulado de ciclos ováricos (menopausia tardía, nuliparidad y menarca temprana). Este hallazgo es compatible con la correlación entre la concentración de estrógenos y el riesgo de cáncer de mama<sup>8,9</sup>.

La historia familiar de cáncer de mama es también un factor de alto riesgo para el desarrollo de neoplasias mamarias. En análisis poblacionales el riesgo se duplica si existe un familiar de primer grado y se triplica si existen dos familiares de primer grado afectados. La edad al diagnóstico del familiar afectado también influye en el riesgo, ya que se ha observado un aumento del riesgo si el diagnóstico fue realizado antes de los 30 años, sin embargo, el riesgo esta incrementado en 1.5 veces si el diagnóstico se realizó a partir de los 60 años<sup>10</sup>.

Las mutaciones en la línea germinal de BRCA1 y BRCA2 (con un patrón de herencia autosómica dominante) representan la causa más frecuente de cáncer de mama hereditario, sin embargo, explican menos del 20% de todos los casos familiares y solo del 5-6% de todos los tumores malignos<sup>11</sup>.

Estas mutaciones incrementan de forma importante la incidencia de tumores de ovario, y otros órganos como próstata, páncreas y cáncer de mama en hombres. En el caso de cáncer de mama el riesgo de desarrollar la enfermedad a los 80 años es de 72% para BRCA1 y 69% para BRCA2, por lo que el seguimiento de estos pacientes es estrecho e incluye como opción las intervenciones quirúrgicas profilácticas como la mastectomía bilateral y la ooforectomía. Otras mutaciones específicas con alta predisposición al desarrollo de cáncer son p53, STK11, PTEN, PALB2 y CDH1 entre otras<sup>12</sup>.

### **Características Biológicas y Anatomía Patológica**

La mayor parte de los tumores mamarios invasivos son de origen epitelial, siendo el carcinoma ductal infiltrante el más frecuente ya que supone aproximadamente el 85% de todos los tumores. Por otra parte, el carcinoma lobulillar se observa en alrededor de 5-15% de todas las pacientes. El resto, un pequeño porcentaje, consta de otras histologías heterogéneas entre ellas carcinomas mucinosos, caracterizado en el estudio microscópico por la acumulación de mucina extracelular, el tubular que asemejan conductos mamarios normales y el papilar que forma estructuras papilares al crecer, estos últimos subtipos cuentan con pronóstico más favorable en comparación con el carcinoma ductal o lobulillar y otras con un comportamiento agresivo como el carcinoma medular o el metaplásico, con diferenciación de las células neoplásicas en otros fenotipos como escamocelulares, fuso celulares, entre otros<sup>13,14</sup>.

Todas las neoplasias de mama deben analizarse histológicamente y por inmunohistoquímica para determinar la positividad de los receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) y la sobreexpresión de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). La positividad de ER se define por inmunohistoquímica (IHC) para RE y RP en más del 1 por ciento de las células tumorales<sup>15</sup>.

Esta información es crítica tanto para fines pronósticos como terapéuticos y se usa para clasificar estos tumores en grupos específicos con comportamientos clínicos similares y con tratamientos dirigidos. Estas terapias han demostrado mejorar la supervivencia más allá del beneficio que ofrece el tratamiento citotóxico, sin embargo, solo son eficaces en los grupos que albergan ciertas dianas terapéuticas. Esta clasificación cambio el manejo farmacológico y clínico basado en las características biológicas del tumor y no solo de la carga tumoral y por lo tanto está indicado realizar pruebas para determinar con precisión a que subgrupo pertenecen<sup>16</sup>.

### **Receptores de Estrógeno y Progesterona**

Los receptores nucleares forman una gran familia de factores de transcripción inducibles por ligando que regulan todos los aspectos biológicos tanto del epitelio mamario normal como del cáncer de mama. El receptor nuclear más destacado en la biología del cáncer de mama es el receptor de estrógeno  $\alpha$  (ER). Tres ER constituyen la subfamilia ERR: ERR $\alpha$ , ERR $\beta$  (también conocida como NR3B2 y codificado por ESRRB) y ERR $\gamma$  (también conocido como NR3B3 y codificado por ESRRG)<sup>16</sup>.

La unión del estrógeno al receptor induce un cambio conformacional, el desplazamiento de proteínas de choque térmico y la homodimerización. Este homodímero se une a los elementos de respuesta de estrógenos en los genes diana y con la ayuda de coactivadores o correpresores modulan la transcripción. Alrededor del 75% de los cánceres de mama expresan RE, y esta incidencia aumenta con la edad de forma continua, con mayor porcentaje en el grupo de edad de 70 a 79 años. Biológicamente estas neoplasias tienen un menor índice de proliferación, y tienen un aspecto histológicamente más diferenciado que aquellos que no lo hacen. El tratamiento anti-estrogénico ha probado ser eficaz en el tratamiento, reduciendo la probabilidad de recurrencias, y como parte del tratamiento en pacientes que se encuentran en etapa avanzada <sup>18,19</sup>.

El receptor de progesterona (RP) es parte de la familia de receptores nucleares activados por ligando. El RP está codificado por el gen PGR el cual crea dos isoformas comunes A y B, siendo la isoforma B la más específica para el desarrollo de cáncer de mama. Los RP funcionan no solo como reguladores críticos de la transcripción, sino también para activar las vías de transducción de señales, muchas de las cuales están involucradas en la señalización proliferativa de los tumores mamarios. El RP se expresa de forma variable en los tumores que expresan RE y esta variabilidad tiene importancia pronóstica. En pacientes con RE presente, la ausencia de expresión del RP confiere un peor pronóstico comparativo contra pacientes que si lo expresan <sup>20,21</sup>.

## **HER2 (ERBB)**

El cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 es un subtipo caracterizado por la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidermoide humano 2 en las células tumorales. Esta familia de receptores transmembrana está constituida por HER1 (también conocido como receptor del factor de crecimiento epidermoide EGFR), HER2, HER3, HER4 y cuentan con actividad tirosina cinasa que regula el crecimiento celular y su supervivencia<sup>22</sup>.

Cada uno de estos receptores consiste en un dominio extracelular, un segmento lipofílico transmembrana y un dominio intracelular de tirosina cinasa. Estos dominios intracelulares son activados por la homodimerización o heterodimerización inducida por ligando. El receptor HER2 puede heterodimerizarse con cualquiera de los otros tres receptores y homodimerizarse consigo mismo. En contraste con los otros receptores, HER2 puede adoptar una conformación que semeja el ligando y que le permite formar dímeros en ausencia de éste. La sobreexpresión de este receptor o la mutación de este también induce la homodimerización. Una vez activado la transducción y señalización en cascada de estos receptores ocurre la fosforilación de los residuos de efecto tirosina cinasa con expresión de señales de crecimiento que incluyen la vía de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), la vía de fosfatidil-inositol 3 cinasa (PI3K), la de fosfolipasa C, entre otras<sup>22,23</sup>.

La sobreexpresión de este receptor ocurre en aproximadamente 15-20% de las neoplasias mamarias. Esta sobreexpresión se define por inmunohistoquímica (IHC) como positiva cuando su estatus es de 3+, lo que implica una tinción completa, circunferencial e intensa de membrana en más de 10% de las células tumorales que sea fácilmente apreciado utilizando un objetivo de baja potencia y observado dentro de una población celular invasiva homogénea y contigua <sup>4,23,24</sup>.

Una tinción indeterminada se define cuando se observan 2+ lo que se describe como una tinción débil a moderada de la membrana circunferencial en más de 10% de las células

tumorales y negativo con 1+ si existe una tinción incompleta de la membrana, apenas perceptible en más de 10% de las células tumorales, o 0+ cuando no se observa la tinción de la membrana, ésta es incompleta, o apenas perceptible en menos de 10% de las células tumorales<sup>25</sup>.

Si el estudio es indeterminado se utiliza la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) de la misma muestra <sup>25</sup>.

Se define positivo por FISH cuando:

- Grupo 1: Relación HER2/CEP17  $\geq 2.0$  y promedio de copias de HER2  $\geq 4.0$  señales/célula
- Grupo 2: Relación HER2/CEP17  $\geq 2.0$  y promedio de copias de HER2  $< 4.0$  señales/célula e IHC 3+
- Grupo 3: Relación HER2/CEP17  $< 2.0$  y promedio de copias de HER2  $\geq 6.0$  señales/célula e IHC 2+ o 3+
- Grupo 4: Relación HER2/CEP17  $< 2.0$  y promedio de copias de HER2  $\geq 4.0$  y  $< 6.0$  señales/célula e IHC 3+

Negativo si cumple los siguientes criterios:

- Grupo 5: Relación HER2/CEP17  $< 2.0$  y promedio de copias de HER2  $< 4.0$  señales/célula
- Grupo 2: Relación HER2/CEP17  $\geq 2.0$  y promedio de copias de HER2  $< 4.0$  señales/célula e IHC 0-1+ o 2+
- Grupo 3: Relación HER2/CEP17  $< 2.0$  y promedio de copias de HER2  $\geq 6.0$  señales/célula e IHC 0-1+
- Grupo 4: Relación HER2/CEP17  $< 2.0$  y promedio de copias de HER2  $\geq 4.0$  y  $< 6.0$  señales/célula e IHC 0-1+ o 2+

Esta sobreexpresión se considera como un factor pronóstico y predictivo de mal pronóstico para las pacientes<sup>26,27</sup>.

## **El genoma del Cáncer de mama**

La determinación de las alteraciones genéticas en el cáncer de mama ha llevado a un mejor conocimiento de la fisiopatología del cáncer y al desarrollo de nuevos fármacos con dianas terapéuticas específicas.<sup>15</sup> Esta determinación del perfil molecular ha llevado al desarrollo de clasificaciones moleculares basadas en firmas génicas que abarcan la expresión de miles de genes. Esta clasificación intrínseca molecular fue reportada en el año 2000 y distingue cinco subtipos de cáncer de mama: Luminal A y Luminal B (que expresan genes reguladores de la expresión del receptor de estrógenos), tipo basal, tipo normal (representado por bajo contenido tumoral y tejido normal) y con sobreexpresión de HER2. El grupo que expresaba RE se caracterizaba por una elevada expresión de muchos genes que se expresan en las células luminales de la mama y el grupo que no lo hacía tenía la expresión génica característica de las células epiteliales basales<sup>28</sup>.

Estos diferentes subtipos con firmas distintas representan entidades biológicas diversas asociadas a desenlaces clínicos distintos, siendo los tumores de tipo Luminal los que gozan de una supervivencia más favorable, mientras que las neoplasias con sobreexpresión de HER2 o de tipo basal tienen un peor pronóstico en general <sup>29</sup>.

## Manifestaciones Clínicas y Evaluación De Las Pacientes

### Manifestaciones clínicas de la enfermedad.

La mayoría de las neoplasias mamarias se diagnostican por mastografía de tamizaje, sin embargo, una parte importante se detecta como una masa palpable por medio de la autoexploración o la clínica. Otros signos y síntomas que se pueden presentar son variados y no concluyentes y comprenden los siguientes<sup>30,31</sup>:

- Nódulo mamario o axilar palpable de consistencia firme
- Cambio en tamaño, forma o textura de la piel de la mama
- Secreción del pezón unilateral
- Pezón invertido o ulcerado
- Edema, hipertermia o eritema
- Dolor mamario

### Detección oportuna del cáncer de mama

Actualmente se cuenta con el tamizaje como método de diagnóstico temprano, para la población de riesgo promedio y cuyo objetivo es de reducir la morbilidad y la mortalidad, ya que general las neoplasias detectadas por tamizaje son menores y tienen un comportamiento biológico más favorable en comparación de aquellos que son detectados por clínica o autoexploración<sup>30-32</sup>.

El método más utilizado para el tamizaje es la mastografía, ésta se realiza en las proyecciones craneocaudal y medio lateral oblicua de las dos mamas. Entre las alteraciones anatómicas que se detectan en la mastografía se incluyen masas evidentes, distorsión de la arquitectura y calcificaciones, siendo esencial una compresión adecuada para obtener una exposición uniforme. Aunque es el mejor método de tamizaje ésta solo detecta el 85-90% de las neoplasias con confirmación por biopsia y tiene mejor rendimiento en pacientes de mayor edad<sup>32</sup>.

Los programas actuales de tamizaje en México consideran autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años, examen clínico mamario a partir de los 25 años y a todas las mujeres asintomáticas de 40 años y mayores, mastografía anual de tamizaje<sup>33</sup>.

En las mujeres menores de 40 años el riesgo de desarrollar cáncer de mama en los próximos 10 años es bajo, y los beneficios de la detección pueden no ser mayores que los costos, las molestias, el estrés emocional, el daño físico directo ocasional y el potencial de sobretreatmento<sup>34</sup>.

No obstante, se ha observado un aumento en el número de casos detectados en etapa temprana y se ha observado una reducción del 20% en la mortalidad a expensas de un sobrediagnóstico<sup>35-37</sup>.

### Alteraciones en la mamografía

El sistema de notificación y datos de las pruebas de imagen de la mama (Breast Imaging Reporting and Data System; BI: RADS) es actualmente el estándar para describir los hallazgos de las pruebas de imagen de mama. De acuerdo con los hallazgos se presenta una categoría de evaluación (de 0 a 6)<sup>38</sup>.

Clasificación BIRADS<sup>38</sup>:

Categoría	Recomendación	
<b>0</b>	Insuficiente para diagnóstico. Existe 13% de posibilidad de malignidad.	Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios (US y RM), así como la comparación con estudios previos.
<b>1</b>	Negativo. Ningún hallazgo que reportar.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
<b>2</b>	Hallazgos benignos.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
<b>3</b>	Hallazgos probablemente benignos. Menos de 2% de probabilidad de malignidad.	Requiere seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos a los 6 meses y posteriormente anual bilateral por 2 años, esta categoría sólo se recomienda en mastografía diagnóstica.
<b>4</b>	Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: 4a - Baja sospecha de malignidad. 4b - Sospecha intermedia de malignidad. 4c - Hallazgos moderados de sospecha de malignidad, pero no clásicos.	4 (>2 - <95%)  4a (>2 - ≤10%) 4b (>10 - ≤ 50%)  4c (>50% - ≤ 95%)
<b>5</b>	Clásicamente maligno.	Requiere biopsia. VPP >95%
<b>6</b>	Con diagnóstico histológico de malignidad.	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.

Otras opciones de detección son la tomosíntesis mamaria digital, la resonancia magnética y el ultrasonido mamario.

### Tomografía Mamaria Digital (TMD)

La TMD adquiere varias proyecciones angulares que se pueden evaluar espacialmente en todos los cortes; esto ayuda a evaluar la distorsión de la estructura y la discriminación de las masas que puedan estar alteradas por la superposición del tejido mamario normal, esto ayuda a evitar falsos positivos por artefactos. En conjunto lleva a menos consultas por falsos positivos y mantiene o incrementa la tasa de detección del cáncer, esto especialmente en

mujeres con amas densas de forma heterogénea con una dosis de radiación casi equivalente a la mastografía digital<sup>39</sup>.

### **Resonancia Magnética**

La resonancia magnética crea imágenes de la mama midiendo los cambios en el movimiento de los protones en la grasa y el agua con la aplicación de campos magnéticos cambiantes y requiere la administración del agente de contraste gadolinio, pero no supone el uso de radiación.

El uso de la resonancia magnética para la detección del cáncer de mama se basa en el concepto de angiogénesis o neovascularidad tumoral y tiene una sensibilidad alta (75-97%) que no disminuye con la densidad de la mama<sup>40</sup>.

### **Ultrasonido**

Este estudio de imagen es eficaz para el diagnóstico y la evaluación de pacientes con lesiones palpables o detectadas por mastografía y tiene un uso particularmente efectivo en mujeres con tejido mamario denso, y para el diagnóstico diferencial de lesiones quísticas mamarias. Algunos reportes señalan la sensibilidad de hasta 98.4% para diferenciar lesiones malignas, sin embargo, es un estudio operador dependiente y puede haber variabilidad significativa al momento de valorar lesiones. La evaluación ecográfica también se puede utilizar para visualizar el área subareolar a fin de detectar lesiones intraductales cuando hay secreción por el pezón y como herramienta para la marcación de lesiones con clips previo a la neoadyuvancia o para la toma de biopsias diagnósticas<sup>41,42</sup>.

### **PET/CT**

En años recientes la importancia del PET/CT ha aumentado en el cuidado y tratamiento del cáncer de mama, sin embargo, no se usa rutinariamente para el diagnóstico primario ni para el seguimiento de pacientes en etapa temprana, pero se conoce que la avidéz por el radiofármaco está relacionada con el grado del tumor y el subtipo. Aunque el PET/CT puede detectar metástasis a ganglios mediastinal, axial y de mamas internas, pero no reemplaza la necesidad de realizar biopsia de ganglio centinela. Su uso está más establecido para la detección de metástasis a distancia alcanzando una sensibilidad de 96% el cual es mayor a otros estudios de imagen convencionales<sup>43</sup>.

### **Manejo de la Masa Palpable**

La mayoría de las pacientes que acuden a valoración tienen una masa detectada mediante la autoexploración, o por mastografía, sin embargo, es difícil determinar si es o no maligna, por lo que el primer paso es una anamnesis detallada, con una exploración física detallada y posteriormente una biopsia de la lesión, apoyada en técnica de imagen y recomendándose la realización de ésta con aguja gruesa.

Esta técnica con aguja gruesa permite obtener tejido adecuado para diferenciar entre carcinoma invasivo o in situ, y permite hacer una tinción inmunohistoquímica para determinar la expresión de RE, RP y HER2<sup>44,45</sup>.

### **ESTADIFICACIÓN**

Una vez realizado el diagnóstico la evaluación adicional determinará si la paciente tiene una enfermedad operable con fines curativos y si requerirá terapia multimodal, esta selección dependerá tanto del estadio de la enfermedad como de los factores predictivos y pronósticos, así como las características de la paciente individual.

La estadificación se realiza utilizando el sistema de clasificación TNM que incorpora el Tamaño (T), número de Ganglios, características y su localización (N) y presencia de Metástasis (M). A este sistema se incorpora el grado del tumor y los resultados de inmunohistoquímica receptores hormonales (ER/PR) y HER2<sup>46</sup>.

Se suele clasificar al cáncer del estadio I al estadio IIA como estadio temprano y del estadio IIB al estadio III como localmente avanzado.

Descripción de los estadios Clínicos Anatómicos <sup>46</sup>

**Estadio 0:** enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama. También se denomina cáncer no invasivo (Tis, N0, M0).

