



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

TESIS DE POSGRADO

R-2003-3504-024

**TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
HER-2 SOBRE EXPRESADO TRATADAS CON DOBLE BLOQUEO ANTI HER-2
NEOADYUVANTE**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGIA ONCOLOGICA

PRESENTA: Dr. Edgar Flores Saucedo

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Jaqueline Aguirre Gómez

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dr. Fabián Benjamín Tobón Osornio

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Dra. Jaqueline Aguirre Gómez
Área de Servicio de Oncología Médica UMAE Hospital de Gineco
adscripción: Obstetricia No.3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes
Sánchez" del CMN "La Raza" IMSS Ciudad de México.
Domicilio: Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F
C.P 02980.
Teléfono: 57245900 Extensión 23 726
Correo electrónico: jaqui_agj@hotmail.com
Especialidad: Oncología Médica
Matrícula: 98072072

INVESTIGADORES ASOCIADOS ADSCRITOS AL IMSS

Nombre: Dr. Fabián Benjamín Tobón Osornio
Área de Servicio de Ginecología Oncológica UMAE Hospital de Gineco
adscripción: Obstetricia No.3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes
Sánchez" del CMN "La Raza" IMSS Ciudad de México.
Domicilio: Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F
C.P 02980
Teléfono: 57245900 Extensión 23 726
Correo electrónico: fabiantob@yahoo.com.mx
Especialidad: Ginecología Oncológica
Matrícula: 99272917

INVESTIGADOR ASOCIADOS NO ADSCRITOS AL IMSS

Nombre: Dr. Edgar Flores Saucedo.

Área de adscripción: Residente de tercer año de Subespecialidad de Ginecología Oncológica, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" del CMN "La Raza" IMSS Ciudad de México.

Domicilio: Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F C.P 02980.

Teléfono: 2225328167

Correo electrónico: dr.edgarflores@gmail.com

Especialidad: Ginecología Oncológica

Matrícula: 97310558

UNIDADES (ES) Y DEPARTAMENTO (S) DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO

Unidad: UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" del CMN "La Raza" IMSS
Departamento de Oncología Médica.

Delegación: Norte

Dirección: Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P 02980

Ciudad: Ciudad de México.

TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER-2 SOBRE EXPRESADO TRATADAS CON DOBLE BLOQUEO ANTI HER-2 NEOADYUVANTE

R-2003-3504-024

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefe de División de Educación en Salud

Dra. Abril Adriana Arellano Llamas
Jefe de División de Investigación en Salud

Dra. Jaqueline Aguirre Gómez
Investigador responsable y asesor de Tesis



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 002 136**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072**

FECHA **Martes, 12 de septiembre de 2023**

Doctor (a) Jaqueline Aguirre Gomez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER-2 SOBRE EXPRESADO TRATADAS CON DOBLE BLOQUEO ANTI HER-2 NEOADYUVATE** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3504-024

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dedicatoria y agradecimiento

ÍNDICE

APARTADO	PAGINA
Resumen	08
Marco Teórico	10
Planteamiento del problema	45
Justificación	47
hipótesis	47
Objetivo (s)	47
Material y métodos	48
Diseño	48
Universo de trabajo	48
Lugar donde se desarrollará	48
Criterio de inclusión	48
Criterios de exclusión	48
Descripción general del estudio	49
Aspectos estadísticos	50
Variables	50
Recursos, financiamiento y factibilidad	52
Aspectos éticos	53
Resultados	55
Discusión	67
Conclusión	72
Referencias bibliográficas	73
Anexos	83

TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER-2 SOBRE EXPRESADO TRATADAS CON DOBLE BLOQUEO ANTI HER-2 NEOADYUVANTE

Autores: Aguirre Gómez J, Tobón Osornio F, Flores Saucedo E.

RESUMEN

ANTECEDENTES: El cáncer de mama es una neoplasia maligna que afecta la glándula mamaria, ocupa el primer lugar en incidencia en la población en general a nivel mundial. En México ocupa el primer lugar de neoplasias malignas en la población en general, así como en la población femenina en el 2020. Hasta un 20% de las pacientes con cáncer de mama, corresponde a pacientes con positividad a HER2. La neoadyuvancia tiene como objetivo reducir el riesgo de recurrencia a distancia, disminuir la extensión de la enfermedad, brindar información sobre la respuesta y efectividad al tratamiento y valorar la adyuvancia.

OBJETIVO: Determinar la respuesta patológica del doble bloqueo anti HER-2 Neoadyuvante en pacientes tratada por cáncer de mama en el servicio de Ginecología Oncológica del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez.

MATERIAL Y MÉTODOS: Diseño de investigación: observacional, transversal y retrospectivo. Se revisaron los registros clínicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, tratadas con quimioterapia Neoadyuvante y doble bloqueo anti HER-2 en el servicio de Oncología Medica de la UMAE No. 3, durante el periodo comprendido de 01 de enero de 2021 al 30 junio de 2023 en búsqueda de las pacientes que presentaron cáncer de mama con sobre expresión HER-2 y recibieron tratamiento neoadyuvante con doble bloqueo anti HER-2 y evaluamos la respuesta patológica, posterior al tratamiento quirúrgico. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Para la estadística descriptiva se utilizó: en las variables cualitativas frecuencias y proporciones. Para las variables cuantitativas medidas de tendencia central calculando la media (μ) de los datos y desviación estándar para los que tengan distribución normal y percentiles para variables con libre distribución. Para establecer la respuesta patológica se analizó con tablas de 2 x 2. Se utilizo paquete estadístico SPSS V20.0.

RESULTADOS: Se analizaron 43 pacientes. La mediana de edad fue de 52 años (mínimo 27, máximo 84 años). El tipo histológico más frecuente fue la infiltración dual (90.7%), tipo papilar (7%) y medular (2.3%). El grado histológico más frecuente fue grado 3 [pobrementemente diferenciado] (n=22, 51.2%), seguido de grado 2 [moderadamente diferenciado] (n=20, 46.5%) y en Grado 1 [bien diferenciados] como el menos frecuente (n=1, 2.3%). La mediana del tamaño tumoral fue de 6 cm (mínimo 2.5 cm, máximo 20 cm). Todas las pacientes tenían el tipo de medición de HER-2 por IHQ (inmunohistoquímica). La presencia de metástasis ganglionares fue del 88.4% (n= 38). La frecuencia de la etapa clínica IIA fue del 9.3% (n=4), 16.3% etapa IIB (n=7), 39.5% etapa IIIA (n=17), 25.6% etapa IIIB (n=11) y para las etapas IIIC y IV la frecuencia fue de 4.7% respectivamente (n=2, para cada etapa). El tratamiento más frecuente fue realizar 4 ciclos (n=28, 65.1%), solo 3 pacientes tuvieron 5 ciclos de quimioterapia (7%) y como menos frecuente fueron el uso de 6 y 7 ciclos (n=2, 4.7%). El 14% recibió dosis densas y el 86% se usó la dosis convencional. La mastectomía radical modificada fue la técnica más frecuente posterior al tratamiento con quimioterapia reportándose en un 74.4% (n=32). La respuesta patológica completa con escala de RCB después de completar el tratamiento neoadyuvante de RCB-0 (pCR) del 60.5% (n=26), el 23.3% (n=10) con RCB-I (pPR), el 7% (n=3) con RCB-II (pPR) y solo una paciente con RCB-III (pNR). La quimioterapia con doble bloqueo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico presenta tasa de respuesta patológica de 60.5%.

CONCLUSIONES: La quimioterapia con doble bloqueo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico presenta tasa de respuesta patológica de 60.5%, al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo.

PALABRAS CLAVE. Tasa de respuesta patológica, cáncer de mama HER-2, tratamiento, doble bloqueo anti her-2 neoadyuvante.

Marco teórico

El cáncer de mama es una neoplasia maligna que afecta la glándula mamaria se encuentran sobre el músculo pectoral mayor, entre el borde lateral al esternón y línea axilar anterior, se extiende en término medio de la 3.^a a 7.^a costilla, los ligamentos de cooper le dan sostén al seno y lo unen a la pared torácica. La mama se conforma de 15 a 20 lóbulos, la grasa que cubre los lóbulos determina el tamaño y la forma de los senos. Cada lóbulo está formado por lobulillos que contienen las glándulas responsables de la producción de leche en respuesta a la estimulación hormonal. El cáncer de mama siempre evoluciona en silencio. La mayoría de los pacientes descubren su enfermedad durante su examen de rutina. Otros pueden presentar un bulto en el seno descubierto accidentalmente, cambio en la forma o el tamaño de los senos, o secreción del pezón. Esto explica y enfatiza la importancia de los programas de detección del cáncer de mama. La neoadyuvancia tiene como objetivo reducir el riesgo de recurrencia a distancia, disminuir la extensión de la enfermedad, brindar información sobre la respuesta y efectividad al tratamiento y valorar la adyuvancia.¹

Epidemiología

El cáncer de mama es ocupa el primer lugar en incidencia en la población en general a nivel mundial, con un total de 2, 261,419 de casos nuevos, siendo 11.7% total de las neoplasias malignas en 2020, con una mortalidad de 684, 966, siendo 6.9% en población en general, después de cáncer de pulmón, colorrectal, hígado y estómago, en la población femenina corresponde al primer lugar con un porcentaje de 15.5%. La región que presenta mayor incidencia es Asia con un total de 1 025 171 casos (45.4%), seguido de Europa con 5 31 086 casos (23.5%), Norte América 281, 591 casos (12.5%), América Latina y el Caribe 210 100 casos (9.3%), África 186 598 casos (8.3%).²