**Estadio IA:** tumor <20 mm, invasivo, que no se ha diseminado a los ganglios linfáticos (T1, N0, M0).

**Estadio IB:** el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos y mide más de 0.2 mm, pero menos de 2 mm (micrometástasis). No hay evidencia de tumor en la mama o éste mide 20 mm o menos (T0 o T1, N1mi, M0).

**Estadio IIA:** cualquiera de estas condiciones:

- No hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a 3 ganglios linfáticos axilares ipsilateral niveles I o II clínicamente no fijos. No metástasis. (T0, N1, M0).
- El tumor mide 20 mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares ipsilateral niveles I o II clínicamente no fijos (T1, N1, M0).
- El tumor mide >20 mm, pero <50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T2, N0, M0).

**Estadio IIB:** cualquiera de estas condiciones:

- El tumor mide >20 mm, pero <50 mm y se ha diseminado a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales niveles I o II clínicamente no fijos (T2, N1, M0).
- El tumor mide >50 mm, pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos (T3, N0, M0).

**Estadio IIIA:** cualquiera de estas condiciones

- El tumor >50 mm que se ha diseminado a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales niveles I o II clínicamente no fijos (T3, N1, M0).

- El tumor de cualquier tamaño se ha diseminado a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales niveles I o II clínicamente fijos o a los ganglios linfáticos mamarios internos. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T0, T1, T2 o T3, N2, M0).

**Estadio IIIB:** El tumor se ha diseminado a la pared torácica (T4a) o ha causado edema o ulceración de la mama (T4b) o ambos, (T4c) o se diagnostica como cáncer inflamatorio de mama. (T4d). Es posible que se haya diseminado a ganglios mamarios internos o axilares ipsilaterales niveles I o II clínicamente movibles o fijos. No metástasis (T4; N0, N1 o N2; M0).

**Estadio IIIC:** tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado a ganglios linfáticos infraclaviculares con o sin la presencia de afectación de ganglios linfáticos axilares, o mamarios internos. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, N3, M0).

**Estadio IV (metastásico):** el tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, etc. (cualquier T, cualquier N, M1)

## Tratamiento

### Tratamiento Farmacológico

En las últimas 3 décadas el riesgo de morir de cáncer de mama ha disminuido casi a la mitad gracias a la combinación de tamizaje y terapia multimodal con tratamientos efectivos y con menos efectos secundarios. En la práctica actual existen tres modalidades de tratamiento sistémico: terapia endocrina, terapia anti-HER2 y quimioterapia <sup>47,48</sup>.

La quimioterapia adyuvante ha modificado la historia natural del cáncer de mama desde la década de 1970, inicialmente en pacientes de alto riesgo con enfermedad ganglionar y posteriormente aquellas de bajo riesgo y con ganglios negativos logrando un impacto benéfico en la supervivencia y una disminución de la recurrencia en etapas tempranas <sup>49,50</sup>.

La racionalización del tratamiento adyuvante está basada en la existencia de micrometástasis diseminadas (fuera del campo quirúrgico o del área de intención curativa de la radioterapia) a través del cuerpo al momento del diagnóstico y que no pueden ser identificadas. Estos tratamientos intentan lograr una erradicación completa de la enfermedad posterior al tratamiento primario (en la mayoría de los casos de la cirugía) <sup>51</sup>.

La selección de tratamiento depende de las características biológicas del cáncer mamario como tamaño y estado ganglionar, positividad de receptores hormonales, expresión de HER2 y algunas consideraciones propias de la paciente <sup>52,53</sup>.

Actualmente el tratamiento con quimioterapia está basado en múltiples ciclos de tratamiento y con esquemas de poliquimioterapia, que incluyen típicamente antraciclinas y taxanos con efectividad mayor y toxicidad aceptable para el tratamiento adyuvante <sup>54,55</sup>.

### Terapia anti-HER2

Históricamente la sobreexpresión de HER2 ha sido considerada como un factor adverso asociado con riesgo de recurrencia, y mortalidad sin embargo a principios de la década pasada cuando se publicaron los primeros estudios de tratamiento dirigido, contra diferentes subdominios del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 que se

observó una mejoría en la supervivencia Global (SG) y supervivencia libre de progresión SLP <sup>26, 56</sup>.

El trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo monoclonal murino humanizado que se une selectivamente al subdominio 4 del dominio extracelular del receptor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) expresado en la superficie de múltiples tejidos humanos sanos incluyendo la mama, y sobreexpresado en tejidos neoplásicos dentro de los cuales el cáncer de mama fue el primero en el que se estudió y que se observaron desenlaces favorables en el ámbito metastásico <sup>54,55</sup>. Obteniendo aprobación para su uso también en el contexto neoadyuvante y adyuvante, típicamente como perfusión intravenosa trisemanal basada en el peso corporal típicamente a dosis de 6 mg/kg y con una dosis de carga de 8 mg/kg sin embargo también existe la dosificación semanal de 2m/kg con dosis de carga de 4 mg/kg <sup>57</sup>.

Los mecanismos de acción de trastuzumab son numerosos, inhibe la activación constitutiva de HER2 bloqueando la dimerización del receptor; induciendo la internalización y la degradación de esta proteína, y activando un mecanismo de citotoxicidad celular mediado por anticuerpos. Entre las toxicidades más importantes esta la reducción sintomática y asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la insuficiencia cardíaca, por lo que es recomendado evaluar la FEVI en todos los pacientes antes y durante el tratamiento y en caso de presentar miocardiopatía está indicado suspender el tratamiento <sup>56</sup>.

El Pertuzumab (Perjeta) es un anticuerpo monoclonal humanizado, con acción selectiva en el subdominio 2 del dominio extracelular de HER2. Evita la hetero dimerización de HER2 y HER3 interfiriendo con el mecanismo dependiente de ligando de HER3. Inhibe la señalización de proliferación y también ejerce un mecanismo de citotoxicidad celular mediado por anticuerpos <sup>58</sup>. A pesar de su efecto modesto como monoterapia, cuando es combinado con trastuzumab (en adición a docetaxel) se ejerce un efecto sinérgico. Esta combinación fue aprobada en 2012 y por su efecto benéfico se considera actualmente como la primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica. Entre las toxicidades más importantes esta también la asociación con falla cardiaca y diarrea la cual se produjo con más frecuencia en pacientes que recibieron pertuzumab en combinación con trastuzumab (hasta 66% en todas las pacientes). Típicamente dosificado a 420 mg dosis fija con dosis de carga de 840 mg trisemanal <sup>59,60</sup>.

Trastuzumab Emtansina (T-DM1, Kadcyla) es un tipo de conjugado anticuerpo-fármaco que incorpora las propiedades antitumorales de Trastuzumab con la actividad citotóxica de emtansina, un agente antimicrotubulos derivado de la maitansina que es liberada al interior de las células neoplásicas, después de la internalización del complejo HER2/T-DM1. Su efecto benéfico es más identificable en los tratamientos de segunda línea posterior al uso de trastuzumab <sup>61,62</sup>.

Los inhibidores de tirosina-cinasa (TKI) son moléculas pequeñas que bloquean la transducción de HER2, actuando en el dominio intracelular con un enlace Adenosin-trifosfato competitivo <sup>63</sup>. Lapatinib (Tykerb) es un fármaco oral con acción intracelular de inhibición de tirosina cinasa que inhibe tanto HER2 como EGFR, bloqueando la señalización vías de señalización como MAPK, PI3K, entre otras. Tiene un rol en la segunda y tercera línea de tratamiento sistémico posterior al uso de trastuzumab en combinación con quimioterapia, más comúnmente con Capecitabina (Xeloda) <sup>64</sup>. El neratinib también forma

parte de esta familia y farmacológicamente es un inhibidor irreversible de HER2, HER4, EGFR empleado también junto con Capecitabina <sup>65</sup>.

### **Tratamiento Neoadyuvante (Preoperatorio)**

Esta forma de tratamiento se administra previo al evento quirúrgico y se destina tradicionalmente a pacientes con enfermedad localmente avanzada con el fin de incrementar la probabilidad de tener bordes quirúrgicos negativos, así como incrementar la probabilidad de conservación de la mama en mujeres no candidatas a tumorectomía; esto sin comprometer los desenlaces en supervivencia a largo plazo con respecto al orden de administración de terapia sistémica ya sea previo o después de la cirugía. La terapia neoadyuvante también permite la evaluación de la efectividad de la terapia sistémica, que puede usarse para guiar las recomendaciones de tratamiento <sup>66</sup>.

El American Joint Committee on Cancer utiliza "y" para designar el estadio después de la terapia neoadyuvante, por lo que el estadio patológico se designa como ypTN o ypTNM. El tumor (ypT) se mide como el foco individual más grande de tumor invasivo residual, sin incluir áreas de fibrosis dentro del lecho tumoral <sup>46</sup>.

A la ausencia de enfermedad invasiva residual en la mama y la ausencia de enfermedad medible en los ganglios axilares muestreados se le conoce como respuesta patológica completa (pCR). Existen en la literatura diferentes definiciones de pCR en las que no se considera a la enfermedad in situ (ypT0/ypN0) y aquella que si lo hace (ypT0/is ypN0), considerando la definición sin presencia de enfermedad in situ como aquella que puede discriminar mejor entre pacientes con resultados favorables y desfavorables (ypT+/ypN+) y que debería tomarse como estándar. <sup>67</sup>. La presencia y extensión o ausencia de cáncer invasivo residual después de la terapia neoadyuvante es un factor pronóstico para el riesgo de recurrencia y mortalidad especialmente en el cáncer de mama triple negativo (TNBC) y el cáncer de mama HER2 <sup>68</sup>.

La carga residual tumoral (RCB) proporciona un enfoque estandarizado para evaluar la extensión de la enfermedad invasiva residual en el lecho tumoral y la extensión de la afectación ganglionar residual después de neoadyuvancia<sup>69</sup>. Se ha demostrado que el sistema de puntuación RCB puede predecir la supervivencia libre de recurrencia a los 10 años, y los pacientes con pCR (RCB0) o enfermedad mínima residual (RCB clase I) tienen mejores resultados en comparación con el grupo general de pacientes sin pCR<sup>70</sup>.

### **Neoadyuvancia en HER2**

La sobreexpresión de HER2 está asociada con sensibilidad a la quimioterapia, y combinado con tratamiento anti-HER2 deriva en un mayor porcentaje de pacientes que logran una respuesta patológica completa (pCR) a la quimioterapia neoadyuvante (NACT), incluso en ausencia de terapia dirigida a HER<sup>71,72</sup>, por lo que estas pacientes son candidatas adecuadas a NACT.

Diferentes estrategias de administración y esquemas de quimioterapia se han utilizado en combinación con tratamiento anti-HER2 para evaluar tasas de pCR, tolerancia y toxicidades. La mayoría de los estudios utilizaron antraciclinas y taxanos sin embargo existen opciones de tratamiento libre de antraciclinas, todos ellos en combinación de uno o dos fármacos anti-HER2 <sup>71</sup>.

## **Neoadyuvancia con Trastuzumab en combinación con Quimioterapia**

El beneficio de Trastuzumab como componente del tratamiento neoadyuvante para tumores HER2 positivos está bien fundamentado con estudios y metaanálisis con beneficio en pCR, y otros desenlaces como supervivencia libre de eventos y de enfermedad.

El estudio NOAH (NeOAdyuvant Trastuzumab) fue el primer estudio de fase III que comparó la adición de trastuzumab trisemanal al tratamiento neoadyuvante con antraciclinas y taxanos. Se aleatorizaron dos grupos, el primero con expresión de HER2 y un grupo observacional HER2(-) a recibir esquema de Doxorrubicina y paclitaxel, concomitante seguido de Paclitaxel y posteriormente de Ciclofosfamida/Metrotexato/5-Fluorouracilo (CMF), y añadiéndose trastuzumab al primero. Su objetivo primario fue supervivencia libre de eventos (EFS) evaluado durante un seguimiento a 5.4 años y que observó un 58% de EFS con la combinación comparado contra el 43% de la quimioterapia sola (HR 0.64, IC 95% 0.54-.093). La combinación también alcanzó una pCR de 38% comparado contra 19% de la quimioterapia sola. Con el análisis multivariado aquellas pacientes que lograron una pCR alcanzaron una EFS superior a aquellas que no lo lograron pCR (HR 0.29 IC 95% 0.11-0.78) demostrando la superioridad de trastuzumab en erradicar la enfermedad micrometastásica contra la quimioterapia <sup>73</sup>.

Los ensayos clínicos TECHNO (Taxol Epirubicin Cyclophosphamide Herceptin Neoadyuvant) fase II no aleatorizado y GeparQuattro (German Preoperative Adriamycin and Docetaxel) fase III aleatorizado compararon la adición a la quimioterapia secuencial con antraciclinas y taxanos (Epirubicina, Ciclofosfamida + Paclitaxel) de trastuzumab, alcanzando una pCR de 38.7% en el primero y 34.7% en el segundo, así como con una supervivencia Libre de enfermedad (DFS) en el TECHNO a 3 años de 88.1% <sup>74,75</sup>.

El estudio fase III GeparQuinto evaluó también la combinación de quimioterapia secuencial con antraciclinas y taxano (Epirubicina, Ciclofosfamida + Docetaxel) en combinación con Trastuzumab o Lapatinib en pacientes HER2+. El brazo de Trastuzumab alcanzó una pCR de 30.3% a comparación de 22.7% del brazo de Lapatinib, mostrando superioridad de Trastuzumab como agente único en combinación con quimioterapia <sup>76</sup>.

El metaanálisis CTNeoBC que incluyó alrededor de 2000 pacientes HER2+ tratadas con neoadyuvancia mostró que la adición de Trastuzumab a la NACT incremento la tasa de pCR de 23 a 40%. La pCR fue asociada con mejores desenlaces aún sin considerar el estado de los receptores hormonales (EFS: HR 0.39 IC 95% 0.31-0.50, OS: HR 0.34 IC 95% 0.24-0.47)<sup>68</sup>.

Todos estos resultados apoyan el uso de trastuzumab como pilar del tratamiento de cáncer de mama HER2+ localmente avanzado.

## **Neoadyuvancia con Pertuzumab**

La incorporación del Pertuzumab también fue un progreso importante en el tratamiento de pacientes HER2+. Inicialmente en enfermedad avanzada y posteriormente como parte del tratamiento neoadyuvante<sup>60</sup>.

El estudio Fase II NeoSphere (Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in an Early Regimen Evaluation) evaluó la combinación de Pertuzumab con Trastuzumab en pacientes con HER2+ candidatas a tratamiento neoadyuvante. Las pacientes fueron asignadas a

recibir NACT en cuatro grupos: docetaxel más trastuzumab (brazo A), docetaxel más pertuzumab (Brazo B), docetaxel con pertuzumab y trastuzumab, (Brazo C) y finalmente trastuzumab con pertuzumab (Brazo D). Todas las pacientes recibieron 5-Fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) adyuvante posterior a la cirugía y un año de mantenimiento con trastuzumab. Con el porcentaje de pCR (ypT0/is ypN0) como objetivo primario la combinación de quimioterapia más el doble bloqueo HER2 alcanzó un 45.8% comparado con 29% de trastuzumab y docetaxel, 24% de pertuzumab y docetaxel y 16.8% para la combinación sin quimioterapia ( $p=0.141$ )<sup>77</sup>. Si bien los resultados de supervivencia libre de progresión (SLP) a cinco años no demuestran un beneficio estadístico asociado con la adición de pertuzumab a docetaxel y trastuzumab (HR 0,69; IC del 95%: 0,34-1,40), el estudio no tenía el poder estadístico suficiente para detectar diferencias en este objetivo<sup>78</sup>.

De manera similar, el estudio Fase II TRYPHAENA (Tolerability of pertuzumab, Herceptin and Anthracyclines in Neoadjuvant Breast. Cancer) evaluó como objetivo primario la seguridad y la toxicidad cardíaca en pacientes con enfermedad localmente avanzada que recibieron doble bloqueo HER2 con trastuzumab y pertuzumab en combinación con quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos, o libre de antraciclinas. Las pacientes fueron aleatorizadas en 3 grupos a recibir FEC concomitante con trastuzumab y pertuzumab seguido de docetaxel con trastuzumab y pertuzumab (Brazo A), FEC seguido de docetaxel con trastuzumab y pertuzumab (Brazo B) o un esquema sin antraciclinas con docetaxel y carboplatino añadido a trastuzumab y pertuzumab (Brazo C). Todos los brazos posteriormente completaron 1 año de tratamiento con trastuzumab. El ensayo experimentó un número bajo de disminuciones de la FEVI en todos los brazos (Brazo A 5.6%, Brazo B 5.3%, Brazo C 3.9%). Todos los esquemas de quimioterapia fueron efectivos en términos de pCR (ypT0ypN0) con un porcentaje de 50,7% (Grupo A), 45,3% (Grupo B) y 51,9% (Grupo C)<sup>79</sup>.

Recientemente el estudio fase II BERENICE, también fue diseñado con objetivo primario de evaluar la seguridad cardíaca del doble bloqueo HER2 por 1 año. Las pacientes fueron asignadas, en dos grupos, la cohorte A recibió Dosis densa de Doxorubicina/ciclofosfamida (AC) secuencial con Paclitaxel semanal y doble bloqueo con Pertuzumab y Trastuzumab trisemanal por 4 ciclos y la cohorte B esquema con FEC y secuencia con Docetaxel y doble bloqueo con Pertuzumab y Trastuzumab trisemanal por 4 ciclos. Posteriormente fueron sometidas a cirugía y completaron un año de tratamiento con el doble bloqueo HER2. Se observó una disminución de la FEVI en 6.5% de la cohorte A y 2% de la cohorte B, la mayoría de ellas reversible en la siguiente evaluación. Los eventos adversos más frecuentes fueron la diarrea, náusea y alopecia, junto con neutropenia especialmente en la cohorte B que no contó con factor estimulante profiláctico. La tasa de pCR reportada como (ypT0/is/ypN0) fue de 61.8% (IC 95% 54.7%-68.6%) cohorte A y 60.7% (IC 95% 53.6%-67.5%) de la cohorte B. Lo que demostró un adecuado perfil de seguridad en combinación con antraciclinas y el uso de trastuzumab y pertuzumab por un año<sup>80</sup>.

Existen otros esquemas libres de antraciclinas como el descrito en el estudio TRAIN-2 estudio de fase III que aleatorizaba en dos grupos de pacientes candidatas a NACT a recibir en la cohorte A FEC trisemanal por 3 ciclos seguido de paclitaxel y carboplatino por 6 ciclos y la cohorte B a recibir paclitaxel y carboplatino por 9 ciclos, ambas cohortes recibieron trastuzumab y pertuzumab. Su objetivo primario fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una pCR, (definido como ypT0/is ypN0), fue alcanzado en la cohorte A en 67% (IC 95% IC 60%-73%) y de 68% (IC 95% 61-74%) en la cohorte B, considerándose como opción en pacientes no candidatas a antraciclina<sup>81</sup>.