En México se reporta una incidencia de 28.2% con un total de 29 929 casos, ocupando el primer lugar de neoplasias malignas en la población en general, así como en la población femenina en el 2020. Con una mortalidad de 8.8%, se reportaron 7 931 defunciones por esta causa en 2020.³

El cáncer de mama en México se diagnostica a una media de edad de 52 años, en la población norteamericana o europea la media es a los 65 años, 45.5% se presenta antes de los 50 años, la edad mas afectadas 40-49 años en 29.5%. Predominando en el diagnostico las etapas localmente avanzadas (IIB-IIIC) en 42.2% y 8% en etapa metastásica (IV), sin mejorar la detección temprana. ⁴⁻⁶

Factores de riesgo

Es importante determinar el riesgo de una persona de desarrollar cáncer de mama y usar esa información para determinar si se necesitan derivaciones para pruebas genéticas y para considerar la quimio prevención y/o la cirugía profiláctica. El riesgo se delimitan de acuerdo con el riesgo de por vida de ser diagnosticado con cáncer de mama (no el riesgo de morir debido al cáncer de mama). ⁷

Los factores asociados a mayor riesgo del cáncer de mama: ⁸⁻¹¹

- Edad: el riesgo aumenta con la edad (70 años: 7%).
- Sexo femenino: ocurre 100 veces más que en hombres.
- Índice de masa corporal > 30 kg/m² y estado posmenopáusico.
- Enfermedades proliferativas de la mama especialmente aquellas con atipia.
- Tejido mamario denso que comprende > 75% de la mama mamográficamente.
- Factores hormonales: niveles más altos de estrógenos endógenos, el aumento del doble de concentración de estradiol se asocia probabilidad de de 1,19.
- Factores reproductivos: Menarquia antes de los 13 años se asocia HR 0.76 IC del 95%: 0.68-0,85). También la menopausia tardía aumenta el riesgo a edad mayor de 52 años. La nuliparidad aumenta el riesgo relativo de 1.2 a 1.7, al igual que primer parto a término a los 35 años.
- Antecedentes familiares de primer grado aumentan el doble, se triplica si hay dos familiares de primer grado afectados y si el diagnóstico es antes de los 30 años. Mutaciones de alta penetrancia.
- Consumo de alcohol y tabaquismo aumenta el riesgo relativo en 1.1.
- Antecedentes de radiación ionizante en tórax a edad temprana entre los 10 y 14 años.

- Para las mujeres que no tienen estos factores de riesgo, presenta riesgo promedio, de ser diagnosticada con cáncer estimado de 12.4%.

Diagnóstico temprano: recomendaciones y estrategias

Recomendaciones para realización de tamizaje: ^{12,13}

- Autoexamen y examen clínico, no se recomienda como único estudio de tamizaje, demostrado falta de beneficio y alta tasa de biopsias por patología benigna.
- Mastografía anual de tamizaje a partir de los 40 años mujeres asintomáticas, con síntomas o exploración física anormal se realiza mastografía diagnóstica.
- El ultrasonido mamario de elección en menores de 35 años con patología mamaria.

Mastografía

La mastografía ha demostrado disminución en la mortalidad por cáncer de mama y el uso de un tratamiento temprano, con una disminución de 15 a 20% en la mortalidad, sin embargo todos los estudios que respaldan, se realizaron antes de 1990. Tiene una sensibilidad del 77% a 95% y especificidad del 94% a 97%.¹⁴⁻¹⁶

El sistema de datos e informes de imágenes mamarias (BI-RADS) se desarrollo por el Colegio Americano de Radiología para informes estandarizados, ayuda a tomar decisiones, indica probabilidad relativa de diagnóstico normal, benigno o maligno únicamente con los hallazgos de mamografía (Tabla 1).¹⁷

Tabla 1. BI RADS

Categoría		Recomendaciones	Probabilidad de cáncer
0	Insuficiente para diagnóstico.	Se requiere evaluación con imágenes adicionales u otros estudios (US) o comparación con estudios previos.	Existe 13% de posibilidad de malignidad.
1	Negativo.	Mastografía anual a	0% probabilidad

		partir de los 40 años.	malignidad.
2	Hallazgos benignos.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.	0% probabilidad malignidad.
3	Hallazgos probablemente benignos.	Seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos a los 6 meses y posteriormente anual bilateral por 2 años.	>0 pero $\leq 2\%$ probabilidad malignidad
4	Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: 4a: Baja sospecha de malignidad. 4b: Moderada sospecha para malignidad. 4c: Alta sospecha para malignidad.	Requiere biopsia.	>2 pero <95% probabilidad de malignidad. -4a: 2 - ≤ 10 . -4b: >10 - ≤ 50 . -4c: >50% - ≤ 95 .
5	Altamente sugestivo de malignidad.	Requiere biopsia.	> 95% probabilidad de malignidad.
6	Con diagnóstico histológico de malignidad.	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.	NA

American College of Radiology, Mammography

Mastografía de diagnóstico

Se realiza en paciente con síntomas específicos como tumor palpable, secreción por pezón o dolor focal, con examen clínico anormal o mastografía de detección anormal. Las tomas adicionales se adaptan a evaluar la anomalía específica, como uso complementario de tomosíntesis mamaria digital, compresión de punto focal, vistas tangenciales, vistas ampliadas o ultrasonido para el diagnóstico.^{18,19}

Ultrasonido

Es un complemento diagnóstico para la mastografía, es útil para caracterizar masas detectadas en esta, asimetría focal o áreas de distorsión de arquitectura, ayuda a caracterizar masas benignas o malignas y localizarlas para el cirujano, sensibilidad para malignidad de 98.4% y valor predictivo negativo de 99.5%.²⁰

Aumenta la especificidad cuando se utiliza de manera específica en conjunto con la mastografía con sensibilidad de 96.9% y especificidad de 94.8%, sin embargo este estudio es operador dependiente y requiere capacidad para caracterizar lesiones mamarias. Caracteriza mejor lesiones palpables que no se ven en mastografía en paciente con mamas densas, determina si una lesión vista por mastografía puede visualizarse y tomar biopsia guiada por ecografía, medir, localizar y colocar clip a una lesión antes de la quimioterapia neoadyuvante.^{21,22}

En paciente con ganglios linfáticos clínicamente sospechosos, no ayuda a identificación paciente con ganglios positivos mediante la realización de aspiración con aguja fina, biopsia o colocación de clip, lo que nos sirve para el tratamiento futuro.²³

Resonancia magnética

Es un método complementario, preoperatoria de rutina no está indicada en la mayoría de los pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, ya que no mejora los resultados de supervivencia general o recurrencia locorregional. Sensibilidad 88-100% y especificidad 87%, se considera el uso de misma en siguientes casos:^{24,25}

- Paciente con metástasis en ganglios axilares y tumor primario clínicamente oculto, facilita la identificación de cáncer de mama oculto.
- Extensión de la enfermedad y planificación del tratamiento en enfermedad de Paget con examen físico y mastografía negativa.
- Mamas densas ayuda a definir extensión de enfermedad y planificación del tratamiento.
- Cáncer que invade la pared torácica, evalúa la extensión del tumor y fascia pectoral o el compromiso muscular.

Se debe de corroborar de la extracción de las microcalcificaciones con control mastográfico de los fragmentos, antes de ser enviada al estudio histopatológico.

Clasificación histológica

La mayoría de los tumores malignos de mama surgen de elementos epiteliales y se clasifican como carcinomas. Son un grupo diverso de lesiones que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico.

Es esencial que todos los cánceres se confirmen por examen microscópico, la clasificación histopatológica se describe de acuerdo con la estandarización internacional, Tumores de mama de la Organización Mundial de la Salud, los cuales son: ²⁶

1.- Carcinoma insitu: Lobulillar, ductal, comedo, cribiforme, Micropapilar, papilar, sólido, mixto.

2.- Carcinomas Invasivo: Infiltración ductal, lobulillar invasivo, ductal/lobulillar, mucinoso (coloide), tubular, medular, papilar.

Los carcinomas ductales infiltrantes se dividen en tres grados según una combinación de características arquitectónicas y citológicas, que generalmente se evalúan utilizando un sistema de puntuación basado en tres parámetros: ²⁷

1.- Grado 1: Bien diferenciados

2.- Grado 2: Moderadamente diferenciado

3.- Grado 3: Pobrementemente diferenciado

Clasificación molecular

Gracias a los avances en el campo de la biología molecular, el cáncer de mama se ha clasificado en cuatro subtipos moleculares que Perou, et al. Describen basados en su expresión génica como luminal A, luminal B, sobreexpresión de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) y basales. La evolución clínica de cada subtipo molecular del cáncer de mama es diferente y marca la pauta para el tratamiento junto con otras características clinicopatológicas, de tal forma que los luminales que se

caracterizan por la expresión de receptores hormonales (RH) y un comportamiento menos agresivo se benefician de tratamiento hormonal con o sin quimioterapia. Los que sobreexpresan HER-2 tienen un comportamiento más agresivo y se benefician de terapias dirigidas como el trastuzumab y el pertuzumab en combinación con quimioterapia. Finalmente, los basaloideos se tratan principalmente con quimioterapia y tienen el peor pronóstico por su comportamiento biológico y menos opciones terapéuticas comparados con los subtipos previos.²⁸⁻³¹

La frecuencia promedio de subgrupos de nidos por estos marcadores es la siguiente en México: receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4% y triples negativos 23.1%.^{32,33}

Tabla 2. Subtipos moleculares de cáncer de mama y aproximación IHQ

Subtipo molecular	Aproximación por inmunohistoquímica
Luminal A	RE +, RP > 20%, Ki 67 <20% GH* 1 ó 2 y HER-2 NEGATIVO
Luminal B	-RE +, HER-2 -, RP < 20% ó Ki 67 > 20% GH 3 -RE +, HER-2 +, RP Y Ki 67 cualquier valor.
HER-2	HER-2 +, RE - y RP -
Triple Negativo	RE-, RP- Y HER-2 -

GH* Grado Histológico

Amplificación HER-2

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) es un receptor de tirosina quinasa huérfano que pertenece a la familia de receptores epidérmicos humanos. HER-2 no tiene ligando, pero es un compañero de dimerización preferido de los otros tres receptores de la familia. Tras la homo/heterodimerización entre los receptores, se activan las cascadas de señalización de tirosina quinasa corriente abajo, lo que desencadena la proliferación, migración, invasión y supervivencia celular.³⁴

HER-2 se amplifica, lo que lleva a una sobreexpresión de HER-2 en aproximadamente el 15 % de los carcinomas de mama. Este mecanismo confiere un mal pronóstico (debido

al efecto sobre la proliferación, migración, invasión y supervivencia celular, todas características del cáncer), por otro lado ofrece la posibilidad única de utilizar un enfoque de tratamiento dirigido.³⁴

Existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen HER-2. Sobre expresión del producto proteico HER-2: transferencias Western, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o Inmunohistoquímica.

Amplificación del gen por hibridación in situ (ISH) hibridación in situ fluorescente (FISH), hibridación in situ cromogénica (CISH), hibridación in situ mejorada con plata (SISH) o reacción de cadena de polimerasa diferencial (PCR).

Se debe buscar la amplificación de HER-2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por IHQ. Se emplea pruebas de hidratación in situ.³⁵

Interpretación de las reacciones de hibridación para HER-2

En el corte del tumor con H-E se debe seleccionar la zona de carcinoma invasor, el estudio no se realizará en áreas de carcinoma in situ, las muestras deben procesarse rápidamente tiempo de fijación es de una hora, utilizando formalina tamponada neutra al 10% durante 6 a 72 horas.³⁶

En las pruebas HER-2 equívoca debe desencadenar una prueba refleja con HER-2 usando hibridación in situ en la misma muestra o una nueva prueba. Las pruebas genómicas alternativas no se recomienda para uso rutinario, ya que no se han validado clínicamente.

Los resultados de hibridación in situ se define como la proporción de amplificación génica de HER-2 y la sonda de enumeración del cromosoma 17 (CEP17). Los resultados se informan:³⁷

- Hibridación in situ positivo:
 - o Si la relación HER-2/CEP17 es ≥ 2.0 y el número de copias de HER-2 señales/célula es ≥ 4 .

- Si la relación HER-2/CEP 17 $< 2,0$ y el número medio de copias de HER-2 es $\geq 6,0$ señales/célula.
- Si la relación HER2 /CEP17 es $\geq 2,0$ y el número medio de copias de HER-2 es $< 4,0$ señales/célula, se realizará diagnóstico definitivo en base a estudios adicionales.
- Indeterminado: Si la relación HER2 /CEP17 es $< 2,0$ y el número medio de copias de HER-2 está entre $\geq 4,0$ y $< 6,0$ señales/célula.

Hibridación in situ **negativo** si la relación *HER2 /CEP17* es $< 2,0$ y el número promedio de copias de *HER2* es $< 4,0$ señales/célula.

Sugiere repetir la prueba en paciente con cáncer de recién diagnóstico y si hay características histopatológicas que sugieran una discordancia de HER-2, si la prueba inicial fue HER-2 positiva en un carcinoma histológico grado 1 en los siguientes tipos: carcinoma ductal o lobulillar infiltrante, receptor hormonal positivo, cualquiera de las siguientes histologías, todas con al menos un 90% de pureza: mucinosa, cribiforme, tubular o adenoide quística. Si la prueba HER-2 negativa en un tumor que presenta cualquiera de los siguiente: diferenciación grado 3, el componente invasivo era pequeño, el carcinoma en la resección definitiva contiene un carcinoma de alto grado morfológicamente distinto al inicial, en caso de recurrencia o metastásico, dado la discordancia de hasta en 25% del estado HER-2.³⁸

Etapificación de cáncer de mama TNM

El sistema de estadificación de tumor, ganglio y metástasis (TNM) para el cáncer de mama es un sistema aceptado internacionalmente que se utiliza para determinar la etapa de la enfermedad. Esta etapa de la enfermedad se utiliza para determinar el pronóstico y guiar el manejo. También se utiliza para facilitar las discusiones sobre el tratamiento y el pronóstico.

Las revisiones periódicas son necesarias porque las técnicas y los tratamientos de imágenes avanzados evolucionan y afectan la supervivencia. La octava edición del sistema de estadificación TNM, que entró en vigencia a partir del 1 de enero de 2018, incluye grupos de etapas anatómicas, así como dos grupos de etapas de pronóstico, una

etapa de pronóstico patológica y clínica. La estadificación se ha basado tradicionalmente en el tamaño del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos y la presencia de enfermedad metastásica. La octava edición incorpora marcadores biológicos, que mejoran la discriminación pronóstica sobre la estadificación anatómica sola.³⁹

Tabla 3. Clasificación de tumor primario clínica o patológica

Clasificación de tumor primario	
Tx	El tumor primario no se puede evaluar.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis Tis (DCIS) Tis (Paget)	Carcinoma in situ. Carcinoma ductal in situ. Enfermedad de Paget del pezón no asociada con carcinoma invasivo y/o CDIS en el parénquima mamario subyacente.
T1 T1mi T1a T1b T1c	Tumor ≤20 mm en su mayor dimensión. Tumor ≤1 mm en su mayor dimensión. Tumor >1 mm, pero ≤5 mm en su mayor dimensión (redondee cualquier medida de 1,0 a 1,9 mm a 2 mm). Tumor >5 mm pero ≤10 mm en su mayor dimensión. Tumor >10 mm pero ≤20 mm en su mayor dimensión.
T2	Tumor >20 mm pero ≤50 mm en su mayor dimensión.
T3	Tumor > 50 mm en su mayor dimensión.
T4 T4a T4b T4c T4d	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos cutáneos macroscópicos)* Extensión a la pared torácica, sin incluir solo la adherencia/invasión del músculo pectoral. Ulceración y/o nódulos satélite ipsilaterales y/o edema (incluida la piel de naranja) de la piel, que no cumplen los criterios de carcinoma inflamatorio. Ambos (T4a y T4b). Carcinoma inflamatorio**

*La invasión de la dermis por sí sola no califica como T4.

**El carcinoma inflamatorio está restringido a casos con cambios cutáneos típicos que involucran un tercio o más de la piel de la mama. Si bien la presencia histológica de carcinoma invasivo que invade los linfáticos dérmicos apoya el diagnóstico, no es necesaria, ni la invasión linfática dérmica sin hallazgos clínicos típicos es suficiente para un diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio

Tabla 4. Clasificación de ganglios linfáticos

Ganglios Linfáticos	
cNX*	-No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., extirpados previamente).
cN0	-No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales (ni por imágenes ni por examen clínico).

cN1	-Metástasis en ganglio(s) linfático(s) axilar(es) móvil(es) ipsilateral(es) de nivel I, II.
cN1mi**	-Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm).
cN2	-Metástasis en los ganglios linfáticos axilares del nivel ipsilateral I, II que están clínicamente fijos o apelmazados; o en los ganglios mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios axilares clínicamente evidentes.
cN2a	-Metástasis en los ganglios linfáticos axilares del nivel ipsilateral I, II fijados entre sí (enmarañados) o a otras estructuras.
cN2b	-Metástasis solo en los ganglios mamaros internos ipsilaterales y en ausencia de metástasis en los ganglios axilares clínicamente evidentes.
cN3	-Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (nivel III axilar) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares de nivel I, II; o en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) con metástasis de ganglios linfáticos axilares de nivel I, II clínicamente evidentes; o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares o mamaros internos.
cN3a	-Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
cN3b	-Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglios linfáticos axilares.
cN3c	-Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es).

*La categoría cNX se usa con moderación en los casos en que los ganglios linfáticos regionales se extirparon quirúrgicamente con anterioridad o cuando no hay documentación del examen físico de la axila.

**cN1mi rara vez se usa, pero puede ser apropiado en los casos en que la biopsia del ganglio centinela se realiza antes de la resección del tumor (como en ciertos casos tratados con neoadyuvancia).

Tabla 5. Clasificación de Metástasis a distancia

Metástasis a distancia	
M0	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia (sin M0 patológico; no se requieren estudios de imágenes para asignar la categoría cM0).
cM0(i+)	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero hay depósitos de células tumorales detectadas molecular o microscópicamente que no superan los 0,2 mm en la sangre circulante, la médula ósea u otro tejido ganglionar no regional en un paciente sin síntomas o signos de metástasis.
M1	Metástasis detectables a distancia determinadas por medios clásicos clínicos y radiográficos y/o metástasis comprobadas histológicamente mayores de 0,2 mm.

Tabla 6. Grupo de estadios anatómicos

Etapa	Tumor primario	Ganglios linfáticos	Metástasis
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
IIIB	CUALQUIER T4	N0,N1,N2	M0
IIIC	CUALQUIER T	N3	M0
IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

Estudios adicionales para la etapificación inicial

Se reservan las imágenes para enfermedad avanzada o metastásica y deber ser principalmente enfocados a los signos y síntomas de cada paciente.⁴⁰

Tomografía computada o resonancia magnética abdominal, en casos de elevación en las pruebas de funcionamiento hepático o de la fosfatasa alcalina, o síntomas abdominales o anomalías a la exploración física (puede sustituirse por ultrasonido abdominal en caso de no contar con TAC o RM).

Tomografía de tórax ,en caso de síntomas pulmonares es decir tos o hemoptisis.