## **Trastuzumab y Pertuzumab como Tratamiento de Primera Línea Metastásica**

Desde su lanzamiento en 1998 y su aprobación en 2001 para el escenario metastásico, el trastuzumab, ha demostrado consistentemente una mejoría en los desenlaces oncológicos en pacientes con enfermedad avanzada tratados con este fármaco en combinación con quimioterapia. El estudio en cuestión (Fase III multicéntrico aleatorizado) reportó que la adición de trastuzumab a la quimioterapia estándar con antraciclinas y taxanos, en cáncer de mama HER2+ metastásico se asoció con una mayor SLP de la enfermedad (mediana 7.4 vs 4.6 meses;  $P < 0,001$ ), a una mayor tasa de respuesta objetiva (ORR) 50% vs 32%, ( $p < 0.001$ ), respuestas más duraderas (mediana 9.1 vs. 6.1 meses;  $p < 0.001$ ), una tasa de mortalidad menor a 1 año (22 vs 33 %,  $p = 0.008$ ), y a mayor supervivencia global (SG) mediana de supervivencia 25.1 vs. 20.3 meses;  $p = 0.046$ ), y una reducción del 20% en el riesgo de muerte <sup>74</sup>.

El evento adverso más importante reportado en el estudio de aprobación fue la disfunción cardíaca, que ocurrió en el 27% de las pacientes que recibió antraciclina, ciclofosfamida y trastuzumab concomitante; 8% del grupo recibió antraciclina y ciclofosfamida sola; 13% que recibió paclitaxel y trastuzumab concomitante; y 1% que recibió paclitaxel solo. Aunque la cardiotoxicidad fue potencialmente grave y, en algunos casos, potencialmente mortal, los síntomas generalmente mejoraron con el tratamiento médico estándar<sup>74</sup>. Este alto índice de cardiotoxicidad cambió el diseño de los estudios clínicos subsecuentes para evitar el uso concomitante de antraciclinas con Trastuzumab y hacerlo de forma secuencial, disminuyendo significativamente la toxicidad cardíaca con tasas reportadas de 2% en el estudio BCIRG006 (adyuvante) 7.2% en el estudio HERA (adyuvante) y alrededor de 2% cuando se utilizó la combinación de Pertuzumab y Trastuzumab en el estudio CLEOPATRA<sup>58,60,82</sup>.

El estudio CLEOPATRA (estudio Fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado) evaluó la adición de pertuzumab a la quimioterapia estándar con trastuzumab y docetaxel en pacientes con enfermedad metastásica con sobreexpresión de HER2 en primera línea y que se encontraran en adecuadas condiciones físicas y sin enfermedad metastásica en sistema nervioso central. El objetivo primario del estudio fue SLP con la SG, ORR y duración de la respuesta (DOR) como objetivos secundarios. Este estudio incluía aproximadamente el 50% de los pacientes con expresión de receptores hormonales. La mediana de supervivencia global fue de 56.5 meses vs 40.8 meses en el grupo que recibió la combinación de trastuzumab, docetaxel y placebo. La mediana de supervivencia libre de progresión mejoró en 6.3 meses en el grupo de pertuzumab. Pertuzumab extendió la mediana de la duración de la respuesta en 7.7 meses. La mayoría de los eventos adversos ocurrieron durante la administración de docetaxel en los dos grupos, manteniendo la seguridad cardíaca a largo plazo. El tratamiento con pertuzumab es generalmente bien tolerado, pero aumenta el riesgo de diarrea y mucositis, sin aumentar el riesgo de cardiomiopatía. El reporte final del estudio mostró una supervivencia a 8 años de 37% en el grupo de pertuzumab comparado con 23% en el grupo placebo <sup>83,84</sup>.

### **Sensibilidad diferencial de la quimioterapia dependiendo de la expresión de receptores hormonales**

Alrededor de la mitad de las neoplasias mamarias HER2+ expresan receptores hormonales (RH). La coexistencia de los RE y RP y la amplificación de HER2 es el sello distintivo del subgrupo llamado Triple Positivo (TP) siendo la sobreexpresión de HER2 el conductor de

la biología del cáncer mamario. A pesar de que el beneficio del tratamiento anti-HER2 se ha observado independientemente del estatus del RH, existen un cruce entre las vías de señalización que impactan en la historia natural de la enfermedad y la magnitud del beneficio al tratamiento<sup>85</sup>.

Por lo antes expuesto, la quimioterapia y la combinación de agentes anti-HER2 se considera la opción preferida en primera línea para la mayoría de los pacientes con enfermedad HER2+, independientemente del estado de los receptores hormonales<sup>53,86,87</sup>. Como agentes únicos, tanto trastuzumab como lapatinib son modestamente activos por lo que el efecto sinérgico de la quimioterapia y trastuzumab, resulta en ganancias impresionantes en las tasas de respuesta (RR), SLP y SG<sup>88,89,90</sup>.

Sin embargo, la heterogeneidad biológica de los tumores HER2+ según el estado de los receptores hormonales tiene implicaciones en el potencial terapéutico. Existe una correlación ya reconocida entre los niveles de receptores hormonales y la quimio sensibilidad reducida en tumores HER2 negativos. Algunos análisis publicados con pacientes con enfermedad avanzada HER2+ tratados con quimioterapia y trastuzumab mostraron que la expresión de ER en más del 30% de las células tumorales se asociaron con una RR significativamente menor al tratamiento, en comparación con la RR observado en tumores con expresión de ER inferior o ausente<sup>91</sup>.

Los datos de los ensayos clínicos de neoadyuvancia respaldan aún más la hipótesis de que en tumores HER2+ el estado de los RE influye en la respuesta a la terapia basada en anti-HER2. Los resultados algunos ensayos reportan la tasa de pCR, de acuerdo con el estado del receptor hormonal.

Los estudios en cuestión Neo-ALLTO, NeoSphere, GeparQuinto, TRAIN-2 reportan el diferencial de respuesta entre aquellos pacientes con expresión de receptores hormonales contra aquellos que no lo hacen.

A

Estudio	No Pacientes	Régimen	Agente Anti-HER	pCR General %	pCR de acuerdo con HR (%)	
					HR (+)	HR(-)
GeparQuinto <sup>76</sup> (ypT0 ypN0)	620	EC-Docetaxel	Trastuzumab	30.3	25.8	38.7
			Lapatinib	22.7	16.2	28.3
Neo-ALLTO <sup>92</sup> (ypT0/is ypN0)	455	Paclitaxel	Trastuzumab	29.5	22.7	37.5
			Lapatinib	24.7	16.1	33.7
			Trastuzumab+Lapatinib	51.3	41.6	61.3
NeoSphere <sup>77</sup> (ypT0/is ypN0)	417	Docetaxel	Trastuzumab	29.0	20	36.8
			Pertuzumab	24.0	17.4	30
		Ninguno	Pertuzumab+Trastuzumab	45.8	26	63.2
			Pertuzumab+Trastuzumab	16.8	5.9	29.1
TRYPHAENA <sup>79</sup> (ypT0/is ypN0)	225	FEC*-T FEC-T TC *concomitante	Pertuzumab+Trastuzumab	50.7	46.1	79.4
			Pertuzumab+Trastuzumab	45.3	48.5	65
			Pertuzumab+Trastuzumab	51.9	50	83
TRAIN-2 <sup>81</sup> (ypT0 ypN0)	438	FEC-PC PC	Pertuzumab+Trastuzumab	67	51	89
			Pertuzumab+Trastuzumab	68	55	84

Importantemente estos estudios mostraron consistentemente que las tasas de pCR fueron menores en los pacientes con RE positivo comparado con RE negativo. Estos ensayos

clínicos proveen una plataforma única para correlacionar los determinantes moleculares de respuesta y resistencia con la respuesta clínica del tumor primario al tratamiento médico.

## **HER2 y la enfermedad metastásica en Sistema nervioso central**

El manejo de pacientes con cáncer de mama HER2 metastásico es complejo, por lo tanto, es necesario el involucro de un equipo multidisciplinario (medico, quirúrgico, cuidados paliativos) desde el primer momento del diagnóstico<sup>53</sup>.

Aproximadamente 30-40% de las pacientes con Cáncer de mama HER2 tendrá metástasis cerebrales en algún punto de su enfermedad. La incidencia de estas ha ido incrementándose como resultado de la prolongación de la supervivencia y del uso de tratamientos dirigidos<sup>91</sup> sin embargo cuando se desarrolla enfermedad en SNC, los tratamientos son poco efectivos y el pronóstico se vuelve sombrío<sup>94</sup>.

Desafortunadamente los datos sobre la eficacia de las terapias sistémicas en pacientes con cáncer de mama HER2 con metástasis cerebrales son limitados porque estos pacientes generalmente se han excluido de los ensayos clínicos, por lo que la información Los datos disponibles se ha basado principalmente en series de casos y estudios retrospectivos lo que limita su significancia<sup>95</sup>.

El tratamiento actual de las metástasis cerebrales es limitado y, hasta ahora, inespecífico, incluye cirugía, Radioterapia a holocráneo (WBRT) y radiocirugía estereotáctica (SBRT). El tipo de tratamiento depende de la extensión a SNC y las características específicas del paciente. La indicación en lesiones múltiples >4-5 es la aplicación de WBRT y cuando el número de lesiones es menor a <3 cm la terapia más utilizada es la SBRT<sup>96</sup>.

Actualmente se encuentran en desarrollo y en fase de ensayos clínicos nuevos fármacos que buscan cubrir esta deficiencia, entre los cuales se encuentra Tucatinib y Trastuzumab-Deruxtecan

### **Tucatinib**

Tucatinib es un inhibidor altamente selectivo del dominio tirosina cinasa de HER2, con mínima inhibición del receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR). En estudios Fase 1b con dosis de escalación, tucatinib en combinación con trastuzumab y capecitabina mostraron actividad en pacientes con HER2+ y metástasis cerebrales.

Recientemente fue publicado el estudio HER2CLIMB estudio fase III aleatorizado doble ciego, multicéntrico, que incluyó a 612 pacientes aleatorizados en dos grupos 2:1 a recibir la combinación de tucatinib (300 mg VO dos veces al día) mas trastuzumab (dosis de carga 8 mg/kg y mantenimiento de 6 mg/kg) mas capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> VO dos veces al día por 14 días) en un ciclo de 21 días o capecitabina más trastuzumab (dosis previamente indicadas). Los objetivos primarios del estudio fueron SLP en los primeros 480 pacientes aleatorizados. Objetivos secundarios fueron SLP en pacientes con metástasis cerebrales, SG, Tasa de respuesta objetiva (TRO) y seguridad.

Los resultados mostraron un SLP a 1 año de 33.1% en el grupo de combinación de tucatinib contra 12.3% en el grupo placebo, con un HR de 0.54, IC 95% de 0.42 a 0.71 estadísticamente significativo (p<0.0001). La mediana de SLP en meses fue de 7.8 contra 5.6 meses respectivamente. La SG a 2 años fue de 44.9% en el grupo de tucatinib y de

26.6% en el grupo control, con un HR de 0.66 IC 95% 0.50 a 0.88 (p=0.0005). La mediana de SG en meses fue de 21.9 contra 17.4 meses.

Entre los pacientes con metástasis cerebrales la SLP a 1 año fue de 24.9% contra 0% en grupo control, con un HR 0.48, IC 0.34 a 0.69 (p<0.001), con una mediana en meses de 7.6 vs 5.4 meses. Entre los eventos adversos G $\geq$  3 comunes en el grupo de tucatinib, incluyó elevación de transaminasas (5%) diarrea, (13%), eritrodisestesia palmo-plantar (13%), náusea, (4%) fatiga y vómito. Demostrando un beneficio en pacientes altamente tratadas con metástasis cerebrales<sup>97</sup>.

### Trastuzumab-Deruxtecan (DS-8201)

Trastuzumab-Deruxtecan es un anticuerpo conjugado compuesto de un anticuerpo monoclonal humanizado que dirigido contra HER2 con la misma secuencia de trastuzumab con un enlace tetrapéptido escindible y un inhibidor de topoisomerasa I como tratamiento citotóxico.

A diferencia del trastuzumab, el trastuzumab-deruxtecan tiene una carga que cruza fácilmente la membrana celular, lo que potencialmente permite un potente efecto citotóxico en las células tumorales vecinas sin importar la expresión del objetivo. La carga citotóxica tiene una vida media corta que está diseñado para disminuir el tratamiento sistémico.

En los ensayos fase 1, se observaron tasas de respuesta de hasta 59.5% IC 95% 49.7 a 68.7%. Con una duración de la respuesta de 20.7 meses. Interesantemente en 43 pacientes con expresión baja de HER2 1+ o 2+ (negativo e indeterminado) y sin amplificación por FISH se encontró respuesta en 44% de ellos. Lo que abre una ventana en pacientes con expresión variable de HER2.

El estudio DESTINY-Breast01, ensayo de fase II abierto multicéntrico de un solo grupo, consistió en 2 partes, la primera de farmacocinética y la segunda parte de evaluación de eficacia y seguridad. En la segunda parte se evaluó en 184 pacientes multitratadas (media de tratamientos 6), con un buen estado funcional y con un 15% de pacientes con expresión reducida de HER2 1+. 2+ a recibir trastuzumab deruxtecan 5.4 mg/kg cada 21 días. En la población ITT se observó una respuesta a la terapia en el 60.9% de las pacientes IC 53.4 a 68.0. La media de seguimiento fue de 11.1 meses (rango de 0.7 a 19.9). La mediana de duración de la respuesta (DOR) fue de 14.8 meses IC 95% de 13.8 a 16.9. y la mediana de SLP fue de 16.4 meses con un IC 95% de 12.7 a no alcanzado.

Los eventos más frecuentes G3 fueron neutropenia 20.7% anemia 8.7% náusea 7.6%. Un efecto reportado de interés fue la enfermedad intersticial pulmonar en el 13.6% de los pacientes. Este estudio de fase 2 mostró actividad antitumoral durable en pacientes pretratadas y está a la espera de confirmación en un estudio de Fase III para confirmación de estos resultados<sup>98</sup>.

### Conclusión

El cáncer de mama es actualmente la causa número uno de muerte asociado a cáncer en la mujer, esta enfermedad es diversa y está compuesta de subtipos biológicos con comportamientos distintos que impactan la supervivencia. Uno de estos subtipos la sobreexpresión de HER2 es una enfermedad heterogénea, fenotípicamente diversa y agresiva, con altas tasas de recurrencia y de diseminación sistémica. Gracias al desarrollo

del trastuzumab, hace casi 20 años, el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama HER2 mejoró notoriamente, y actualmente se cuentan con múltiples opciones tanto para neoadyuvancia como para enfermedad avanzada. En poco menos de una década el número y la calidad de los tratamientos dirigidos contra HER2 han cambiado significativamente el pronóstico de estas pacientes. A pesar de este progreso muchas pacientes morirán por esta enfermedad, por lo que es necesario continuar con la identificación e investigación de nuevos compuestos y terapias adecuadas, así como mejor identificación de factores de riesgo para lograr los mejores desenlaces.

## **METODOLOGÍA**

### **Justificación:**

Resulta indispensable analizar qué factores clínicos y patológicos están asociados con respuesta al tratamiento anti-HER2 en pacientes mexicanas, con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2. Este análisis ayudará a predecir que pacientes se benefician en mayor o menor medida del tratamiento.

### **Diseño del estudio:**

Estudio descriptivo de una cohorte de carácter retrospectivo, unicéntrico. Se consultó el registro de quimioterapia del Centro Médico ABC FARMIS para la obtención de datos de pacientes, así como los registros de del departamento de patología del Centro Médico ABC y el Expediente electrónico TIMSA.

### **Población de estudio**

Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, recurrente o metastásico con sobreexpresión de HER2+ que recibieron doble bloqueo anti-HER2 y tuvieron seguimiento en el centro médico ABC durante el periodo comprendido de 2014-2019

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama
- Determinación por inmunohistoquímica o por FISH de sobreexpresión del receptor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2)
- Pacientes tratadas con doble bloqueo HER2 en etapa localmente avanzada que recibieron tratamiento neoadyuvante.
- Pacientes tratadas con doble bloqueo HER2 en etapa metastásica que recibieron tratamiento para enfermedad metastásica.
- Expediente clínico y/o expediente médico electrónico, reporte de patología completo.

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con expedientes ausentes o incompletos
- Pacientes con determinación por inmunohistoquímica o por FISH negativos o indeterminados para sobreexpresión del receptor HER2
- Pacientes no tratadas con doble bloqueo anti-HER2

### **Pregunta de investigación**

¿La expresión de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama HER2 es un marcador de peor respuesta a tratamiento sistémico anti- HER2?

## Hipótesis

### H0

No existen diferencias en la respuesta a tratamiento anti-HER2 en las pacientes con cáncer de mama que expresan receptores hormonales contra aquellas pacientes que no expresan estos receptores.

### H1

Existen diferencias en la respuesta a tratamiento anti-HER2 en las pacientes con cáncer de mama que expresan receptores hormonales contra aquellas pacientes que no expresan estos receptores.

### Objetivo Primario

Comparar la respuesta al tratamiento anti-HER en una población mexicana de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y metastásico con sobreexpresión de HER2 y receptores hormonales contra aquellos que no expresan estos últimos.

### Objetivos Secundarios

Describir las características clínicas de pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 tratadas con doble bloqueo HER2

Evaluar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en la cohorte de pacientes con enfermedad avanzada.

Correlacionar características patológicas y de laboratorio con los desenlaces oncológicos de la población elegida

Evaluar características clínico-patológicas asociadas a progresión en pacientes sometidas a tratamiento sistémico con doble bloqueo HER2

### Cálculo de Muestra

Para el cálculo de muestra se aplicó el método de diferencia de proporciones esperando una diferencia aproximada teórica de 25% en la respuesta al tratamiento entre ambos grupos de pacientes. Estos resultados están ajustados están estimados con un error alfa estimado del 5% a dos colas y un poder estadístico del 80% cuando se alcanza una muestra de 118 pacientes, 59 por cada grupo

### Análisis Estadístico

Para aquellas variables de distribución normal usaremos medias y desviación estándar, para aquellas de libre distribución medianas y rango intercuartil, Se utilizará la prueba de  $\chi^2$  o la Prueba de Fisher para analizar la correlación de la respuesta y las características clínico-patológicas. En la cohorte de pacientes localmente avanzada se medirá la tasa de respuesta patológica completa pCR por medio de la escala de carga residual tumoral (RCB). En la cohorte de pacientes metastásicas se evaluará la respuesta a tratamiento sistémico por medio de RECIST v1.1. La supervivencia libre de progresión será medida del tiempo del diagnóstico hasta la progresión o muerte asociada a cáncer. La supervivencia

será mostrada con gráficas de Kaplan-Meier. Los datos serán introducidos y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 21.