Gamagrama óseo en caso de dolor óseo localizado o elevación de fosfatasa alcalina.

PET/CT en etapas IIIA o superior, independientemente si los síntomas están presentes o no, alternativamente, un gamagrama óseo, así como una tomografía de tórax, abdomen y pelvis.

Descripción general de cáncer no metastásico

El cáncer de mama no metastásico se considera ampliamente en dos categorías: ⁴⁰

Estadio temprano: esto incluye pacientes con estadio I, IIA o un subconjunto de enfermedad en estadio IIB (T2N1).

Localmente avanzado: esto incluye un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio IIB (T3N0) y pacientes con enfermedad en estadio IIIA a IIIC.

En general, las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano se someten a una cirugía primaria (tumorectomía o mastectomía) en la mama y los ganglios regionales con o sin radioterapia (RT).

Después del tratamiento local definitivo, se puede ofrecer una terapia sistémica adyuvante, según las características del tumor primario, como el tamaño del tumor, el grado, la cantidad de ganglios linfáticos afectados, el estado de los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), y la expresión del HER2.

Sin embargo, algunas pacientes con cáncer de mama invasivo en etapa temprana (particularmente aquellas con enfermedad HER2 positiva o triple negativa) pueden ser tratadas primero con terapia neoadyuvante, seguida de cirugía.

El cáncer de mama localmente avanzado se trata mejor con terapia multimodal que emplea terapia sistémica y locorregional.

Terapia sistémica neoadyuvante

La terapia neoadyuvante se refiere al tratamiento sistémico del cáncer de mama antes de la terapia quirúrgica definitiva (es decir, la terapia preoperatoria).

Si bien toda la terapia sistémica administrada para el cáncer de mama invasivo no metastásico tiene como objetivo reducir el riesgo de recurrencia a distancia, el propósito de administrarla antes de la cirugía es disminuir la extensión de la enfermedad en la mama y/o los ganglios linfáticos regionales y brindar información sobre la respuesta al tratamiento con terapias adyuvantes directas. La reducción del estadio puede permitir

una cirugía menos extensa en el seno y/o la axila, lo que incluye evitar los riesgos asociados con la reconstrucción mamaria en pacientes que pueden someterse a una cirugía conservadora del seno en lugar de una mastectomía, mejorar los resultados estéticos y reducir las complicaciones posoperatorias como el linfedema. La terapia neoadyuvante también permite la evaluación de la efectividad de la terapia sistémica, que se usa cada vez más para guiar las recomendaciones de tratamiento adyuvante. La presencia y extensión o ausencia de cáncer invasivo residual después de la terapia neoadyuvante es un fuerte factor pronóstico para el riesgo de recurrencia, especialmente en el cáncer de mama triple negativo y el cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.⁴¹⁻⁴⁴

Además de estos objetivos clínicos, la terapia neoadyuvante brinda a los investigadores la oportunidad de obtener estudios de imágenes, especímenes de tumores y muestras de sangre antes, durante y, en pacientes con suficiente enfermedad residual en la cirugía, después del tratamiento preoperatorio, lo que puede ayudar en la identificación de biomarcadores de respuesta o resistencia específicos del tumor o del paciente.

Aunque se planteó la hipótesis de que la supervivencia general podría mejorar con la terapia neoadyuvante, ya que proporciona un inicio más temprano de la terapia sistémica en pacientes con mayor riesgo de recurrencia a distancia, los ensayos aleatorios han demostrado una mortalidad equivalente para la administración pre o posoperatoria de una terapia sistémica similar.⁴¹⁻⁴⁴ El Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group realizó un metanálisis de datos de pacientes individuales basado en datos de 4756 mujeres en 10 ensayos que se iniciaron entre 1983 y 2002. No hubo diferencias significativas entre la quimioterapia neoadyuvante (QTNEO) versus la quimioterapia adyuvante en el riesgo de recurrencia a distancia (tasa de 15 años del 38 por ciento en ambos brazos) y mortalidad por cáncer de mama (34 por ciento en ambos brazos). El uso de QTNEO se asoció con una mayor frecuencia de terapia de conservación de la mama (65 vs 49%). También se asoció con un mayor riesgo de recurrencia local (tasa de recurrencia local a los 15 años, 21,4 vs 15,9 %; razón de tasas 1,37; IC del 95 %: 1,17-1,61), que se ha atribuido al mayor uso de la cirugía conservadora de la mama.⁴⁵

Selección del paciente manejo neoadyuvante

Aunque originalmente se desarrolló para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, en quienes incluso la mastectomía puede no ser una opción, la terapia neoadyuvante ahora se administra con frecuencia a pacientes con cánceres de mama operables, en un esfuerzo por evitar la mastectomía o mejorar los resultados estéticos después de la cirugía o para limitar la grado de extirpación de los ganglios linfáticos axilares. Además, puede usarse para evaluar la respuesta a la terapia neoadyuvante, incluso si es poco probable que altere el abordaje quirúrgico, si esto pudiera influir en la selección de la terapia posoperatoria.⁴⁶

Indicaciones para tratamiento neoadyuvante

- Ca de mama localmente avanzada: Estadio clínico III, T3 o T4 sin importar en subtipo.
- Etapa I y II si hay mala relación mama tumor para cirugía conservadora de mama.
- Tumores > de 1 cm triple negativo y HER-2.
- Tumores > 2 cm: valorar tratamiento adicional si no se logra respuesta patológica completa.
- Ganglios positivos, independientemente tamaño tumor.
- Pacientes que tiene contraindicación para cirugía en el momento del diagnóstico.

Evaluación previa a la neoadyuvancia

- Objetivo confirmar la patología y documentar la extensión de la enfermedad:
 - Tumor debe tener confirmación histopatológica e IHQ.
 - Se debe colocar un clip radiopaco en el tumor o tumores (valorar respuesta patológica). En caso de planear preservación mamaria.
 - Mastografía bilateral y ultrasonido mamario y axilar, RM en casos indicados.

- Estudios de imagen en etapas III de los sitios potencialmente metastásicos mediante telerradiografía o TAC de tórax, ultrasonido o TAC de abdomen, rastreo óseo (este último para pacientes con tumores en etapas III).
- Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) o biopsia con aguja de corte, de los ganglios axilares sospechosos por clínica o ultrasonido.
- Colocación de clip o tinta si el ganglio es positivo.

Opciones de tratamiento neoadyuvante

La quimioterapia sigue siendo el enfoque neoadyuvante estándar en la mayoría de los pacientes, en particular aquellos con cáncer de mama triple negativo o HER-2 positiva, así como en la enfermedad localmente avanzada con receptor hormonal positivo/HER-2 negativo. Los pacientes con cánceres positivos para HER-2 también deben recibir uno o más agentes dirigidos contra HER-2.

Terapia neoadyuvante para HER-2 positivo.

La amplificación del gen que codifica para el receptor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2), una mutación somática que se encuentra en las células malignas del 15 al 20 por ciento de los pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado, conduce a la activación constitutiva de las vías de señalización que promueven la proliferación celular, la resistencia a señales apoptóticas, aumento de la motilidad celular y neoangiogénesis. Esto da lugar a una neoplasia maligna biológicamente agresiva, con mayor sensibilidad a la quimioterapia citotóxica; como resultado, estos pacientes pueden lograr una respuesta patológica completa (pCR) a la quimioterapia neoadyuvante (QTNEO). El uso de terapia dirigida para bloquear la activación de esas vías mejora aún más la quimiosensibilidad del cáncer de mama positivo para HER-2, lo que aumenta la tasa de pCR. Los resultados de los ensayos clínicos de los últimos años sugieren que los agentes dirigidos contra HER-2 más nuevos pueden permitir una inhibición más eficaz de HER-2 y ampliar las opciones para el régimen QTNEO administrado con terapia dirigida contra HER-2 según los factores de riesgo del paciente y su estado médico general.^{47,48}

Además de las medidas de resultado como la tasa de recurrencia, la supervivencia libre de eventos (SSC) y la supervivencia general (SG), que se usan con frecuencia para evaluar la eficacia del tratamiento en el entorno adyuvante, la respuesta patológica, incluida la tasa de respuesta patológica completa (pCR), es una medida útil de la eficacia del tratamiento en pacientes que reciben terapia neoadyuvante. Si bien algunos de los ensayos clínicos que se analizan a continuación utilizaron diferentes definiciones de pCR, incluida la ausencia de enfermedad invasiva residual en la mama, independientemente del estado de los ganglios axilares, la definición más aceptada requiere la ausencia de enfermedad invasiva residual en la mama y la ausencia de cáncer en cualquiera de los ganglios axilares muestreados.^{47,49,50}

En un metanálisis de 2016 de 36 ensayos que inscribieron a casi 5800 pacientes con enfermedad HER-2 positiva que recibieron terapia neoadyuvante, aquellos que lograron una pCR (incluidas las mamas y las axilas) tuvieron una SSC y una SG superiores en comparación con los que no (cociente de riesgos instantáneos [HR] SSC 0,37, IC del 95 %: 0,32 a 0,43; HR SG 0,34, IC del 95 %: 0,26 a 0,42). La asociación fue aún más fuerte en el subgrupo de receptores hormonales negativos (HR EFS 0,29, IC del 95 % 0,24-0,36). Un metanálisis anterior que incluyó aproximadamente 2000 pacientes con enfermedad HER2 positiva mostró resultados similares.⁵¹

Entre los pacientes con cánceres positivos para HER-2 que no logran una pCR con terapia neoadyuvante, aquellos con enfermedad residual mínima invasiva en la cirugía tienen un mejor pronóstico que aquellos con enfermedad residual más extensa. Aunque aún no se ha validado en ensayos clínicos prospectivos, los análisis retrospectivos que utilizan el sistema de puntuación Residual Cáncer Burden (RCB), que estratifica a los pacientes según la extensión de la enfermedad invasiva residual en la mama y los ganglios axilares, han demostrado que predice la supervivencia sin recaídas a los 5 y 10 años en pacientes con cánceres positivos para HER-2 y que los pacientes con enfermedad residual mínima (RCB clase I) tienen mejores resultados en comparación con el grupo general de pacientes sin pCR.⁴⁶

Agentes usados para quimioterapia

La terapia neoadyuvante estándar para pacientes con enfermedad HER-2 positiva consiste en quimioterapia y terapia dirigida a HER-2, específicamente trastuzumab, con o sin pertuzumab.

Los siguientes regímenes neoadyuvante pueden considerarse estándar para el cáncer de mama HER2 positivo. Regímenes preferidos son docetaxel y carboplatino cada tres semanas durante seis ciclos con trastuzumab y pertuzumab simultáneos o paclitaxel semanal con carboplatino, administrado cada tres semanas o semanalmente, con trastuzumab y pertuzumab concurrentes, dada su eficacia demostrada y evitación de los riesgos y toxicidades asociados con las antraciclinas. Otros, sin embargo, pueden optar razonablemente por ofrecer uno de los regímenes basados en antraciclinas que se analizan a continuación a pacientes que carecen de factores de riesgo cardíaco.

Por lo general, también incorporamos pertuzumab en estos regímenes, particularmente para aquellos con enfermedad con ganglios positivos o tumores >2 cm, dada la evidencia disponible de que pertuzumab mejora las respuestas locorregionales:

- **TCH(P)**: docetaxel y carboplatino cada tres semanas durante seis ciclos con trastuzumab concurrente, con o sin pertuzumab.⁵²
- **wPCbH(P)**: paclitaxel semanal con carboplatino, administrado cada tres semanas o semanalmente, con trastuzumab, con o sin pertuzumab, durante 18 semanas.
- **AC-TH(P)**: doxorubicina y ciclofosfamida (AC) cada dos o tres semanas durante cuatro ciclos, seguido de paclitaxel, semanalmente durante 12 semanas (wP) o docetaxel cada tres semanas durante cuatro ciclos. Trastuzumab, semanalmente durante 12 semanas o cada tres semanas durante cuatro ciclos, se inicia simultáneamente con el inicio del taxano. Si se agrega pertuzumab, también debe iniciarse con el inicio del taxano y administrarse cada tres semanas durante cuatro ciclos.⁵³
- **TH(P)-AC**: los mismos tratamientos discutidos anteriormente administrados en orden inverso, lo que puede causar menos cardiotoxicidad. Tenga en cuenta que

trastuzumab (y pertuzumab, si se agrega) se suspende durante la porción AC de este tratamiento.

- **FEC/EC-TH(P) o TH(P)-FEC/EC:** fluorouracilo , epirubicina y ciclofosfamida (FEC) cada tres semanas durante tres o cuatro ciclos o epirubicina y ciclofosfamida (EC) cada tres semanas durante cuatro ciclos, utilizado en lugar de AC en los regímenes anteriores en Europa y algunos otros países. Estos regímenes basados en epirubicina y docetaxel también se incluyeron en la aprobación acelerada de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para agregar pertuzumab al tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo. Al igual que con AC-TH(P), trastuzumab con o sin pertuzumab se administra junto con el taxano únicamente.

Si se anticipa un intervalo de más de tres semanas entre la finalización de QTNEO y la cirugía, muchos oncólogos administran una o dos dosis adicionales de trastuzumab cada tres semanas (con o sin pertuzumab) antes de la cirugía; Si bien no hay evidencia de que este tratamiento preoperatorio adicional mejore la respuesta al régimen neoadyuvante, su administración puede permitir una reducción en la duración de la terapia posoperatoria (adyuvante) dirigida a HER2.

Tratamiento basado en antraciclinas

La mayoría de los estudios aleatorios grandes de terapia neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo han empleado regímenes QNA basados en antraciclinas y taxanos, el estándar histórico para el cáncer de mama de alto riesgo. En conjunto, estos estudios sugieren una tasa de respuesta patológica completa (pCR) cercana al 50% con enfermedad HER2 positiva operable que reciben terapia basada en antraciclinas, taxanos y trastuzumab, y hasta 66% si se agrega pertuzumab.

Basados en estudios como Z1041 del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) con respuesta de 55%,

El estudio B-41 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) con pCR de 49%. En este estudio todos recibieron cuatro ciclos de doxorubicina y

ciclofosfamida 1 cada 3 semanas, seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel cada 4 semanas. Trastuzumab, se administró semanalmente a partir del día 1 del primer ciclo de paclitaxel hasta 1 a 7 días antes de la cirugía. Encontrando en este estudio pCR en mama: 52.5%, pCR en mama y ganglios: 49.4% en total de las pacientes, con receptor hormonal positivo (RH) pCR en mama: 46.7%, en mama y ganglios: 45.5%, receptor hormonal negativo pCR en mama: 65.5%, en mama y ganglios: 58.2%, En los subgrupos que surgieron encontraron los siguientes resultados, tamaño de tumor 2-4 cm pCR 52% y > 4 cm 53.3%, ganglios positivos pCR 47.2%, RH positivo pCR 46.7%, RH negativos 65.5%, edad < 50 años pCR 52.5% y \geq 50 años 52.6%. En cada uno de estos estudios, la tasa de pCR fue mayor entre los pacientes con enfermedad con RH negativo frente a la enfermedad con RH positivo.⁵⁴⁻⁵⁵

Tratamiento sin antraciclinas

Si bien la actividad antitumoral de la combinación de regímenes QTNEO basados en antraciclinas y la terapia dirigida a HER2 con trastuzumab fue alentadora, las toxicidades a corto y largo plazo asociadas con el tratamiento con antraciclinas, además de la cantidad de pacientes en quienes este tratamiento estaba absolutamente o relativamente contraindicado (p. ej. debido a una enfermedad cardíaca subyacente o a un mayor riesgo de complicaciones cardíacas, según la edad o condiciones comórbidas como obesidad, diabetes e hipertensión) llevó a los investigadores a evaluar neoadyuvante (y adyuvante) sin antraciclinas regímenes de quimioterapia en combinación con terapia dirigida a HER2 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

Con base a los resultados del entorno adyuvante y datos del estudio TRAIN-2 los regímenes de taxano-carboplatino-trastuzumab (con o sin pertuzumab) como alternativas preferibles a los regímenes de antraciclina-trastuzumab, que contienen regímenes como terapia neoadyuvante en pacientes con cánceres HER2 positivos, dada la menor toxicidad y tasas equivalentes de pCR.

Los datos representativos son los siguientes:

En el ensayo de fase III TRAIN-2 de 438 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio II a III asignados aleatoriamente a quimioterapia con antraciclinas (tres ciclos

de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida seguido de seis ciclos de paclitaxel y carboplatino) versus quimioterapia sin quimioterapia basada en antraciclinas (nueve ciclos de paclitaxel y carboplatino), con trastuzumab y pertuzumab administrados cada tres semanas con todos los ciclos de quimioterapia, las tasas de pCR no difirieron entre los brazos (67 vs 68%). Los resultados actualizados de este estudio demuestran una supervivencia equivalente a tres años sin eventos (94 vs 93 %) y general (98 vs 98 %) para los regímenes sin antraciclinas frente a los que contienen antraciclinas, respectivamente. No se pudo identificar ningún subgrupo de pacientes cuyos resultados a largo plazo se beneficiaron de la inclusión de la antraciclina, y los pacientes que recibieron la antraciclina experimentaron tasas más altas de neutropenia febril (10 vs 1%) y una disminución significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (36 vs 22%).⁵⁶⁻⁵⁷

Se han observado conclusiones similares en estudios previos de fase II, por lo que la suma de los datos sugiere que el tratamiento no basado en antraciclinas con un taxano, carboplatino y trastuzumab, con o sin pertuzumab, es una alternativa razonable a la terapia neoadyuvante basada en antraciclinas.

Terapia biológica

Recomendamos agregar trastuzumab a QTNEO en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, cuando se emplea cualquiera de los regímenes de quimioterapia mencionados anteriormente. Se desconoce el efecto de pertuzumab sobre el riesgo de recurrencia del tumor después de la terapia neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab. Sin embargo, cuando administramos QTNEO más trastuzumab, también incorporamos de forma rutinaria pertuzumab en el régimen, dada la evidencia de que pertuzumab mejora las respuestas locorregionales.⁵⁸

Trastuzumab: Es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2); media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos al inhibir la proliferación de células que sobreexpresan la proteína HER2. La función beneficiosa de trastuzumab como componente de la terapia neoadyuvante para tumores HER2 positivos está bien

fundamentada, con estudios aleatorizados y metanálisis que demuestran mejoras en la tasa de pCR, la SSC (supervivencia libre de eventos) y la SG (supervivencia general), como se detalla a continuación:

En un metanálisis de 2012, entre casi 2000 pacientes con enfermedad HER2 positiva tratada con neoadyuvancia, la adición de trastuzumab a QTNEO aumentó la tasa de pCR del 23 al 40%. La pCR se asoció con resultados a largo plazo entre pacientes con enfermedad HER2 positiva, independientemente del estado del receptor hormonal (SSC: índice de riesgo [HR] 0,39, IC del 95 %: 0,31 a 0,50; OS: 0,34, 0,24 a 0,47), en comparación con pacientes que no lograron pCR.⁴⁷