### **Consideraciones Éticas**

La obtención y procesamiento de datos se llevaron a cabo con base en los principios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial "Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos" (Helsinki, 1964, enmienda 1975-2000) y la actual Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

El protocolo de investigación será evaluado y registrado en el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud. Todos los datos y la información personal recopilada en este estudio fueron sujetos a la confidencialidad médica y sólo serán reunidos para el procesamiento y la evaluación en forma anónima.

Por ser un estudio retrospectivo y de recolección de datos se considera sin riesgo para el paciente.

### **Intervención y evaluación**

Para llevar a cabo el control y la evaluación de cada paciente se utilizará una hoja de recolección de datos, en la cual se recabarán las variables de interés, así como los parámetros de laboratorio.

### **Riesgos**

Investigación sin riesgo. Se utilizarán técnicas y métodos de investigación observacional, retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

## VARIABLES DE ESTUDIO

### VARIABLES CLÍNICAS:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Edad</b>	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha del diagnóstico	Años cumplidos del paciente	Cuantitativa discreta	años
<b>Peso</b>	Unidad de medida de la masa de un paciente.	Peso en kilogramos del paciente	Cuantitativa discreta	kilogramos
<b>Talla</b>	Unidad de medida de la longitud de un paciente	Altura en metros de los pacientes	Cuantitativa continua	metros
<b>IMC</b>	Medida de relación entre el peso corporal y la altura.	Categorización de la relación entre el peso y la talla de los pacientes	Cualitativa ordinal	Normal Sobrepeso Obesidad
<b>Ganglios</b>	Estructura unitaria del sistema linfático	Categorización por el número de ganglios extraídos	Cualitativa Ordinal	N1 N2 N3
<b>Tamaño tumoral</b>	Adjetivo define las dimensiones tumorales	Medición en cm de la dimensión tumoral	Cuantitativa continua	0- α cm
<b>Estadio Clínico</b>	Cantidad o grado de diseminación de cáncer en el cuerpo	Determinación por clínica o estudio de imagen del grado de diseminación de cáncer primario	Cualitativa Ordinal	I II III IV

### VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Patología</b>	Componente primario patológico del tumor primario	Tipo histológico predominante del tumor primario	Cualitativa nominal	Ductal Lobulillar Metaplásico Mixto
<b>Ki67</b>	Determinación de la expresión del índice de proliferación Ki67 por IHC	Porcentaje de expresión del índice de proliferación de Ki 67	Cualitativa dicotómica	Alto (>20%) Bajo (<20%)
<b>Expresión del Receptor de Estrógeno</b>	Determinación de la expresión de RE por IHC	Porcentaje de expresión de receptores de estrógeno	Cuantitativa continua	1-100%
<b>Expresión del Receptor de Progesterona</b>	Determinación de la expresión de RP por IHC	Porcentaje de expresión de receptores de progesterona	Cuantitativa continua	1-100%
<b>Sobre-expresión de HER2</b>	Determinación de la expresión de HER2 por IHC o FISH	Porcentaje de expresión de HER2 o determinación por FISH	Cuantitativa continua	+ (negativo) ++(equivoco) +++ (positivo)

				FISH: positivo
<b>Carga Residual Tumoral RCB</b>	Porción remanente del tumor primario después de tratamiento neoadyuvante	Medición patológica del remanente de tumor primario tamaño y celularidad y afectación ganglionar	Cualitativa ordinal	RCB0: pCR RCBI mínima RCBII moderada RCBIII extensa

## Variables Radiológicas

Método

RECIST 1.1

Medición de diámetro mayor en un plano de medición con un tamaño mínimo de 10 mm por TAC (cortes finos no mayores de 5mm) o 20 mm por Radiografía de tórax

Estado basal de la enfermedad: Suma de los diámetros más grandes (Unidimensional)  
Número de lesiones medidas: Máximo 5 lesiones hasta 2 lesiones por órgano representativos de toda la carga tumoral

Evaluación de la respuesta tumoral

- Respuesta Parcial (PR): Disminución de al menos 30% en la suma de las lesiones blanco.
- Enfermedad Estable: (SD): No se observa suficiente disminución para PR, ni aumento para PD
- Progresión (PD):  $\geq 20\%$  Incremento de las lesiones blanco, incremento de al menos 5 mm o la aparición de una o más lesiones.
- Respuesta completa (CR): desaparición de todas las lesiones diana, cualquier ganglio patológico debe tener una reducción en su eje corto de menos de 10 mm
- Tasa de respuesta Objetiva (ORR): Porcentaje de pacientes con reducción o desaparición del tamaño tumoral después del tratamiento. Es la suma de respuesta parcial y completa.

## RESULTADOS

### Población del Estudio

Durante el periodo de Enero 2014 a Junio 2020 se encontraron un total de 83 casos que cumplieron los criterios de inclusión; de ellos 68 se incluyeron en el análisis de datos. Los casos fueron excluidos si no contaban con la información clínica completa o si no fue encontrado el reporte de patología en su expediente.

Se dividieron en 2 grupos para el análisis del objetivo. La primera cohorte incluyó a 35 pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante (NA) y la segunda cohorte contuvo a 33 pacientes que recibieron tratamiento para enfermedad avanzada (A).

La mediana de edad en la cohorte NA fue de 47 años, (rango de 28-79) e incluye 20 pacientes menores de 50 años lo que representó el 57% del total analizado, entre ellas una paciente menor de 30 años (3%). El 40% de las pacientes entraron en la categoría de sobrepeso y obesidad con un IMC mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> al momento del diagnóstico.

La histología predominante fue el carcinoma ductal infiltrante expresado en el 91% de las pacientes. Los estadios clínicos más frecuentes fueron IIA, IIB y IIIA con un 30% aproximadamente para cada uno de estas categorías. El 28.6% de las pacientes no contaba con enfermedad ganglionar y la mayoría de los tumores (80%) tenía un tamaño mayor a 2 centímetros ( $\geq T2$ ) al momento del diagnóstico.

Se encontraron un total de 12 pacientes (34.3) con sobreexpresión de HER2 y receptores hormonales negativos, ("HER2 puro") y 17 pacientes (65.7%) que expresaban tanto receptores de progesterona, estrógeno y HER2 (Triple Positivo). Cinco pacientes (17.1%) contaron con expresión del RE y no de RP y una paciente (2.85%) tenía expresión de RP y no de RE. La mayoría de las pacientes (77%) contaban con un índice de proliferación alto (Ki67>20).

El resto de las características clínicas se describen a continuación (Tabla 1):

**Tabla 1. Características de la población neoadyuvante.**

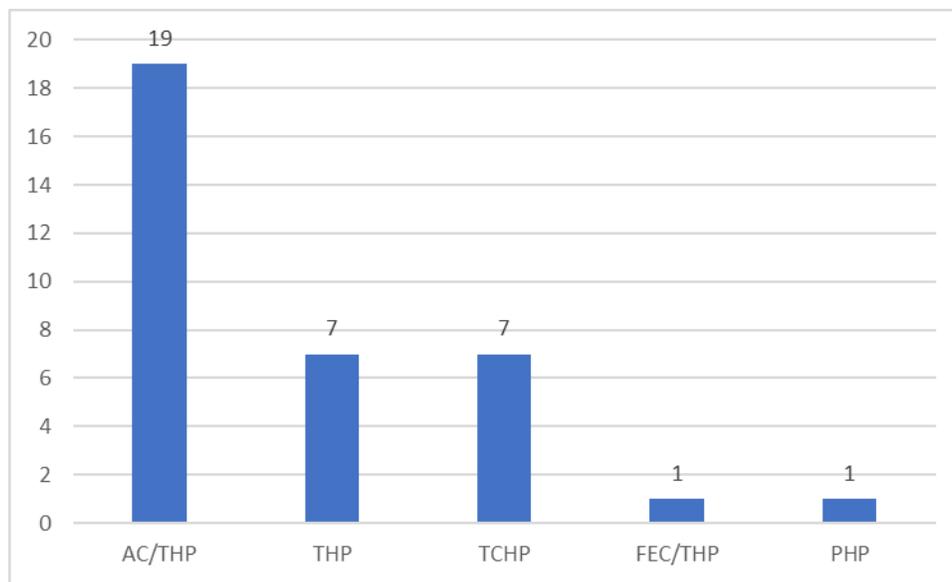
Característica	N=35
<b>Edad</b>	
Mediana	47 años
Rango	28-79
<b>IMC (%)</b>	
Normal	21(60)
Sobrepeso u Obesidad	14 (40)
<b>Patología(%)</b>	
Ductal	32 (91.4)
Lobulillar	3 (8.6)

Otros	0 (0)
<b>T (%)</b>	
T1	7 (20)
T2	18 (51.4)
T3	8 (22.9)
T4	2 (5.7)
<b>N (%)</b>	
N0	10 (28.6)
N1	17 (48.6)
N2	5 (14.3)
N3	3 (8.6)

Característica	N=35
<b>EC (%)</b>	
IIA	12 (34.3)
IIB	11 (31.4)
IIIA	8 (22.9)
IIIB	1 (2.9)
IIIC	3 (8.6)
<b>Receptores Estrógeno (%)</b>	
Positivo	22 (62.9)
Negativo	13 (37.1)
<b>Receptores Progesterona (%)</b>	
Positivo	17 (48.6)
Negativo	18 (51.4)

<b>HER2 (%)</b>	
IHC	31 (88.6)
FISH	4 (11.4)
<b>Característica de HER2 (%)</b>	
Triple Positivo	17 (48.5)
HER2 Puro	12 (34.3)
<b>Ki67(%)</b>	
>20	27 (77.1)
<20	8 (22.9)
<b>Quimioterapia (%)</b>	
Antraciclina+ Taxano	21 (60)
Taxano	14 (40)
Platino	6 (17.1)

El esquema preferido de tratamiento para el grupo neoadyuvante fue el esquema secuencial con Doxorubicina (Adriamicina) más Paclitaxel con Trastuzumab y Pertuzumab (AC/THP) con un total de 19 pacientes (54.2%), seguido por el esquema de Docetaxel con Trastuzumab y Pertuzumab (THP) con 7 pacientes (20%). Siete pacientes (20%) recibieron esquema de combinación con Carboplatino y Docetaxel con Trastuzumab y Pertuzumab. (TCHP). Otros esquemas empleados fueron Fluoracilo con Epirrubicina y Ciclofosfamida seguido de Docetaxel (FEC/THP) y Paclitaxel semanal (PHP) ambos con Trastuzumab y pertuzumab, cada uno de ellos con 1 paciente (2.8%). El 100% de los pacientes incluidos recibió doble bloqueo anti-HER2. Los esquemas empleados se detallan a continuación (Gráfica 1):



Gráfica 1. Esquemas de tratamiento Neoadyuvante

Las variables demográficas y clínico-patológicas fueron comparadas entre los grupos de pacientes con expresión de receptores hormonales contra aquellos que no lo hacían, y no se observó diferencia estadística. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

**Tabla 2. Variables demográficas y clinico-patológicas población neoadyuvante.**

<b>Características de los Grupos</b>			
	<b>RH (+)</b>	<b>RH (-)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>			
<b>Años</b>	46±10.8 (31-67)	51±15.4 (28-79)	.482
<b>IMC (%)</b>			
<b>&gt;25</b>	8 (34.8)	6 (50)	.477
<b>&lt; 25</b>	15 (65.2)	6( 50)	
<b>Patología(%)</b>			
<b>Lobulillar</b>	3 (13)	0(0)	.536
<b>Ductal</b>	20(87)	12(100)	
<b>T(%)</b>			
<b>T1</b>	4(17.4)	3 (25)	.583
<b>T2</b>	14 (60.9)	4 (33.3)	
<b>T3</b>	4(17.4)	4 (33.3)	
<b>T4</b>	1 (4.3)	1 (4.3)	
<b>N (%)</b>			
<b>N0</b>	5(21.7)	5(41.7)	.488
<b>N1</b>	13(56.5)	4(33.3)	
<b>N2</b>	3 (13.0)	2(16.7)	
<b>N3</b>	2(8.7)	1 (8.3)	
<b>EC (%)</b>			
<b>IIA</b>	7(30.4)	5(41.7)	.860
<b>IIB</b>	9(39.1)	2 (18.2)	
<b>IIIA</b>	5(21.7)	3 (37.5)	
<b>IIIB</b>	0(0)	1(8.3)	
<b>IIIC</b>	2(8.7)	1 (8.3)	
<b>Ki67(%)</b>			
<b>&gt;20</b>	18 (78.3)	9 (75)	1.0
<b>&lt;20</b>	5 (21.7)	3 (25)	
<b>Quimioterapia (%)</b>			
<b>Antraciclina+</b>	12(52.2)	9(75)	.293
<b>Taxano</b>	7(30.4)	1(8.3)	
<b>Taxano+</b> <b>Carboplatino</b>	4(17.4)	2(16.7)	

Para la cohorte A, se incluyeron a 33 pacientes para el análisis. La mediana de edad fue de 49 años (rango 31-80), 18 de ellas contaban con 50 años o menos al momento del diagnóstico, lo que representó el 54% del total de la población incluida (Tabla 3).

Alrededor del 40% de las pacientes entraron en la categoría de sobrepeso y obesidad con un IMC mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>. La histología predominante fue el carcinoma ductal infiltrante reportado en el 91% de las pacientes de esta serie.

Diecinueve pacientes fueron clasificadas en el grupo de Triple positivo (57.5%), mientras que 11 pacientes eran de tipo HER2 puro (33.3%). Existió discrepancia en 3 pacientes, ya que dos de ellas expresaron RE y no de progesterona y una paciente expresó RP y no de estrógeno. Veintidós pacientes contaron con expresión de RE y HER2 (66.7%), y 20 expresaron RP y HER2 (60.6%). Por lo que se realizó el análisis por separado de cada uno de éstos receptores con relación a la respuesta.

La sobreexpresión de HER2 fue predominantemente detectada por inmunohistoquímica (69.7%). La mayor parte de las pacientes (77.4%) contaron con un marcador de proliferación alto (Ki67>20). Dos pacientes presentaron una variación del perfil inmunohistoquímico con respecto al estudio patológico previo, con ganancia en la sobreexpresión de HER2, en la biopsia realizada a la progresión metastásica.

La mayor parte de la población del estudio presentó enfermedad visceral al momento diagnóstico de enfermedad avanzada, (81.8%), siendo las metástasis hepáticas las más frecuentes encontrándose en un 74%. Las metástasis pulmonares se encontraron en un 37% de las pacientes. Aproximadamente un 21.2% de las pacientes, presentaron enfermedad en SNC al momento del diagnóstico y a lo largo del curso y seguimiento de la enfermedad, el 42.4% desarrolló metástasis a este nivel.

Existió un ligero predominio de pacientes (54.5%) con diagnóstico en etapa IV “de novo” con respecto a las pacientes con recurrencia de la enfermedad. (

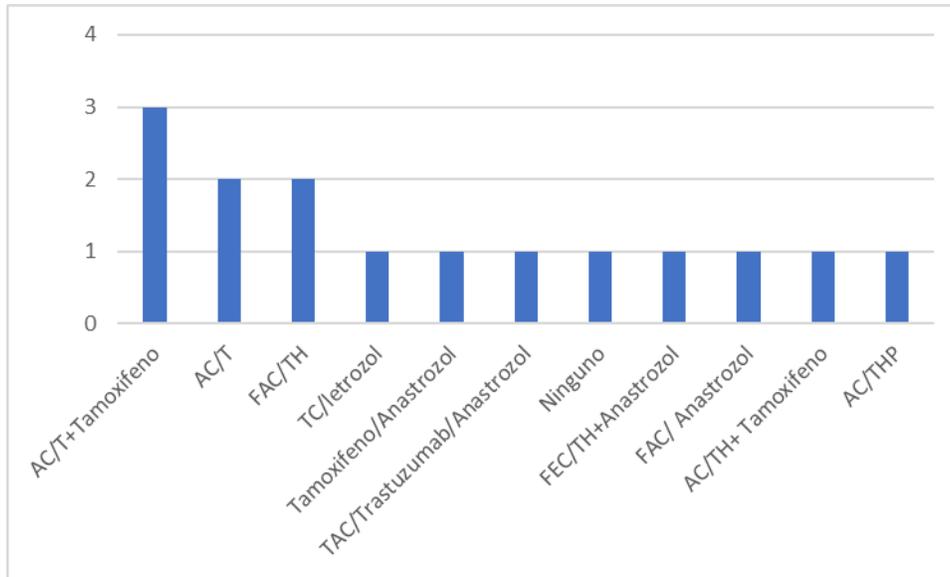
**Tabla 3. Características de la población metastásica.**

<b>Característica</b>	<b>N=33</b>
<b>Edad</b>	
Mediana	49 años
Rango	31-80
<b>IMC (%)</b>	
Normal	19 (57.6)
Sobrepeso u Obesidad	14 (42.4)
<b>Patología (%)</b>	
Ductal	30 (90.9)
Lobulillar	3 (9.1)
Otro	0 (0)

<b>Recurrencia o Metastásico (%)</b>	
Recurrencia	15 (45.5)
Metastásico	18 (54.5)
<b>Receptores Estrógeno (%)</b>	
Positivo	22 (66.7)
Negativo	11 (33.3)
<b>Receptores Progesterona (%)</b>	
Positivo	20 (60.6)
Negativo	13 (39.4)
<b>HER2 (%)</b>	
IHC	23 (69.7)
FISH	10 (30.3)
<b>Característica de HER2 (%)</b>	
Triple Positivo	19 (57.5)
HER2 Puro	11 (33.3)
<b>Ki67(%)</b>	
>20	24 (77.4)
<20	7 (22.6)

<b>Enfermedad SNC*(%)</b>	
Si	7 (21.2)
No	26 (78.8)
<b>Enfermedad Visceral*(%)</b>	
Si	27(81.8)
No	6 (18.2)
<b>Enfermedad Ósea* (%)</b>	
Si	24 (72.7)
No	9 (27.3)
<b>Enfermedad en SNC (%)</b>	
Si	14 (42.4)
No	19 (57.6)
<b>Tratamientos Enfermedad Local/Regional n= 15 (%)</b>	
Antraciclina	12 (80)
+Taxano	10 (66.7)
Hormonal	9 (60)
*al diagnóstico	

Cerca de la mitad de las pacientes (45.4%) recibió un tratamiento oncológico previo para la atención de su enfermedad como tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Los esquemas utilizados se describen a continuación. (Gráfica 2).