En el ensayo de fase II NOAH (n=235), la adición de trastuzumab cada tres semanas a la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos se asoció con una tasa de pCR del 38 % en comparación con el 19% con quimioterapia sola; los pacientes asignados a trastuzumab reanudaron este tratamiento después de la cirugía para completar un año completo de tratamiento. El seguimiento a largo plazo (5,4 años) reveló una SSC mejorada con la adición de trastuzumab (43 % vs 58 %; HR 0,64; IC del 95 %: 0,544-0,930).^{50,60}

De los pacientes que lograron una pCR, los tratados con trastuzumab tuvieron una SSC significativamente mejor que los que no lo hicieron (HR 0.29, 0.11-0.78), lo que demuestra la superioridad de la combinación de terapia QTNEO más HER2 para erradicar la enfermedad metastásica oculta incluso entre pacientes con una excelente respuesta locorregional.⁶⁰

Adición de pertuzumab: pertuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une a un epítipo diferente en HER2 que trastuzumab, bloqueando la formación de heterodímeros HER2:HER3, que se cree que es un mecanismo importante de resistencia a trastuzumab. Si bien el pertuzumab como agente único ha demostrado actividad antitumoral en pacientes con enfermedad metastásica positiva para HER2 que progresaron con trastuzumab, generalmente se administra en combinación con trastuzumab para mantener la supresión de la señalización iniciada por los homodímeros de HER2. En 2013, la FDA otorgó la aprobación acelerada para la adición de pertuzumab a QTNEO y

trastuzumab para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana (ya sea de más de 2 cm de diámetro o con ganglios positivos). Rutinariamente agregamos pertuzumab en pacientes que reciben QTNEO y trastuzumab, dada la evidencia de que pertuzumab mejora las respuestas locorreregionales, a pesar de que aumenta la incidencia y la gravedad de la diarrea relacionada con el tratamiento, así como un aumento modesto de la frecuencia de las toxicidades hematológicas. Para algunos pacientes con comorbilidad significativa o enfermedad de bajo riesgo (estadio clínico I a IIA), el potencial de toxicidad adicional asociada con pertuzumab puede superar el beneficio. Para tales pacientes, participamos en una discusión de riesgo-beneficio con respecto al uso de pertuzumab.

Ensayo NeoSphere: en el ensayo NeoSphere de fase II, 417 pacientes con HER2 positivo recibieron 12 semanas de terapia neoadyuvante compuesta por cuatro ciclos de docetaxel como agente único con trastuzumab, pertuzumab o ambos, o la combinación de trastuzumab y pertuzumab sin docetaxel concurrente. Después de la cirugía, todos los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas (los aleatorizados a trastuzumab y pertuzumab solo también recibieron docetaxel adyuvante) y completaron un año de tratamiento con trastuzumab. Los resultados fueron los siguientes:⁶⁰

- Los asignados aleatoriamente a docetaxel con pertuzumab y trastuzumab tuvieron una tasa de pCR más alta (46%) en comparación con los que recibieron docetaxel con solo trastuzumab (29%) o solo pertuzumab (24%). Los pacientes que recibieron pertuzumab y trastuzumab sin docetaxel tuvieron una tasa de pCR del 17%.
- Aparte de la diarrea (principalmente de grado 1 a 2), la adición de pertuzumab a la combinación de docetaxel más trastuzumab no pareció aumentar la toxicidad, incluido el riesgo de eventos cardíacos adversos.
- Si bien los resultados de supervivencia libre de progresión (PFS) a los cinco años no demuestran un beneficio asociado con la adición de pertuzumab a docetaxel y

trastuzumab (HR 0,69, IC del 95 %: 0,34-1,40), el estudio no tuvo la potencia suficiente para detectar diferencias en este criterio de valoración.⁶¹

Ensayo TRYPHAENA: el ensayo de fase II TRYPHAENA evaluó la cardiotoxicidad relacionada con el momento de la administración de trastuzumab y pertuzumab en relación con un régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, así como las tasas de pCR en comparación con un régimen sin antraciclinas. Más de 200 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo fueron asignadas al azar a FEC seguido de docetaxel, con trastuzumab y pertuzumab comenzando ya sea simultáneamente con FEC (FECHP-THP) o al iniciar docetaxel (FEC-THP); o a docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab (TCHP). El estudio no tuvo el poder estadístico para comparar las tasas de pCR entre los brazos de tratamiento y no incluyó un brazo que no contuviera pertuzumab. Los resultados fueron los siguientes.⁶²

Las tasas de pCR fueron del 56 y 55% para FECHP-THP y FEC-THP, respectivamente (por lo tanto, no pudieron demostrar un beneficio de pCR para la administración simultánea de los agentes dirigidos a HER2 con la parte del régimen QTNEO que contiene antraciclinas), y 64% para TCHP.

En ausencia del factor estimulante de colonias profiláctico, la incidencia de neutropenia febril fue del 18 % entre los pacientes que recibieron FECHP-THP, del 9% con el régimen FEC-THP y del 17 % con TCHP. La diarrea de grado >3 ocurrió en el 4, 5 y 12% de estos grupos, respectivamente; la anemia de grado 3 y la trombocitopenia fueron raras, excepto en los pacientes asignados a TCHP, en quienes ocurrieron en el 17 y el 12%, respectivamente.

Las tasas de cardiotoxicidad fueron comparables entre los dos grupos que recibieron tratamiento basado en antraciclinas y ligeramente inferiores en el brazo de TCHP.

Formulaciones: las formulaciones subcutáneas (SC) de trastuzumab, así como la combinación de trastuzumab y pertuzumab, han sido aprobadas por la FDA en base a tasas similares de pCR que las formas intravenosas (IV) de estas terapias, cuando se administran con quimioterapia en el entorno neoadyuvante. Sin embargo, las formulaciones IV se usaron en todos los ensayos principales de terapia para el cáncer

de mama positivo para HER2 en etapa temprana y avanzada. Como resultado, normalmente usamos formulaciones IV, pero las formulaciones SC (que se pueden administrar en el hogar del paciente) son alternativas razonables. Pueden ser preferibles en pacientes que prefieren la administración SC, o si existen problemas de seguridad, como una posible exposición al nuevo coronavirus, o si la movilidad del paciente complicada complica el tratamiento en un centro de infusión.⁶³⁻⁶⁷

Como ejemplo de los datos disponibles, en el ensayo de fase III FeDeriCa, 500 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos para cánceres HER2 positivos operables o localmente avanzados se asignaron aleatoriamente a trastuzumab y pertuzumab IV versus una formulación SC de una combinación de estos dos agentes. En ambos brazos, se administraron trastuzumab y pertuzumab simultáneamente con el taxano y se continuaron después de la cirugía hasta completar 18 ciclos. Las tasas de pCR fueron del 60% en ambos brazos y la toxicidad general fue comparable.⁶⁷

Características del pronóstico del tumor

Características intrínsecas del tumor, como el estado del receptor hormonal (HR), el subtipo intrínseco, el estado de mutación de la subunidad alfa catalítica de fosfatidilinositol-4,5 bisfosfato 3-quinasa (PIK3CA), o la presencia o ausencia de linfocitos infiltrantes del tumor (TIL), puede explicar las diferencias en las tasas de respuesta patológica completa (pCR) logradas entre pacientes HER2 positivos. También pueden tener un significado pronóstico a largo plazo y algún día pueden ayudar a dirigir la terapia. En la actualidad, sin embargo, fuera de un ensayo clínico, no recomendamos modificar el régimen neoadyuvante planificado de una paciente con HER2 positivo en función de estas características.

Estado de los receptores hormonales: en prácticamente todos los estudios realizados hasta la fecha sobre el tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama positivo para HER2, las tasas de pCR son más altas en los cánceres HR negativos que en los HR positivos. A pesar de las tasas más bajas de pCR, los pacientes con cánceres positivos para RH/HER2 que logran un pCR aún experimentan una mejor supervivencia sin

eventos (SSC) en relación con aquellos que no lo logran. Además, los datos de los ensayos adyuvantes en la enfermedad con HER-2 positivo demuestran que los pacientes con HR positivo reciben la misma mejora en la supervivencia libre de enfermedad con la adición de trastuzumab que aquellos con cánceres con RH negativo.⁴⁷

Una hipótesis con respecto a las tasas más bajas de pCR observadas en pacientes con cánceres positivos para HR/positivos para HER-2 es que la unión del estrógeno a los receptores citoplasmáticos de estrógeno activa las vías de señalización que eluden el bloqueo de HER-2, lo que se conoce como "interferencia". Para probar esta hipótesis, el ensayo NSABP B-52 evaluó el impacto de la adición de la privación de estrógeno con un inhibidor de la aromatasa (más la supresión ovárica en mujeres premenopáusicas) en las tasas de pCR logradas con seis ciclos de TCHP en cánceres positivos para RH/positivos para HER-2. Entre 311 pacientes, las tasas de pCR fueron similares con (46%) o sin (41%) privación de estrógenos, y no difirieron entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. La adición de la deprivación de estrógenos tampoco afectó la toxicidad del régimen neoadyuvante.⁶⁸

Por lo tanto, aunque los resultados de este estudio no respaldan la administración rutinaria de la terapia antiestrógeno durante la terapia neoadyuvante para el cáncer de mama positivo para HR/positivo para HER-2, tampoco mostró contraindicaciones para su uso.

Subtipo intrínseco: cuando los tumores que se clasifican clínicamente como HER2 positivos tienen un subtipo intrínseco asignado por matriz de expresión génica, se detecta un grado significativo de heterogeneidad. Los datos sugieren que esto puede explicar las tasas más bajas de pCR observadas en los cánceres RH/positivos para HER-2 mejor que la hipótesis de "interferencia" mencionada anteriormente. Por ejemplo, entre todos los pacientes HER-2 positivos tratados con CALGB 40601, solo el 31% mostró un patrón de expresión génica enriquecido con HER-2, mientras que el 60% se tipificó como luminal A o luminal B, el 5% como basal y el 3% como normal o como claudin-low. Entre los cánceres HR positivos, el porcentaje de tumores enriquecidos con HER-2 fue solo del 17%, y el 83% restante eran subtipos luminales. En general, la tasa de pCR en los

tumores enriquecidos con HER-2 fue más alta que en los tumores luminales (70 vs a 35%, respectivamente).⁶⁹⁻⁷⁰

El impacto del subtipo intrínseco en las tasas de pCR también se observó en pacientes que recibieron terapia neoadyuvante dual dirigida a HER2 (trastuzumab y lapatinib) sin quimioterapia en el ensayo PAMELA, 77% de sus pacientes fueron clasificados como HER-2 enriquecidos (85% de sus pacientes con HR negativo y 49% con RH positivo); entre estos, la tasa de pCR fue del 41%. Por el contrario, la tasa de pCR en sus pacientes no enriquecidas con HER2, la mayoría de las cuales se clasificaron como luminal A o B, fue solo del 10%.⁷¹

Estos resultados sugieren que los pacientes con cánceres positivos para HER-2 que no muestran un patrón de expresión génica enriquecido con HER-2 tienen menos probabilidades de lograr pCR con terapia neoadyuvante dirigida a HER-2. A pesar de esto, los datos del ensayo adyuvante N9831 sugieren que los pacientes con cánceres positivos para HER-2 del subtipo luminal (21% de la población del estudio) reciben el mismo beneficio en términos de mejora en la supervivencia libre de enfermedad al agregar trastuzumab a la quimioterapia adyuvante (riesgo ratio [HR] 0,52) al igual que los pacientes con tumores enriquecidos con HER-2 (HR 0,68); solo el pequeño subconjunto (7%) de pacientes con cánceres de tipo basal no pareció beneficiarse de la adición de trastuzumab. Por lo tanto, según los datos disponibles, no parece haber un beneficio del análisis de rutina del subtipo intrínseco del tumor para ayudar a decidir qué terapia neoadyuvante debe recibir una paciente con un cáncer que es HER2 positivo según el análisis patológico estándar.⁷²

PIK3CA: la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) es una importante vía de señalización intracelular desencadenada por HER-2. Se han identificado mutaciones activadoras del gen que codifica para su subunidad catalítica, p110 α , PIK3CA, en el 20 al 25% de los cánceres positivos para HER-2. La presencia de estas mutaciones se asocia con una reducción de aproximadamente el 50% en la tasa de pCR, aunque no se ha demostrado un efecto claro sobre la recurrencia del cáncer o la supervivencia.⁷³

Linfocitos infiltrantes de tumores: el análisis retrospectivo de las biopsias centrales previas al tratamiento ha demostrado una correlación entre la extensión de la infiltración linfocítica en el tumor o el estroma circundante, denominados linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), y la probabilidad de lograr una pCR con QTNEO. Informes posteriores han evaluado esta asociación en la población HER-2 positiva.⁷⁴

En el ensayo GeparSixto, entre el 20 % de los pacientes HER-2 positivos clasificados como cáncer de mama con predominio de linfocitos (LPBC, según las biopsias tumorales previas al tratamiento en las que al menos el 60% de las células eran linfocitos), las tasas de pCR con QTNEO, trastuzumab y lapatinib fueron más altas en comparación con los pacientes cuyos tumores tenían niveles más bajos de infiltración linfocítica (64 frente a 27%). La adición de carboplatino aumentó la tasa de pCR en pacientes con LPBC (78 vs 50 %) mientras que redujo la tasa de pCR en pacientes sin LPBC (21 vs 33%).⁷⁵

Evaluación durante el tratamiento

Las pacientes que se someten a un tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama deben someterse a evaluaciones clínicas periódicas durante el tratamiento para evaluar la respuesta clínica y asegurarse de que su tumor no esté progresando.

No existen pautas formales sobre la estrategia ideal de evaluación durante el tratamiento neoadyuvante, se sugiere:

Examen clínico cada dos a cuatro semanas (es decir, antes de cada ciclo de tratamiento). Esto debe incluir un examen físico de la mama afectada y la axila ipsilateral. La evaluación clínica suele ser adecuada para confirmar la respuesta o la enfermedad estable, o plantear inquietudes sobre la progresión, durante el tratamiento neoadyuvante.

Los estudios de imágenes (ultrasonido o resonancia magnética) solo se deben realizar si se sospecha progresión de la enfermedad según el examen clínico o los síntomas (o en el marco de un ensayo clínico, donde se evalúa la respuesta a un segmento del tratamiento y/o un cambio en el tratamiento en pacientes que no responden). Sin embargo, los médicos deben ser conscientes de que las imágenes de intervalo pueden ser engañosas, ya que la respuesta radiológica puede demorar la respuesta clínica.

Evaluación y manejo post-tratamiento

Uno de los principales objetivos de la terapia neoadyuvante es mejorar los resultados quirúrgicos de las pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado. Recomendamos proceder con la cirugía definitiva tan pronto como el paciente se haya recuperado de las toxicidades del tratamiento neoadyuvante, generalmente dentro de tres a seis semanas.

Evaluación clínica e indicaciones de imágenes: una vez que el paciente ha completado la terapia neoadyuvante, se debe realizar un examen físico y estudios de imágenes para evaluar la respuesta al tratamiento. La modalidad de imagen que demostró con mayor claridad la extensión de la enfermedad en el momento de la presentación probablemente sea la más informativa después del tratamiento neoadyuvante. Por otro lado, las consideraciones para la planificación quirúrgica pueden dictar la decisión de obtener estudios posteriores al tratamiento y el tipo de imagen realizada. Por ejemplo, es posible que no sea necesario repetir las imágenes de la mama en pacientes con enfermedad multicéntrica, calcificaciones extensas u otras contraindicaciones claras para la terapia de conservación de la mama (CC), o en pacientes que han decidido someterse a una mastectomía incluso si son candidatas para CC.

Incluso en pacientes con una respuesta clínica completa a la terapia neoadyuvante, ninguna modalidad estándar de imágenes puede excluir la presencia de enfermedad invasiva residual, ya que la correlación entre las mediciones del tumor por examen físico, imágenes (mamografía, ultrasonido [US] o resonancia magnética [RM]), y el tamaño del tumor en el análisis patológico final es modesto. Esta falta de concordancia puede deberse a los patrones variables de respuesta del tumor al tratamiento neoadyuvante, que van desde la contracción simétrica alrededor de un núcleo central (que puede contener cáncer residual o tejido fibrótico) hasta la aparente resolución completa de una masa discreta a pesar de la persistencia de focos microscópicos de cáncer invasivo. Por lo tanto, la resección quirúrgica sigue siendo el estándar de atención incluso en el contexto de una respuesta clínica completa y de imagen.⁷⁶⁻⁷⁹

Las tomografías por emisión de positrones (PET con fluoro-2-desoxiglucosa [FDG-PET]) no son lo suficientemente sensibles para detectar enfermedad residual como para usarse

en la evaluación de rutina del impacto de la terapia neoadyuvante y no se recomiendan de manera rutinaria después de la terapia neoadyuvante a menos que haya preocupación por el desarrollo de metástasis a distancia.⁸⁰

Manejo de la axila: quien recibido terapia neoadyuvante, el abordaje de la axila depende de la presencia de ganglios linfáticos sospechosos antes de la terapia neoadyuvante (ya sea en el examen o ecografía axilar), los resultados de una aspiración con aguja fina (BAAF) o biopsia con aguja de tales ganglios antes del tratamiento y estado clínico de los ganglios después de la terapia neoadyuvante.

Axila clínicamente negativa antes del tratamiento: deben someterse a una biopsia de ganglio linfático centinela (BGC) después de completar la terapia neoadyuvante.

Los datos que respaldan la realización de una BGC después de la terapia neoadyuvante incluyen un metanálisis de 16 estudios que incluyeron a 1456 mujeres con cáncer de mama clínicamente negativo en los ganglios que se sometieron a BGC y disección de los ganglios linfáticos axilares (DRA) después de la quimioterapia neoadyuvante (QTNEO). En esta población, la tasa de identificación del ganglio centinela fue del 96 % y la tasa de falsos negativos (FNR) fue del 6%.⁸¹

Se debe realizar una DRA al mismo tiempo si el análisis intraoperatorio de BGC, generalmente por sección congelada, demuestra enfermedad persistente en los ganglios muestreados, y que si los resultados de la patología del BGC final difieren de los hallazgos intraoperatorios, se puede realizar una cirugía axilar posterior es lo recomendado.⁸¹

- Si el postratamiento de la BGC es positivo (ypN+), sugerimos proceder con DRA. Para los pacientes deseosos de evitar la DRA, la radiación axilar se puede considerar como una alternativa, con el asesoramiento apropiado de que no se ha demostrado la equivalencia de este enfoque en términos de control de la enfermedad locorregional.
- Los pacientes en los que el mapeo del ganglio centinela no es técnicamente exitoso requieren una DRA.

Axila positiva antes del tratamiento: el tratamiento de la axila implica BGC, DRA y/o radiación axilar. La elección depende de la extensión de la afectación ganglionar antes de la terapia neoadyuvante y de la respuesta al tratamiento.