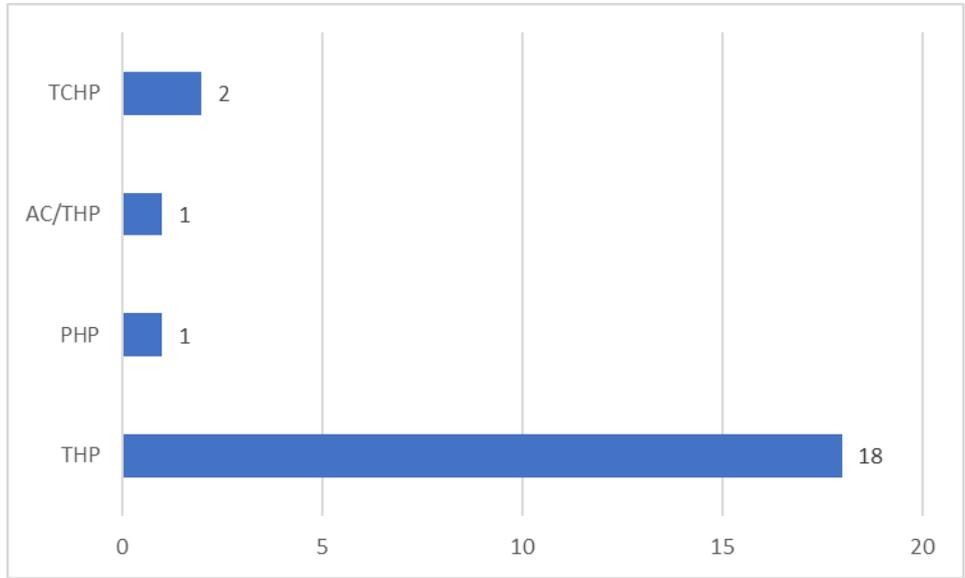


Gráfica 2. Esquemas previos de tratamiento en enfermedad Local/Localmente avanzada

En la gráfica 2 se muestran los diferentes esquemas previos, sin embargo cabe mencionar que una parte de la cohorte recibió previamente bloqueo de HER2, siendo el tratamiento más común el trastuzumab (40%) y una paciente (6.6%) recibió pertuzumab previamente; el esquema de quimioterapia más frecuente fue la combinación de Antraciclina con Taxanos. El 27.2% de las pacientes recibió anteriormente hormonoterapia en adyuvancia.

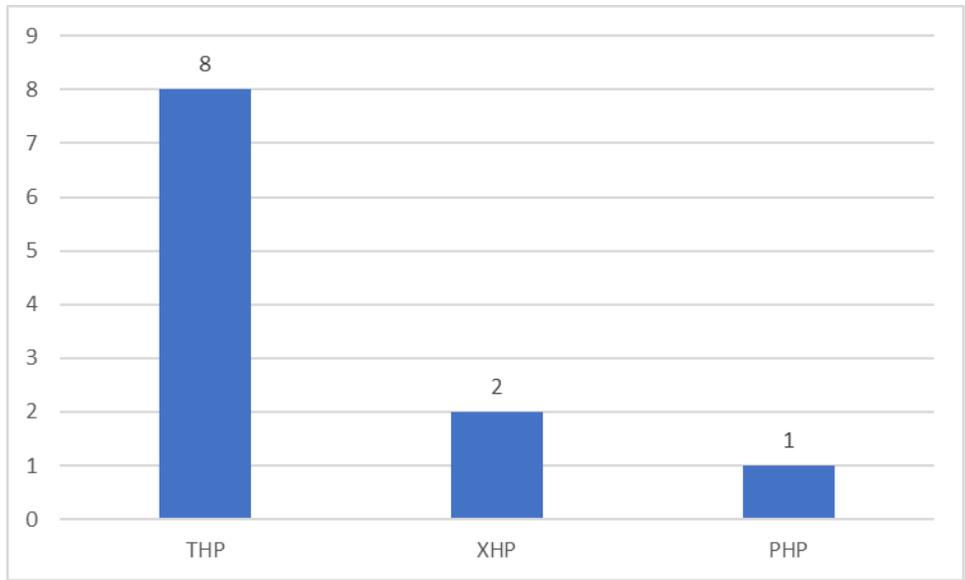
En pacientes con enfermedad avanzada se empleó el doble bloqueo anti-HER2 en primera línea en 22 pacientes (66.7%). Se emplearon en su mayoría esquemas de combinación con Taxanos añadidos al doble bloqueo con Pertuzumab y trastuzumab.

El esquema de Docetaxel con Trastuzumab y Pertuzumab (THP) fue prescrito en 18 pacientes (81.8%). Dos pacientes (9%) recibieron esquema de combinación con Carboplatino y Docetaxel con Trastuzumab y Pertuzumab. (TCHP). Un paciente (5.3%) recibió esquema con Paclitaxel con Trastuzumab y Pertuzumab (PHP). El último paciente recibió esquema con AC/THP. (Gráfica 3)



Gráfica 3. Esquemas de Tratamiento Primera Línea Enfermedad Metastásica

Once pacientes (33.3%) recibieron el tratamiento con doble bloqueo anti-HER2 en segunda línea o posteriores. El esquema mas frecuente fue THP utilizado en 8 pacientes (72.7%) dos pacientes (18.2%) recibieron Capecitabina sumado a Trastuzumab y Pertuzumab (XHP) y la ultima paciente recibio esquema PHP (9.1%)(Gráfica 4).



Gráfica 4. Esquemas de Tratamiento Enfermedad Metastásica Segunda línea o Posteriores

De la misma manera, las variables demográficas y clínico-patológicas (Tabla 4) fueron comparadas entre los grupos de pacientes con expresión de receptores hormonales contra aquellos que no lo tenían, y no se observó diferencia estadística. Los resultados se muestran a continuación:

**Tabla 4. Variables demográficas y clinico-patológicas población metastásica.**

<b>Características de los Grupos</b>			
	<b>RH (+)</b>	<b>RH (-)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>			
<b>Años</b>	53.57±13.2 (31-80)	45±11.7 (34-72)	.068
<b>IMC (%)</b>			
<b>&gt;25</b>	16 (69.6)	3 (30)	.057
<b>&lt; 25</b>	7 (30.4)	7 (70)	
<b>Patología(%)</b>			
<b>Lobuililar</b>	2 (8.7)	1(10)	1.0
<b>Ductal</b>	21 (91.3)	9(90)	
<b>Ki67(%)</b>			
<b>&gt;20</b>	15 (68.2)	9 (100)	0.77
<b>&lt;20</b>	7 (31.8)	0 (0)	
<b>Enfermedad SNC</b>			
<b>Si</b>	3(13)	4 (40)	.161
<b>No</b>	20 (87)	6 (60)	
<b>Enfermedad Visceral</b>			
<b>Si</b>	19(82.6)	8 (80)	1.0
<b>No</b>	4 (17.4)	2 (20)	
<b>Enfermedad Ósea</b>			
<b>Si</b>	18 (78.3)	9 (75)	.400
<b>No</b>	5 (21.7)	3 (25)	
<b>Quimioterapia (%)</b>			
<b>THP</b>	17 (73.9)	9( 90)	.250
<b>TCHP</b>	1(4.3)	1(10)	
<b>XHP</b>	2(8.7)	0 (0)	
<b>PHP</b>	2 (8.7)	0 (0)	
<b>AC/THP</b>	1(4.3)	0 (0)	
<b>Aplicaciones Pertuzumab/Trastuzumab</b>			
<b>Aplicaciones</b>	10±5.8 (3-24)	12±11.9 (6-36)	.630

## Desenlaces

### Pacientes neoadyuvancia

#### Respuesta patológica completa

Se observó una respuesta patológica completa (pCR) o RCB0 en 21 pacientes tratadas con doble bloqueo de HER2 y quimioterapia, lo que corresponde al 60% de la población del estudio (Gráfico 5). No se reportó ninguna progresión de la enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante.

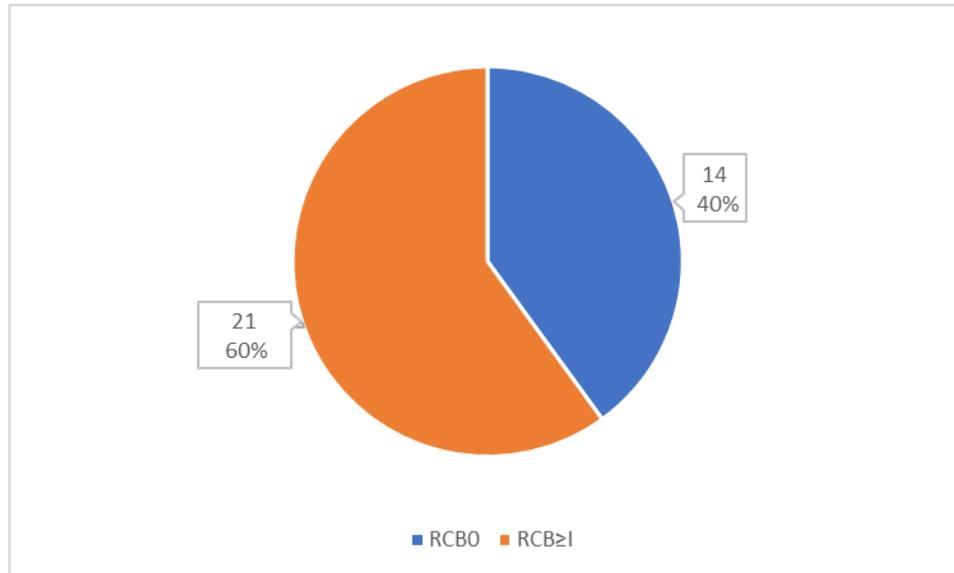


Gráfico 5. Respuesta Patológica Completa

Catorce pacientes no alcanzaron un RCB0 y se clasificaron en las categorías restantes de RCB. (Gráfico 6 y 7).

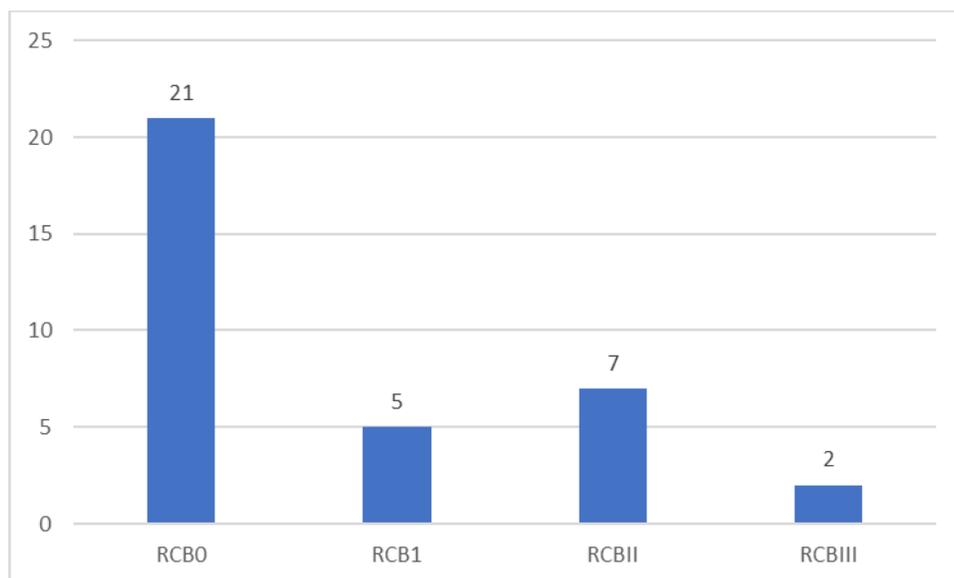


Gráfico 6. Respuesta Patológica Completa de la Población

Se dividió a los pacientes en dos grupos, aquellas que expresaron algún tipo de receptor hormonal ya sea expresión de RE o RP y se comparó contra aquellas pacientes HER2 puro en relación con la pCR.

Se realizó el análisis estadístico mediante la prueba de  $\chi^2$  entre la expresión de receptores hormonales y la pCR, observándose significancia estadística a favor de aquellas pacientes que no expresaron ningún tipo de receptores hormonales (Tabla 5).

**Tabla 5. Respuesta al tratamiento por expresión de receptores hormonales**

RCB0 (%)			
	Si	No	p
RH (+)	11 (47.8)	12(52.2)	<b>.045</b>
RH(-)	10 (83.3)	2 (16.7)	

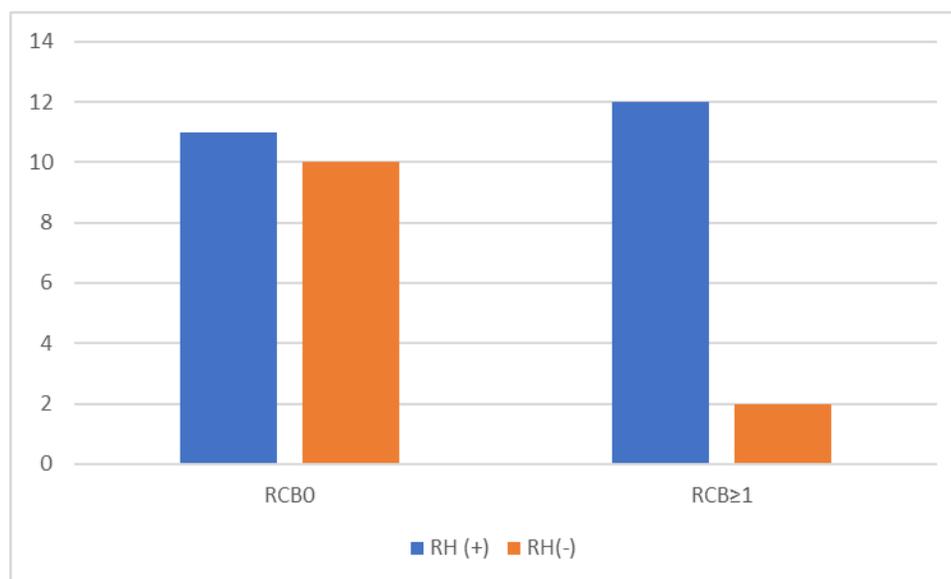


Gráfico 7. Respuesta Patológica Completa con respecto a Receptores Hormonales

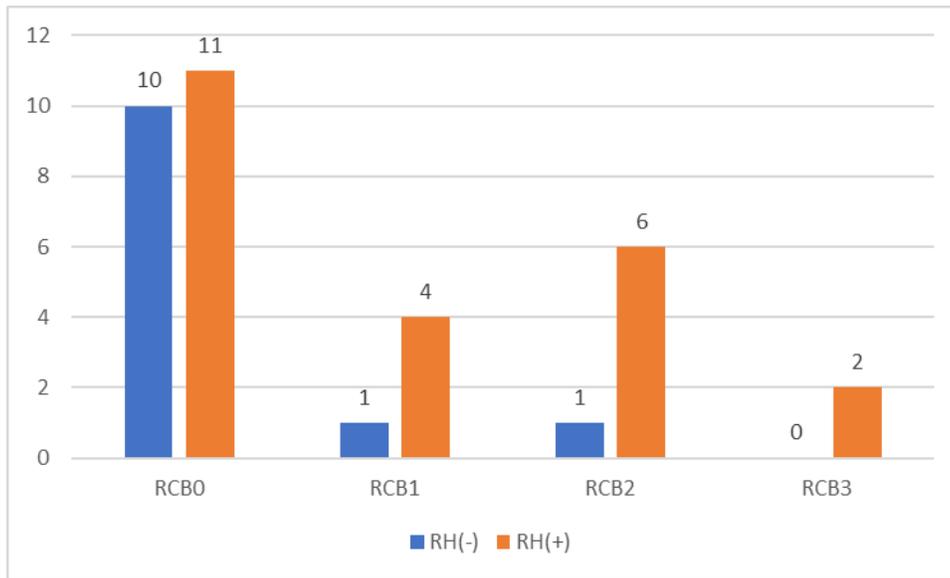


Gráfico 8. Respuesta al tratamiento de la población con respecto a receptor hormonal

Dos pacientes (16.7%) con RH(-) no alcanzaron una pCR medida como RCB0, una de ellas se clasificó como RCB1 y otra paciente como RCB2. Ninguna paciente con RH(-) se clasificó en RCB3. En las pacientes con presencia de RH(+) 12 pacientes (52.2%) no alcanzaron RCB0, clasificándose como RCB1, RCB2 y RCB3 en 4, 6 y 2 pacientes respectivamente.

Al analizar la respuesta al tratamiento con respecto solo a los RE se obtuvieron los siguientes resultados(Gráfica 9).

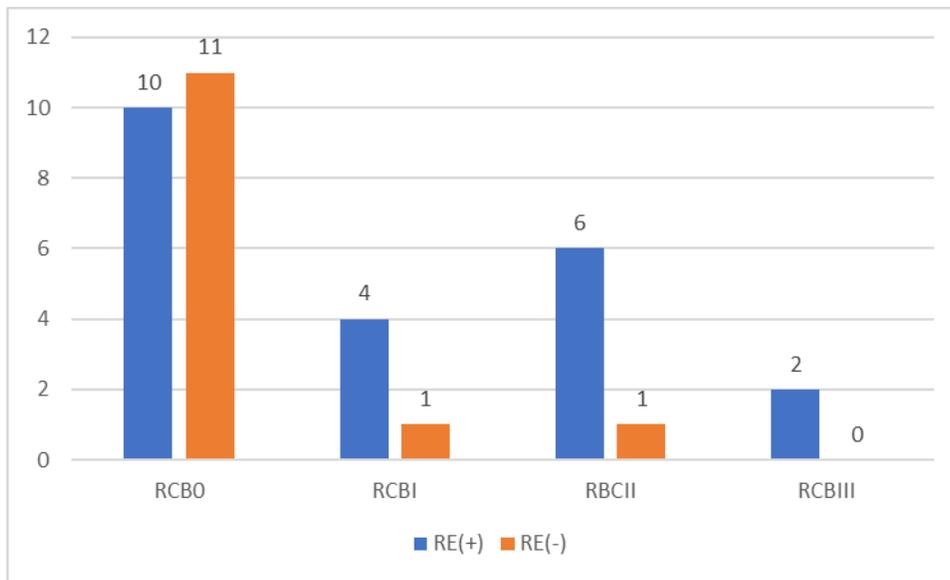
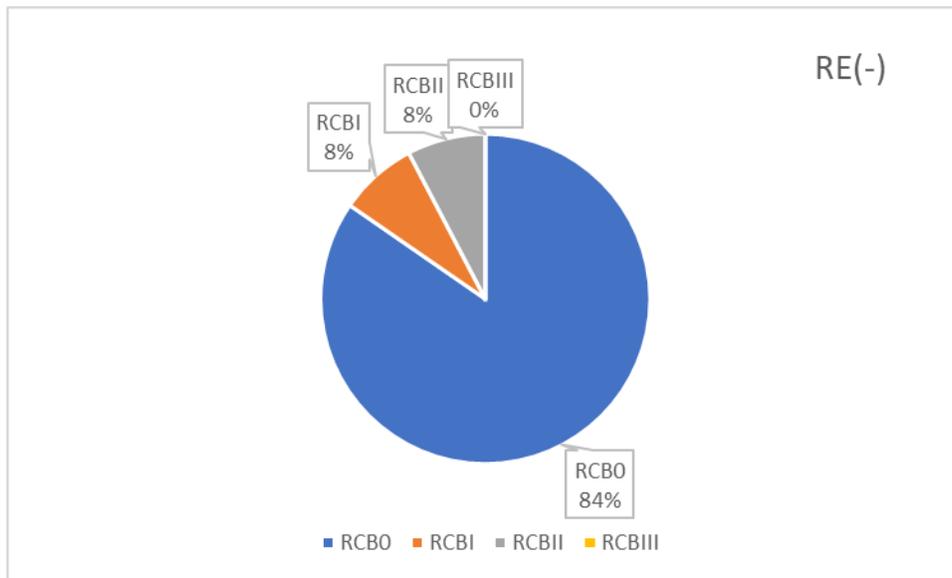


Gráfico 9. Respuesta al tratamiento de la población por Receptor de Estrógeno



Gráficos 10. Tipo de respuesta por Receptores de Estrógeno Negativo

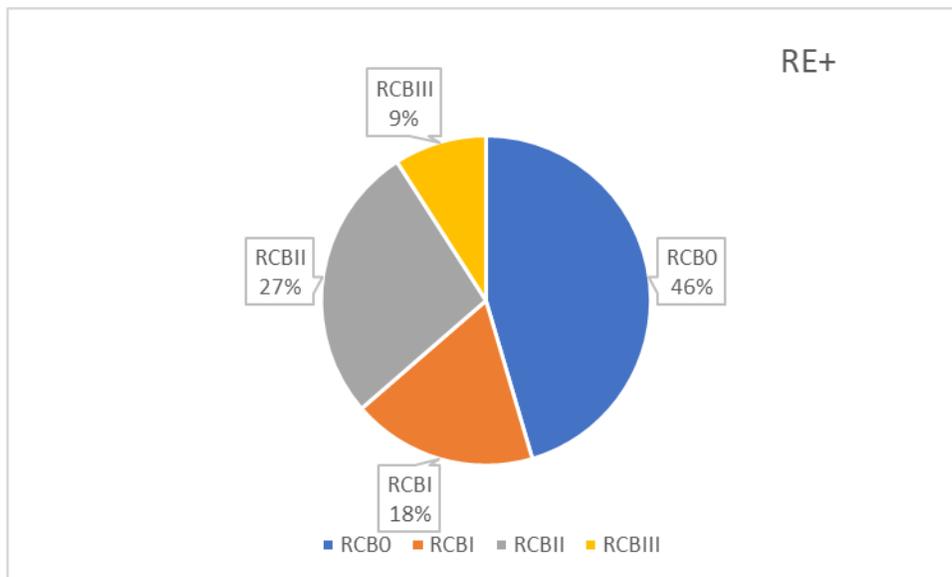


Gráfico 11. Tipo de respuesta por Receptores de Estrógeno Positivo

Al observar ambas poblaciones se observa una pCR expresada como RCB0 en el 83% de las pacientes con ausencia de RE contra un 46% en aquellas que si lo expresaron.

Se realizó el análisis estadístico mediante la prueba de  $\chi^2$  entre la expresión de receptores hormonales y la respuesta patológica completa con una diferencia estadísticamente significativa entre la expresión de RE y la pCR

**Tabla 6. Receptor de Estrógeno**

RCB0 (%)				
Receptor de Estrógeno	Si	No	Total	p
Presente	10 (45.5)	12 (54.5)	22	.034
Ausente	11 (84.6)	2 (15.4)	13	

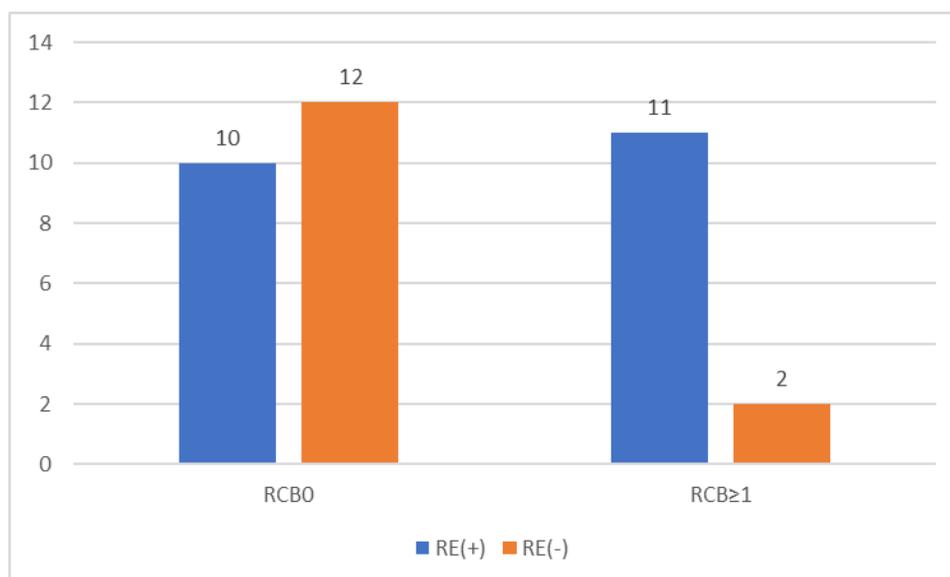


Gráfico 12. Diferencia entre la Respuesta Patológica Completa de la Población por RE

La estimación del riesgo para expresión de receptores de Estrógeno se consideró un factor de riesgo para no alcanzar una pCR con una OR= 6.6 (IC 95% 1.17-37.02)

La expresión de Receptores de Progesterona también fue una determinante estadísticamente significativa.

**Tabla 7. Receptor de Progesterona**

RCB0 (%)				
Receptor Progesterona	Si	No	Total	p
Presente	7 (38.9)	11 (61.1)	18	.015
Ausente	14 (82.4)	2 (17.6)	17	

La estimación del riesgo que la expresión de receptores de progesterona es factor de riesgo para no alcanzar una pCR con una OR= 7.3 (IC 95% 1.53-35.1)

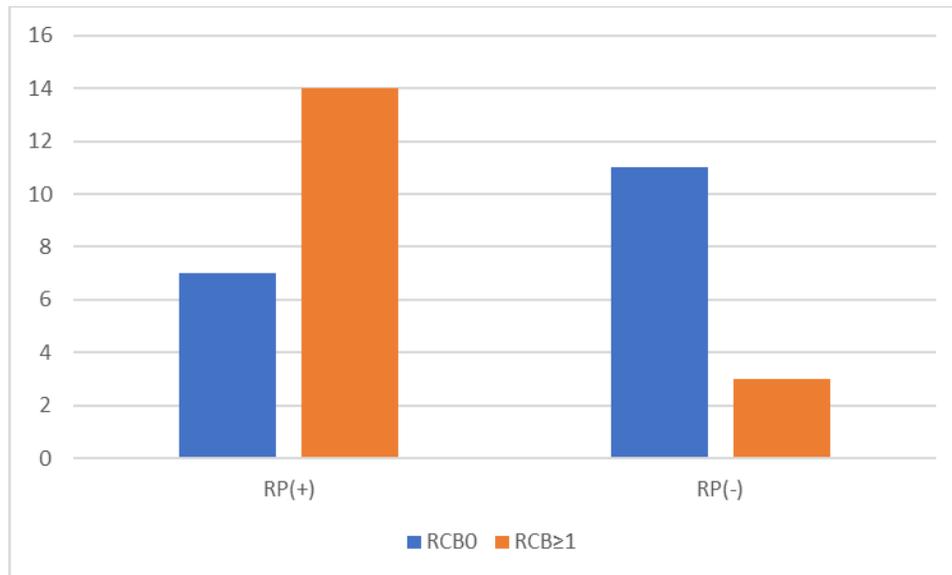


Gráfico 13. Diferencia entre la Respuesta Patológica Completa de la Población por RP

Debido al uso de diferentes esquemas de tratamiento neoadyuvante, se dividió a los pacientes en aquellas que recibieron tratamiento con antraciclinas contra aquellas que recibieron esquemas libres de éstas. El resultado mostró diferencias a favor del uso de antraciclinas, sin embargo, no alcanzó diferencia estadística.

**Tabla 8. Uso de Antraciclinas en la pCR**

RCB0 (%)			
	Si	No	p
<b>Antraciclina</b>	<b>14 (66.7)</b>	7(33.3)	.163
<b>No Antraciclinas</b>	<b>6 (42.9)</b>	8 (57.1)	

No se encontró significancia estadística al analizar el Ki67, el IMC, el tamaño tumoral, la quimioterapia administrada y el estado ganglionar por grupo.

**Tabla 9. Otras variables**

RCB0 (%)			
Ki67	Si	No	p
>20	7 (38.9)	14(82.4)	.221
<20	11 (61.1)	3 (17.6)	
IMC	Si	No	p

< 25 >25	(38.9) 11 (61.1)	14(82.4) 3 (17.6)	.737
<b>T</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>p</b>
T1 T2 T3 T4	5 (23.8) 11 (52.4) 4 (19.0) 1 (4.8)	2 (14.3) 7 (50) 4 (28.6) 1 (7.1)	.379
<b>N</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>p</b>
N0 N1 N2 N3	6 (28.6) 10 (47.6) 3 (14.3) 2 (9.5)	4(28.6) 7 (50) 2 (14.3) 1 (7.1)	.913
<b>QT</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>p</b>
Antraciclina+Taxano Taxano Taxano+Platino	15 (71.4) 2 (9.5) 4 (19.0)	6 (42.9) 6(42.9) 2(14.3)	.219

No hubo diferencias entre la PCR entre las pacientes con ganglios positivos (60%) contra aquellas pacientes con ganglios negativos por clínica (60%) independientemente de la expresión de receptores hormonales. ( $p=1.0$ )

Cuando se utilizó la prueba de regresión logística binaria, para estimar la fuerza de asociación entre distintas variables a intervalos de confianza al 95% se evidenció que la respuesta patológica completa estaba determinada fuertemente por la ausencia en la expresión de receptores hormonales.

**Tabla 10. Análisis de Regresión Logística Binario**

Variable	OR	IC 95%	p
RH negativos	7.49	(1.05-53.05)	0.44
IMC	1.01	(0.18-5.71)	.988
Ki67	4.5	(0.65-30.87)	.125
N+	1.3	(0.20-9.22)	.751

## Pacientes con Enfermedad Metastásica

### Mejor Respuesta a Tratamiento

Se observó respuesta parcial en 17 pacientes, alcanzando un 51.5% del total analizado, progresión de la enfermedad en 7 pacientes, lo equivalente al 21.2%, con en una respuesta objetiva de 69.7% de los casos. Seis pacientes (18.2%) presentaron respuesta completa y 3 pacientes (9%) se mantuvieron con enfermedad estable.

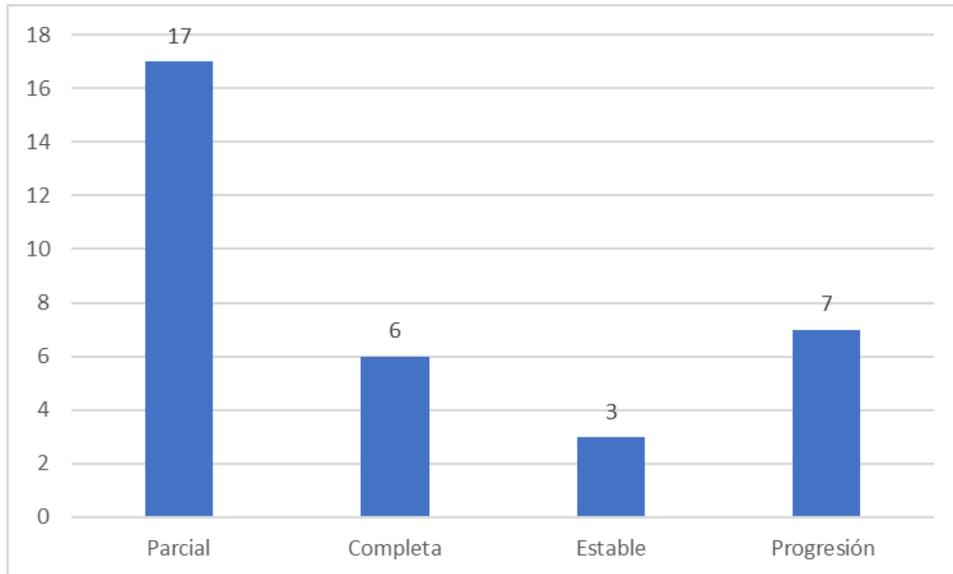


Gráfico 14. Respuesta al tratamiento sistémica en la población con enfermedad avanzada

Se determinó un porcentaje de beneficio clínico o control de la enfermedad en un 79.8% de los casos de esta cohorte.

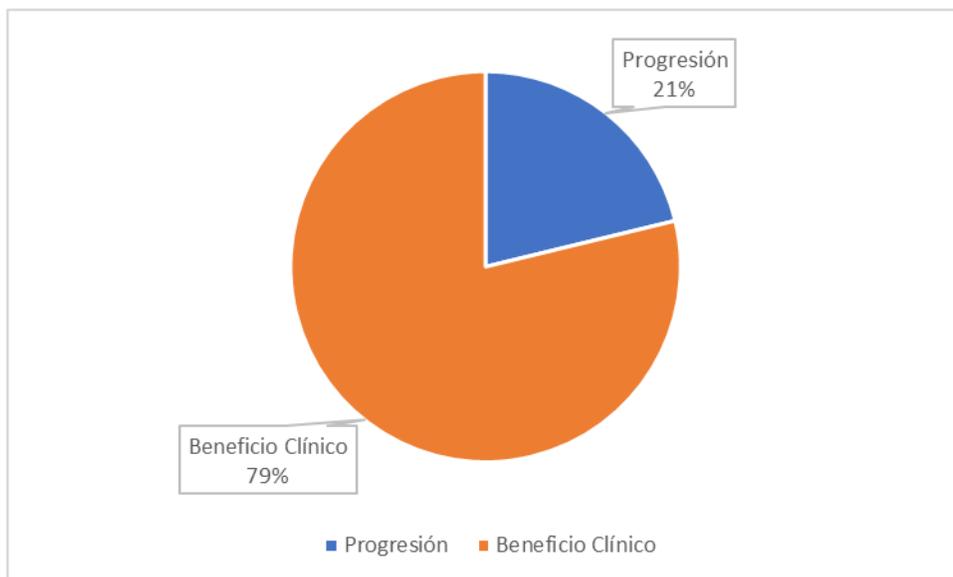


Gráfico 15. Beneficio clínico en la población

Al evaluar la tasa de respuesta objetiva (ORR) con relación a la expresión de RH se encontró una respuesta similar entre ambos grupos.

**Tabla 11. Tasa de Respuesta Objetiva de la Población por receptores hormonales**

	RH (+)	RH (-)	p
ORR	69.6%	70%	.657

Entre la población con RH(-) se encontró una respuesta completa en 3 pacientes (30%), una respuesta parcial en 4 pacientes (40%), enfermedad estable en 1 paciente (10%), 2 pacientes (20%) presentaron progresión al tratamiento.

En pacientes con RH(+) se observó respuesta completa en 3 pacientes (13.0%), respuesta parcial en 13 pacientes (56.5%), enfermedad estable en 2 paciente (8.7%) y progresión en 5 (21.7%) de ellas.

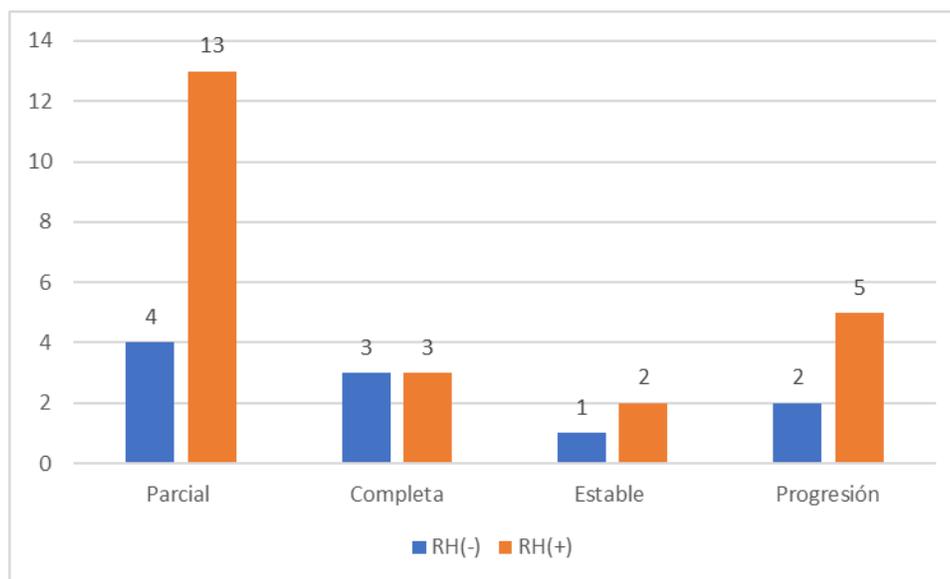


Gráfico 15. Tipo de respuesta en la población por receptores hormonal

Se realizó el análisis entre la expresión de receptores hormonales y la respuesta al tratamiento sistémico sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 11. Receptor de Estrógeno**

<b>Respuesta Objetiva (%)</b>			
	<b>RE+</b>	<b>RE-</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	<b>15 (68.2)</b>	<b>8 (72.7)</b>	.546
<b>No</b>	7 (31.8)	3 (27.3)	

<b>Beneficio Clínico (%)</b>			
	<b>RE+</b>	<b>RE-</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	<b>17 (77.3)</b>	<b>9(81.8)</b>	.571
<b>No</b>	5 (22.7)	2 (18.2)	

<b>Respuesta (%)</b>			
	<b>RE+</b>	<b>RE-</b>	<b>p</b>
<b>Parcial</b>	12 (54.5)	5(45.5)	.825
<b>Completa</b>	3(13.6)	3(27.3)	
<b>Estable</b>	2 (9.1)	1 (9.1)	
<b>Progresión</b>	5 (22.7)	2 (18.2)	

**Tabla 12. Receptor de Progesterona**

<b>Respuesta Objetiva (%)</b>			
	<b>RP+</b>	<b>RP-</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	<b>15 (75)</b>	<b>8 (61.5)</b>	.329
<b>No</b>	5 (25)	5 (38.5)	

<b>Beneficio Clínico (%)</b>			
	<b>RP+</b>	<b>RP-</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	<b>16 (80)</b>	<b>10 (76.9)</b>	.581
<b>No</b>	4(20)	3 (23.1)	

<b>Respuesta (%)</b>			
	<b>RP+</b>	<b>RP-</b>	<b>p</b>
<b>Parcial</b>	12 (60)	5 (38.5)	.383
<b>Completa</b>	3(15)	3 (23.1)	
<b>Estable</b>	1 (5)	2 (15.4)	
<b>Progresión</b>	4 (20)	3 (23.1)	

**Tabla 13. Otras variables**

<b>Respuesta Objetiva (%)</b>			
<b>Ki67</b>	<b>&gt;20</b>	<b>&lt;20</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	18 (75)	4 (57.1)	.384
<b>No</b>	6(25)	3 (42.9)	
<b>IMC</b>	<b>&lt; 25</b>	<b>&gt;25</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	14 (73.7)	9 (64.3)	.419
<b>No</b>	5 (26.3)	5 (35.7)	
<b>Enfermedad Visceral</b>	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	20 (74.1)	3 (50)	.245
<b>No</b>	7 (25.9)	3 (50)	
<b>Enfermedad Ósea</b>	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	16 (66.7)	7 (77.8)	.434
<b>No</b>	8 (33.3)	2 (22.2)	
<b>Enfermedad SNC</b>	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	3(42.9)	20(76.9)	.103
<b>No</b>	4(57.1)	6(23.1)	

<b>Beneficio Clínico (%)</b>			
<b>Ki67</b>	<b>&gt;20</b>	<b>&lt;20</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	18 (75)	4 (57.1)	.319
<b>No</b>	6(25)	3 (42.9)	
<b>IMC</b>	<b>&lt; 25</b>	<b>&gt;25</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	14 (73.7)	9 (64.3)	.419
<b>No</b>	5 (26.3)	5 (35.7)	
<b>Enfermedad Visceral</b>	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	20 (74.1)	3 (50)	.245
<b>No</b>	7 (25.9)	3 (50)	
<b>Enfermedad Ósea</b>	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	16 (66.7)	7 (77.8)	.434
<b>No</b>	8 (33.3)	2 (22.2)	
<b>Enfermedad SNC</b>	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	3(42.9)	20(76.9)	.103
<b>No</b>	4(57.1)	6(23.1)	

Debido al alto número de pacientes que recibieron el esquema de tratamiento con doble bloqueo de HER2 en segunda línea o posterior se realizó una comparativa entre la respuesta objetiva y el uso de este esquema en primera contra líneas posteriores.

**Tabla 14. Respuesta Objetiva con relación a Temporalidad**

<b>Respuesta Objetiva (%)</b>			
	<b>1era Línea</b>	<b>≥2da Línea</b>	<b>p</b>
<b>Si</b>	<b>17(77.3)</b>	<b>6 (54.5)</b>	.181
<b>No</b>	5 (22.7)	5 (45.5)	

Numéricamente se aprecia una ventaja de 23% en el porcentaje de ORR cuando se utiliza el doble bloqueo de HER2 en primera línea con respecto a su uso en segunda línea o posteriores, sin alcanzar una diferencia significativa.

#### **Supervivencia de la Cohorte Avanzada**

La mediana de SG de la cohorte A fue de 47.2 meses (IC 95% 29.1-65.2), al realizar el análisis con respecto al estado de RH se encontró que en pacientes con RH (+) la SG fue de 52.3 meses (IC 95% 46.35-58.24) contra 30.8 meses (IC 95% 23.9-37.6), en pacientes con RH(-) con una diferencia de 22 meses, la cual fue estadísticamente significativa (p=.012).

La mediana de SLP fue de 13.7 meses (IC 95% 10.8-16.59) de la población general. En pacientes con RH(+) la mediana fue de 13.3 meses (IC 95% 8.33-18.26) comparado con 14.2 meses en la población con RH(-) (IC 95% 3.195-25.20) sin encontrar significancia estadística (p=.806).

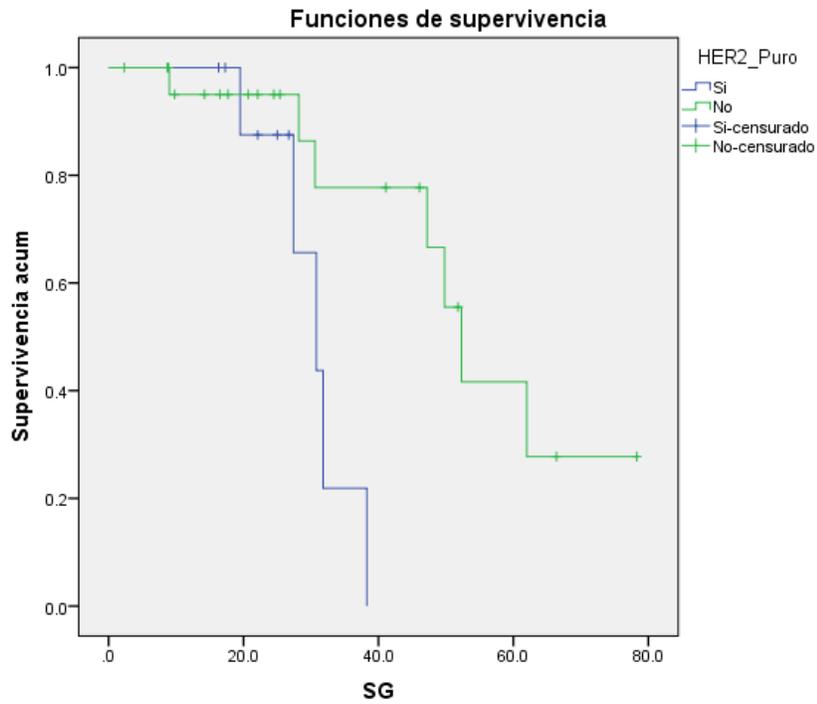


Gráfico 14. Supervivencia Global de las pacientes con respecto Receptores Hormonales

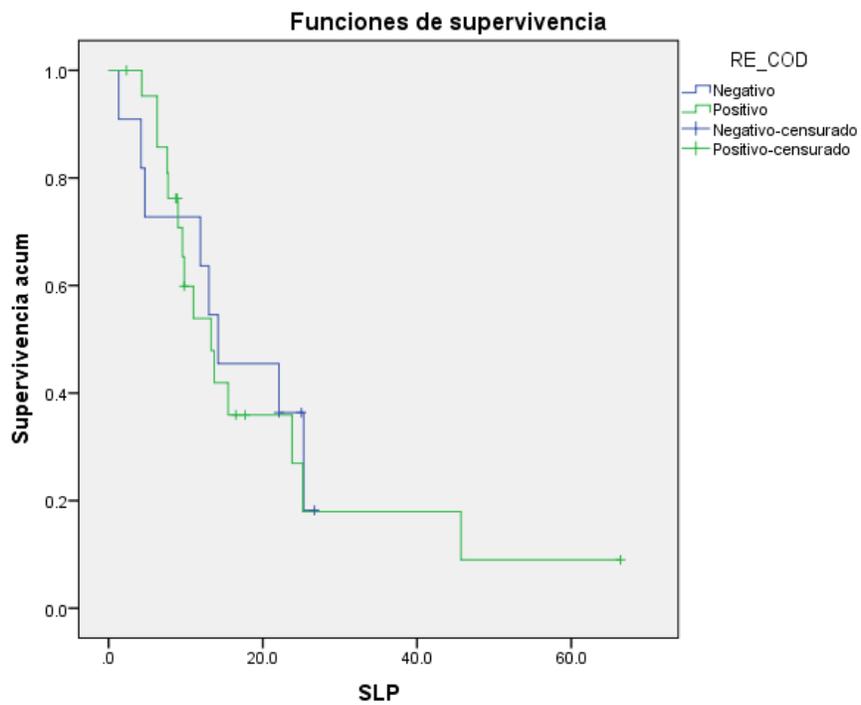


Gráfico 13. Supervivencia Libre de Progresión de las pacientes metastásicas

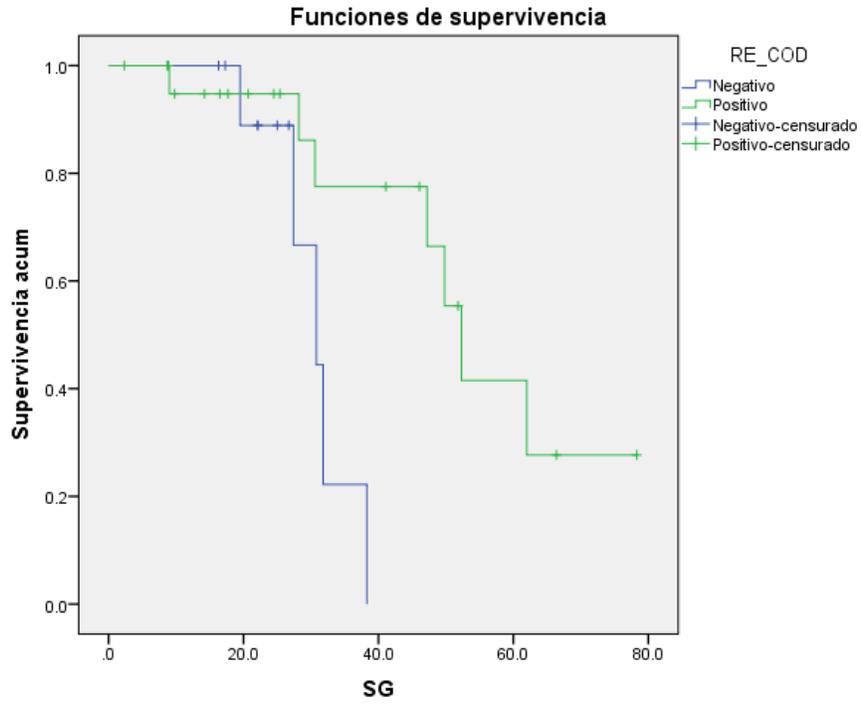


Gráfico 14. Supervivencia Global de las pacientes metastásica

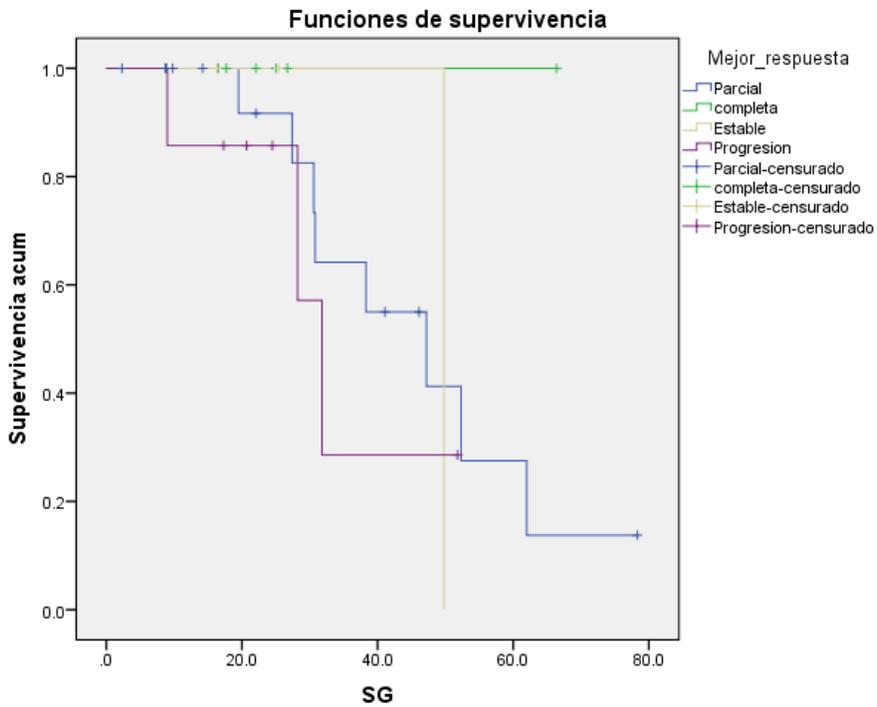


Gráfico 15. Supervivencia Global por Respuesta al Tratamiento

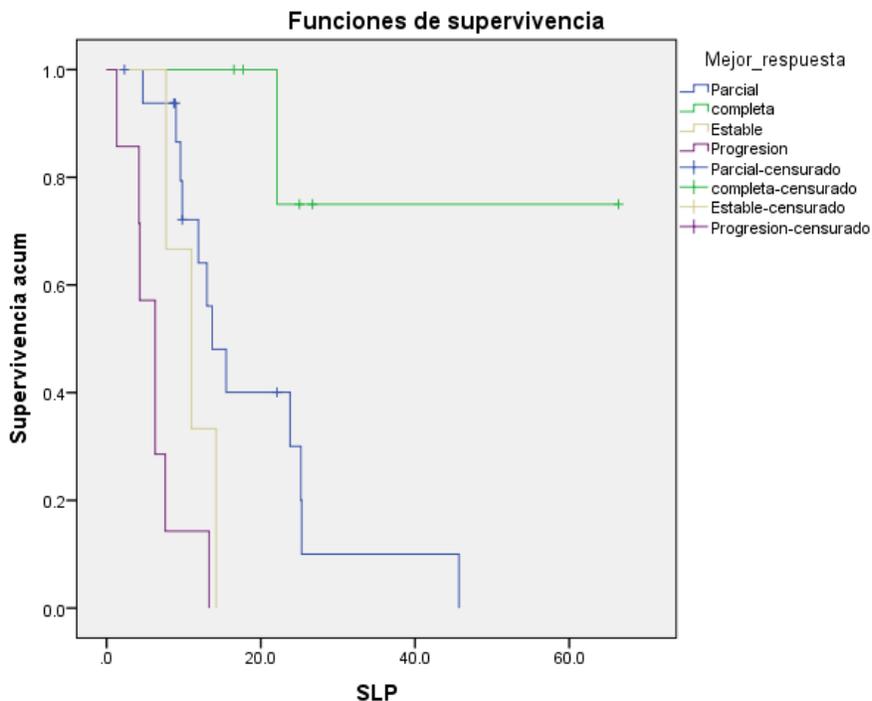


Gráfico 16. Supervivencia Libre de Progresión por Respuesta al Tratamiento

La mediana de SG no fue alcanzada en las pacientes con respuesta completa (IC 95% 29.1-NA). En aquellas con respuesta parcial fue de 30.6 meses (IC 95% 20.9-42.53) comparado contra los pacientes con enfermedad estable con 25.4 meses (IC 12.53-73.5) y progresión de la enfermedad con 24.5 meses (IC 95% 13.66-38.70) sin encontrar una diferencia en los grupos estadísticamente significativa. ( $p=0.421$ )

La mediana de SLP en pacientes con respuesta completa no fue alcanzada durante el seguimiento (IC 95% 9.42-NA) comparado con 11.9 meses (IC 95% 9.84-20.62) en el grupo con respuesta parcial, 11 meses (IC 95% 2.89-19.04) en el grupo de enfermedad estable y 6.3 meses (IC 95% 2.72-9.64) en pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad. Una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ )

Al realizar el análisis de respuesta al tratamiento independiente de la expresión de receptores en pacientes con presencia de metástasis en SNC no se observó una diferencia significativa. ( $p=0.145$ )

En aquellas pacientes con enfermedad en SNC al momento del diagnóstico la mediana de SG fue 31.8 meses (IC 95% 30.0-33.5) comparado con 52.3 meses (IC 95% 46.75-75.06) en aquellas pacientes sin datos de enfermedad a este nivel siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.031$ ). La mediana de SLP en pacientes con enfermedad en SNC fue de 9 meses (IC 95% 2.07-15.929) contra 22.1 meses (IC 95% 9.49-34.7) con una significancia estadística. ( $p=0.001$ ).

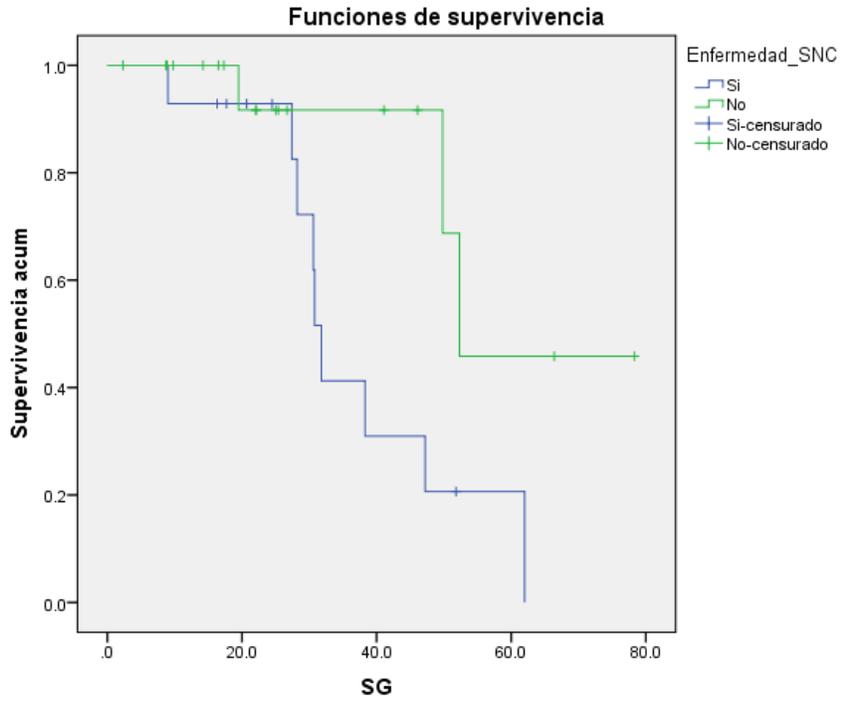


Gráfico 17. Supervivencia Global Por Enfermedad en SNC

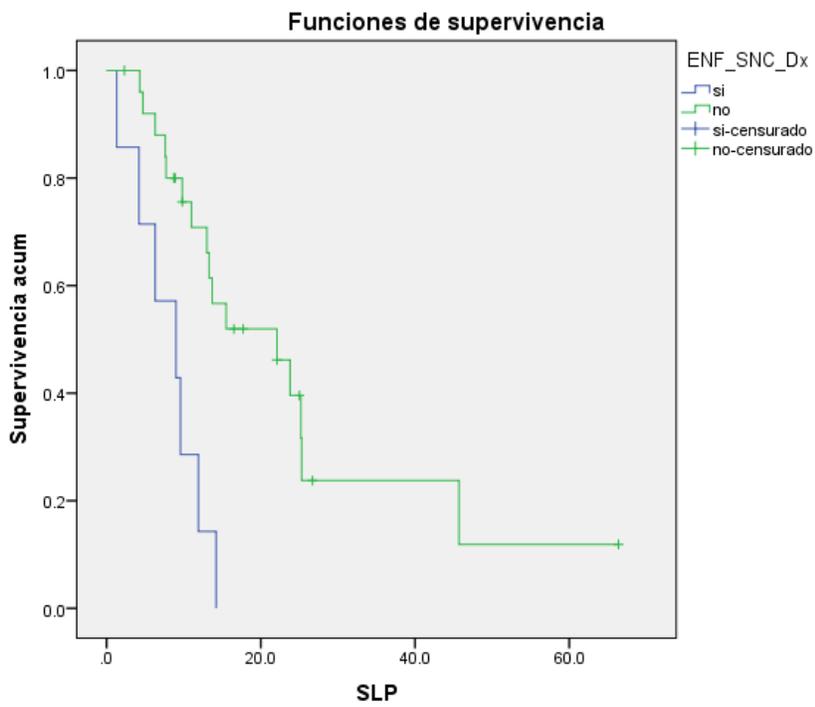


Gráfico 18. Supervivencia Libre de Progresión Por Enfermedad en SNC

No hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p=.827$ ) entre las medianas de SG entre aquellas pacientes con enfermedad Visceral (47.2 meses IC 95% 23.91-70.48) contra aquellas que contaban con enfermedad ósea o ganglionar (62.0 meses IC 95% 26.74-97.25).

## DISCUSIÓN

La población analizada en este estudio está caracterizada en su mayoría por pacientes jóvenes con cáncer de mama HER2 tanto en el escenario neoadyuvante como aquellas con enfermedad metastásica, quienes fueron sometidas a tratamiento con doble bloqueo de HER2 y quimioterapia. Se reportan sus características clínicas y desenlaces en función a la expresión de receptores hormonales.

En su mayoría, las pacientes son menores de 50 años, consistente con los reportes epidemiológicos previos de México, con una mediana de edad de 47 años, 7 años menos que la mediana del estudio de referencia (CLEOPATRA) y hasta el 41% de las pacientes cuentan con historia de sobrepeso u obesidad al momento del inicio del tratamiento. Debido a la agresividad del tumor y desafortunadamente al diagnóstico tardío, el 54% de las pacientes de la cohorte A (avanzada) fue inicialmente tratada en estadio clínico IV, lo que conlleva un peor pronóstico y desenlaces desfavorables con respecto al diagnóstico etapas tempranas.

Para el análisis de la respuesta a la terapia neoadyuvante se eligió la definición más estricta de pCR, definida como ypT0 ypN0 (RCB0), el cual fue alcanzado en el 60% de toda la población incluida. Este porcentaje de pCR es mayor comparado con el 45.8% de la cohorte NA de antraciclinas en el estudio NeoSphere, o la cohorte de tratamiento secuencial con antraciclinas y taxano del estudio TRYPHAENA (45.3%) , sin embargo con un porcentaje menor a otros ensayos como el TRAIN-2 (68%); comparación que a pesar de la heterogeneidad de los estudios, (población incluida, esquemas empleados, definición de la pCR) muestra un adecuado porcentaje de pacientes que alcanzaron este desenlace en nuestro centro.

El esquema más utilizado para el tratamiento NA fue AC/THP, esquema basado en antraciclinas y taxanos de forma secuencial (57.5%), y en total hasta un 60% de las pacientes recibieron antraciclinas, en combinación con otros fármacos de quimioterapia (FEC), el resto de pacientes recibieron esquemas basados en taxanos (THP) y taxanos y carboplatino (TCHP).

El análisis comparativo entre estos grupos (antraciclinas contra no antraciclinas) no mostró impacto estadístico ( $p=0.163$ ) en el porcentaje de pacientes que logran una pCR entre éstos, pero con una diferencia numérica que beneficia a las antraciclinas (66.7% vs 42.9%) sin tomar en cuenta la expresión de receptores.

Como objetivo primario se observó que la erradicación de la neoplasia fue mayor en el grupo de pacientes con receptores hormonales negativos (83% contra 48%). Esta diferencia es estadísticamente significativa y es superior a lo reportado en el ensayo NeoSphere (63.2% contra 26%), la corte de antraciclinas de TRYPHAENA (65% contra 48%) y la cohorte libre de ellas del mismo estudio (83% vs 50%) y es similar a lo reportado en el estudio TRAIN-2 (89% vs 51%) de la cohorte de antraciclinas y su contraparte basada en esquemas de taxano y carboplatino (84% vs 55%), mostrando una respuesta a favor de aquellas pacientes con receptores hormonales negativos a pesar del empleo de diferentes esquemas de tratamiento sistémico, sin embargo, casi la mitad de las pacientes con expresión de receptores hormonales alcanzó una pCR, lo cual indica un beneficio en la mayoría de la población estudiada.

Ningún otra determinante clínica como IMC, Ki67, estado ganglionar o Tamaño tumoral,

mostró diferencia estadística en la respuesta al tratamiento neoadyuvante medida como RCB0.

En la cohorte A se observó una ORR de 69.7% y un BC de 79.8%, en toda la población estudiada. Al compararlo con el estudio de referencia se obtuvieron respuestas menores tanto en ORR y BC (ORR 80.2%, BC 90.1%).

Esta diferencia puede ser explicada por el porcentaje de pacientes incluidos con enfermedad en SNC (21.2% vs 0%), tratamiento previo con Trastuzumab (40% vs 10%) Pertuzumab (6.6% vs 0%) y su uso en segunda línea o posterior (33.3% vs 0%) que puede exponer la importancia de usar Pertuzumab en la 1ª línea, así como la ausencia de pacientes con enfermedad en SNC incluidas en los grandes ensayos clínicos.

Como objetivo primario se encontró una ORR de 70% en la población con RH(-) contra un 69.6% de la población RH(+). El análisis de la cohorte A no demostró una diferencia estadística en la respuesta al tratamiento entre pacientes con receptores hormonales y aquellas pacientes sin éstos sin embargo se observó una tendencia al observar mayor número de respuestas completas en la población con RH(-). No hubo diferencias entre el sitio de metástasis visceral u ósea y la respuesta al tratamiento, lo que habla de beneficio en el tratamiento independientemente del estado de receptores hormonales.

El análisis de la temporalidad del tratamiento favorece al uso de doble bloqueo HER2 en primera línea alcanzando una respuesta objetiva de 77.3% en aquellas que recibieron el esquema al momento del diagnóstico de enfermedad avanzada contra 54.5%, en aquellas pacientes que lo recibieron en 2da línea o posteriores, sin tomar en cuenta el estado de receptores hormonales, una diferencia de más del 20% aunque el desenlace no resultó estadísticamente significativo ( $p=0.181$ )

A pesar de no alcanzar significancia estadística, ( $p=.402$ ) numéricamente se observó una mejoría importante en la mediana de SG entre aquellas que alcanzaron una respuesta completa (NA meses) contra aquellas que lograron una respuesta parcial (30.6 meses) o enfermedad estable (25.4), sin embargo no se

De igual manera se observó que la falta de expresión de receptores hormonales se asoció con peor pronóstico en SG de 30.8 vs 52.3 meses ( $p=0.012$ ) sin diferencia en SLP (14.2 vs 13.3) la cual sugiere que este tipo de neoplasias son más agresivas a pesar de alcanzar algún tipo de respuesta al tratamiento sistémico.

Finalmente la mediana de SLP de toda la población fue de 13.7 meses, en comparación con 18.5 meses reportado en CLEOPATRA. La mediana de SG fue de 47.2 meses contra 57.2 meses, sin embargo si comparamos la población sin enfermedad en SNC esta diferencia disminuye alcanzando una mediana de SG 52.3 meses y una mediana de SLP de 22.1 meses.

La enfermedad en SNC no es una determinante estadísticamente significativa de respuesta al tratamiento, pero si se observó una diferencia importante en SG de 31.8 contra 52.3 meses ( $p=0.031$ ) y SLP 9 contra 22.1 meses, ( $p=0.001$ ) lo que habla del mal pronóstico de pacientes que desarrollan metástasis en SNC y de la poca actividad a nivel de SNC de estos fármacos.

## CONCLUSIÓN

El entendimiento de HER2 como un blanco oncogénico crucial ha permitido dirigir la mirada hacia las terapias con pacientes con enfermedad temprana, maximizando la oportunidad de desenlaces positivos y curación de la enfermedad con menos eventos adversos a largo plazo. Esta enfermedad es más prevalente en mujeres premenopáusicas con la mayoría de las pacientes siendo menores de 50 años por lo que aumentar las tasas de curación y respuesta es de suma importancia.

Existe diferencia significativa entre el porcentaje de pacientes que alcanzan una PCR con relación al estado de receptores hormonales, tanto para el receptor de estrógeno como de progesterona, favoreciendo a aquellas pacientes con tumores que no expresan receptores hormonales, sin embargo la mayoría de la población logra alcanzar este beneficio independientemente del estado de éstos, con tasas de respuesta que están a la par de los ensayos clínicos previamente descritos. No se observaron otras variantes clínicas asociadas a beneficio en pCR.

En la cohorte A no se encontró diferencia en la respuesta objetiva basado en el estado de receptores hormonales alcanzando en ambos grupos una ORR de 70%, observando beneficio en ambas cohortes.

La SG en nuestra cohorte es 10 meses menor a lo reportado en el estudio de referencia, (CLEOPATRA), sin embargo esta diferencia tanto en respuesta al tratamiento como en la supervivencia puede ser explicado por algunos factores clínicos como la inclusión de pacientes con enfermedad en SNC, tratamientos previos con terapia anti-HER2 y uso en segunda línea o posteriores, determinantes clínicos que fueron motivo de exclusión en los ensayos clínicos, así como la poca representación de pacientes latinoamericanas en este estudio (<15% de pacientes).

La respuesta al tratamiento parece ser una determinante de SG, ya que la mediana de SG no fue alcanzada en aquellas con respuesta completa, sin embargo, se requiere mayor número de casos y tiempo de seguimiento para evaluar este desenlace.

Aquellas pacientes que corresponden al grupo de "Triple positivo" tienen un mejor pronóstico en SG sin diferencias en respuesta al tratamiento ni SLP, comparado contra aquellas que no expresan receptores hormonales, lo cual parece indicar que las pacientes HER2 puro desarrollan una enfermedad más agresiva y con peores desenlaces a largo plazo y que no se puede evaluar con tasas de respuesta.

La enfermedad en Sistema nervioso central es una determinante clínica de mal pronóstico y una gran parte de nuestras pacientes presentarán enfermedad a este nivel a lo largo de la evolución de su enfermedad, los tratamientos actuales no son específicos y ni la quimioterapia ni los tratamientos dirigidos como trastuzumab ni pertuzumab son adecuados tratamientos para ésta.

Actualmente existen nuevos fármacos en desarrollo que parecen ser mejores opciones de tratamiento en éstas pacientes, (aquellas pacientes pretratadas y con enfermedad en SNC) sin embargo estamos a la espera de datos para confirmar estas hipótesis.

La amplificación persistente de HER2 en pacientes con cáncer de mama da lugar a una enfermedad heterogénea y biológicamente agresiva con alta sensibilidad a la quimioterapia

citotóxica y al tratamiento dirigido, mostrando los mejores beneficios cuando se emplea el doble bloqueo de HER2, beneficio que se ha acentuado en pacientes con enfermedad avanzada y en neoadyuvancia.

## REFERENCIAS

1. Henry, NL, et al. Cáncer de Mama. En: *Abeloff Oncología Clínica*. 6th ed. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow, JH, Kastan, Tepper, JE (Eds) Elsevier, Barcelona, España 2020 pp.1560-1603.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68:7-30.
3. Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
4. Reynoso-Noverón N, Villareal-Garza C et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol*. 2017 Dec; 3(6): 757–764
5. Información estratégica. Línea de servicio - Oncología. Centro Médico ABC
6. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2011;306(17):1884-1890.
7. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-591.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
9. Brown SB, Hankinson SE. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids*. 2015;99(Pt A):8-10.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-1399.
11. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-646.
12. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-2416.
13. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(9):1046-1052
14. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. En: *Diseases of the Breast*, 4th ed, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2009. p.386.
15. Allison, Kimberly H et al. "Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update." *Archives of pathology & laboratory medicine* vol. 144,5 (2020): 545-563.
16. Walks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment a review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323.
17. Giguère V, Yang N, Segui P, Evans RM. Identification of a new class of steroid hormone receptors. *Nature*. 1988;331(6151):91-94.

18. Deblois G, Giguère V. Oestrogen-related receptors in breast cancer: control of cellular metabolism and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(1):27-36.
19. Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol Endocrinol*. 2005;19(4):833-842.
20. Van Asten K, Slembrouck L, Olbrecht S, et al. Prognostic Value of the Progesterone Receptor by Subtype in Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER-2 Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2019;24(2):165-171.
21. Daniel AR, Hagan CR, Lange CA. Progesterone receptor action: defining a role in breast cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011;6(3):359-369.
22. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(2):127-137. doi:10.1038/35052073
23. Elster N, Collins DM, Toomey S, Crown J, Eustace AJ, Hennessy BT. HER2-family signalling mechanisms, clinical implications and targeting in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(1):5-15.
24. Howlander N, Altekruze SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5):dju055
25. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105–2122. doi:10.1200/JCO.2018.77.8738
26. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235:177–182.
27. Sjogren, S., Inganas, M., Lindgren, A., Holmberg, L. & Bergh, J. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. *J. Clin. Oncol*.16, 462–469 (1998).
28. Perou CM, Sorlies T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406:747-52.
29. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(8):790-800.
30. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005;293(10):1245-1256
31. Roth MY, Elmore JG, Yi-Frazier JP, Reisch LM, Oster NV, Miglioretti DL. Self-detection remains a key method of breast cancer detection for U.S. women. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20(8):1135-1139
32. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):244-255.
33. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Octava Revisión GAMO 2017:(Supl. 1):5-73
34. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review [published correction appears in *JAMA*. 2016 Apr 5;315(13):1406]. *JAMA*. 2015;314(15):1615-1634.

35. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 2012;367(21):1998-2005.
36. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, et al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012 [published correction appears in *JAMA.* 2018 Feb 20;319(7):724]. *JAMA.* 2018;319(2):154-164.
37. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012;380(9855):1778-1786
38. American College of Radiology. American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS, 5th ed, D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. (Eds), American College of Radiology, Reston, VA 2013.
39. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA.* 2014;311(24):2499-2507.
40. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, et al. MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr.* 1986;10(2):199-204.
41. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, eta I. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Inter Medicina* 2003;163(10):1194-1199
42. Soo MS, Rosen EL, Baker JA, Vo TT, Boyd BA. Negative predictive value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(5):1167-1170.
43. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, Werner TJ, Alavi A. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2019 Feb;21(1):1-10.
44. Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2017; 31:157-166.
45. Calhoun BC. Core Needle Biopsy of the Breast: An Evaluation of contemporary Data. *Surg Pathol Clin.* 2018; 11(1): 1-16
46. Hortobagy GN et al. Chapter 48, Breast in M.B. Amin et al. (eds), *AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition*, American College of Surgeons 2017, PP 589-636.
47. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687-1717.
48. Hendrick RE, Baker JA, Helvie MA. Breast cancer deaths averted over 3 decades. *Cancer.* 2019;125(9):1482-1488.
49. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1784-1792.
50. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med.* 1976;294(8):405-410.
51. Schabel FM Jr. Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer.* 1975;35(1):15-24.
52. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† [published correction appears in

- Ann Oncol. 2019 Oct 1;30(10):1674] [published correction appears in Ann Oncol. 2019 Oct;30(10):1674]. Ann Oncol. 2019;30(8):1194-1220.
53. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(4):452-478.
  54. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol. 2003;21(6):976-983.
  55. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 [published correction appears in J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26(16):2793]. J Clin Oncol. 2008;26(5):778-785.
  56. Baselga J, Albanell J, Molina MA, Arribas J. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. Semin Oncol. 2001;28(5 Suppl 16):4-11.
  57. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1659-1672.
  58. Gianni L, Lladó A, Bianchi G, et al. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28(7):1131-1137.
  59. Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Pertuzumab in HER2-positive breast cancer. Curr Med Res Opin. 2012;28(10):1709-1716.
  60. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(2):109-119.
  61. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. Breast Cancer Res. 2014;16(2):209
  62. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2442]. N Engl J Med. 2012;367(19):1783-1791.
  63. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Engl J Med. 2005;353(2):172-187.
  64. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2007 Apr 5;356(14):1487]. N Engl J Med. 2006;355(26):2733-2743.
  65. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With  $\geq 2$  HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. J Clin Oncol. 2020; JCO2000147.
  66. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. Ann Surg Oncol. 2012;19(5):1508-1516.
  67. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012;30(15):1796-1804.

68. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986]. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172.
69. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414-4422.
70. Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1049-1060.
71. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2103-2111.
72. Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3242-3249.
73. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):e667]. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):640-647.
74. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-792.
75. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3351-3357.
76. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):135-144.
77. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32.
78. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800.
79. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-2284
80. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-

- label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol.* 2018;29(3):646-653.
81. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1630-1640.
  82. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-1283.
  83. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-734.
  84. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-530. doi:10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
  85. Pizzuti L, Krasniqi E, Barchiesi G, et al. Distinct HR expression patterns significantly affect the clinical behavior of metastatic HER2+ breast cancer and degree of benefit from novel anti-HER2 agents in the real world setting. *Int J Cancer.* 2020;146(7):1917-1929. doi:10.1002/ijc.32583
  86. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 14–20
  87. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-1657.
  88. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719–726.
  89. Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2162–2171.
  90. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2999–3005.
  91. Montemurro F, Rossi V, Rocca MC et al. Hormone-receptor expression and activity of trastuzumab with chemotherapy in HER2-positive advanced breast cancer patients. *Cancer* 2012; 118: 17–26.
  92. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet.* 2012 Feb 18;379(9816):616. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected]. *Lancet.* 2012;379(9816):633-640.
  93. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2004;91(4):639-643.
  94. Kabraji S, Ni J, Lin NU, Xie S, Winer EP, Zhao JJ. Drug Resistance in HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases: Blame the Barrier or the Brain?. *Clin Cancer Res.* 2018;24(8):1795-1804.

95. Duchnowska R, Loibl S, Jassem J. Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;67:71-77.
96. Pedrosa RMSM, Mustafa DA, Soffietti R, Kros JM. Breast cancer brain metastasis: molecular mechanisms and directions for treatment. *Neuro Oncol.* 2018;20(11):1439-1449.
97. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [published correction appears in *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):586]. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
98. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-621.