- Afectación ganglionar extensa (cN2 o cN3), se debe realizar una DRA, independientemente de la respuesta clínica al tratamiento, con irradiación ganglionar regional subsiguiente.
- Enfermedad clínica o con confirmación de un ganglio positivo (N1), el manejo depende de la respuesta a la terapia neoadyuvante:
 - Ganglios clínicamente positivos (ycN1) deben someterse a una DRA. Se ofrece radiación ganglionar posterior con enfermedad residual.
 - Ganglios clínicamente negativos (ycN0) deben ser considerados para BGC y resección del ganglio que fue positivo por BAAF o biopsia por trucut, al inicio (esta es la razón para marcar este ganglio con un clip u otro marcador de identificación).

Limitar la BGC a pacientes con un examen de ganglios linfáticos normal por ecografía y buscar DRA en aquellos con ganglios linfáticos ecográficamente anormales disminuye la FNR asociada con BGC (definida como la frecuencia con la que se encontró que los pacientes con ganglios centinela negativos tenían enfermedad metastásica en ganglios axilares no centinela en DRA posterior). El ensayo ACOSOG Z1071 evaluó la precisión de la ecografía axilar en 611 pacientes que presentaban enfermedad cN1 o cN2 y se sometieron a ecografía, BGC y DRA después de QTNEO. Los hallazgos principales fueron que los pacientes con ganglios sospechosos en la ecografía posterior a QTNEO tenían muchas probabilidades de tener ganglios positivos en la cirugía (72%) y de tener una mayor cantidad de ganglios positivos y metástasis ganglionares más grandes que los pacientes con ganglios de apariencia normal. Limitar la BGC a pacientes con una ecografía normal y seguir la DRA en pacientes con una ecografía anormal redujo la FNR de la BGC (cuando se muestrean al menos dos ganglios centinela) del 13 al 10%.⁸²

Se reconoce que el uso de clips u otros métodos para marcar el ganglio con índice positivo y garantizar que el ganglio marcado se extirpe en la cirugía reduce aún más la tasa de falsos negativos.⁸³

Al realizar la cirugía BGC después de la terapia neoadyuvante en pacientes con enfermedad cN1 y un ganglio linfático positivo comprobado por biopsia, los métodos para disminuir la FNR incluyen el uso de un marcador dual (radiotrazador y colorante azul), localización preoperatoria del ganglio recortado o marcado de otra manera para asegurar la resección de ese ganglio, resección de al menos dos ganglios linfáticos centinela y uso de tinción inmunohistoquímica en los BGC.⁸⁴

El enfoque de los resultados de BCG en este entorno es el siguiente:

- Si uno o más de los ganglios linfáticos centinela están afectados patológicamente (ypN+), si hay compromiso de un ganglio linfático no centinela o si no se identifican ganglio centinela, la DRA es el enfoque estándar.
- En pacientes cN1 con una BGC negativa, si se recuperan dos ganglios centinelas, o si solo se recupera un ganglio centinela pero ese es el ganglio marcado, no se realiza DRA. Por lo general, procedemos con radiación axilar (aunque la necesidad de este tratamiento también está siendo evaluada por ensayos en curso). Sin embargo, para los pacientes con un ganglio centinela negativo que no contiene un clip u otro marcador o cambios en el sitio de la biopsia, el manejo óptimo no está claro, dada la mayor probabilidad de un BGC falso negativo. En tales situaciones, los riesgos y beneficios de una DRA versus RT axilar sola deben discutirse con el paciente, ya que aún existe incertidumbre sobre si la RT axilar es equivalente a la DRA en términos de control regional en este entorno.⁸⁵⁻⁸⁷

Cirugía de mama: si una paciente es elegible para una cirugía conservadora de mama después de la terapia neoadyuvante depende de la extensión de la afectación del tumor después del tratamiento. No se recomienda la conservación de la mama para la enfermedad multicéntrica.

Evaluación patológica: se realiza una evaluación patológica de la mama y los ganglios axilares (excepto en pacientes con una BGC negativa antes de su terapia neoadyuvante) para determinar la presencia y el alcance de la enfermedad invasiva residual después de completar el tratamiento neoadyuvante.

Evaluación de la respuesta patológica completa: el logro de la respuesta patológica completa (pCR) en la mama y la axila (ypT0/is ypN0) se correlaciona con una mejor supervivencia. Se ha demostrado que esta correlación es mayor en el cáncer de mama triple negativo, seguido del cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Los pacientes con cánceres de mama con receptor de estrógeno (RE) positivo rara vez logran una pCR con terapia endocrina neoadyuvante y, por lo tanto, se han realizado intentos para cuantificar la respuesta.^{47,88,89}

El análisis agrupado de CTNeoBC de los ensayos de cáncer de mama neoadyuvante con un seguimiento maduro tuvo como objetivo caracterizar la relación entre la pCR y los resultados a largo plazo. Se incluyeron en el estudio un total de 11.955 pacientes. Lograr una pCR en la mama y la axila (ypT0 ypN0 o ypT0/is ypN0) se relacionó con una mejor supervivencia sin complicaciones (SSC) y supervivencia general (SG) en comparación con una pCR en la mama sola. Cuando se analizó por subtipo de tumor, la asociación entre pCR y los resultados fue mayor en los subtipos más agresivos (en pacientes con triple negativo, índice de riesgo [HR] de SSC 0,24, IC del 95 %: 0,18 a 0,33, y OS HR 0,16, IC del 95 %: 0,11 a 0,25; en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo/receptor hormonal negativo que recibieron trastuzumab, EFS HR 0,15, IC del 95 % 0,09-0,27 y OS HR 0,08, IC del 95 % 0,03-0,22). Cuando se logró una pCR, el riesgo de muerte se redujo en un 84% para triple negativo, 92% para cáncer de mama HER2 positivo/HR negativo tratado con trastuzumab y 71% para cáncer de mama G3 con HR positivo/HER2 negativo cáncer. De manera similar, en los resultados de I-SPY2, la pCR se asoció con la SSC y la supervivencia sin recurrencia a distancia (DRFS) para todos los subtipos de cáncer de mama.^{46,90}

Carga de cáncer residual: la calculadora de carga de cáncer residual (RCB, por sus siglas en inglés) proporciona un enfoque estandarizado para evaluar la extensión de la

enfermedad invasiva residual en el lecho tumoral y los ganglios axilares después de QTNEO. Se demostró que las puntuaciones calculadas con esta herramienta predicen la supervivencia libre de recaídas a los 10 años, y cuando se dividen en cuatro clases (RCB-0, que es esencialmente sinónimo de pCR, RCB-I, RCB-II y RCB-III) se puede utilizar para estratificar el riesgo de recurrencia según la extensión de la enfermedad residual.^{91,92}

Un análisis combinado reciente que incluyó a 5161 pacientes demostró que el RCB predijo tanto la supervivencia sin complicaciones (SSC) como la supervivencia sin recurrencia a distancia (DRFS) tanto en la población general de pacientes como en cada uno de los cuatro subtipos de cáncer de mama (triple negativo, receptor hormonal negativo/HER2 positivo, receptor hormonal positivo/ HER2 positivo y receptor hormonal positivo/HER2 negativo), incluso cuando los resultados se ajustaron por variables como la edad, el grado del tumor, el tamaño del tumor de mama antes del tratamiento y la afectación de los ganglios. Sin embargo, la magnitud del impacto de un aumento en la puntuación RCB en estos criterios de valoración difirió ligeramente entre los subtipos. Si bien los análisis anteriores sugirieron que había poca diferencia en el pronóstico entre los pacientes que lograron pCR y aquellos con enfermedad residual mínima (RCB-0 y RCB-I, respectivamente), en este análisis más amplio hubo una diferencia notable en los resultados entre estos grupos excepto entre pacientes con cánceres con receptores hormonales positivos/HER2 negativos. El uso de RCB u otros métodos para estimar el riesgo de recurrencia de un paciente después de QTNEO puede ayudar a guiar la selección de la terapia sistémica posterior.⁹³

La respuesta patológica a la QTNEO, tanto del tumor primario como de las metástasis ganglionares, se correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad y la recidiva. Por la importancia del concepto se han desarrollado múltiples definiciones de respuesta anatopatológica por diferentes autores. Estas clasificaciones tienen en cuenta el tamaño tumoral, la presencia de carcinoma in situ, la cantidad de celularidad residual, la apariencia histológica y el grado, y la respuesta ganglionar, entre otras variables, todas ellas características relacionadas con el efecto de la quimioterapia. Sin embargo, existe

controversia a la hora de definir la respuesta patológica y no existe acuerdo sobre la mejor definición de la respuesta patológica completa.⁹⁴⁻⁹⁷

Hay por lo menos 11 clasificaciones publicadas para gradar la respuesta patológica a la QTNEO y existe una gran variabilidad en la interpretación, la aplicación y el significado de cada una. Tabla 6⁹⁸⁻¹⁰⁷

Tabla 7. Sistema de clasificación de respuesta patológica

Clasificación	Descripción
Chevallier et al. ⁹⁸	Clase 1 (pCR): desaparición de todo el tumor.
	Clase 2 (pCR): presencia de CIS, ausencia de tumor infiltrante y ganglios negativos.
	Clase 3 (pPR): presencia de carcinoma infiltrante con alteraciones estromales.
	Clase 4 (pNR): pequeñas alteraciones de la apariencia inicial del tumor.
Sinn et al. ⁹⁹	Grado 0: no efecto.
	Grado 1: resorción y esclerosis tumoral.
	Grado 2: foco infiltrante mínimo de 5mm o menor.
	Grado 3: solo focos no invasivos residuales.
	Grado 4: no se detectan células tumorales viables.
Sataloff et al. ¹⁰⁰	T-A (pCR): efecto terapéutico total o casi total.
	T-B (pPR): más del 50% de efecto terapéutico, pero menos de un efecto total o casi total.
	T-C (pPR): menos del 50% de efecto terapéutico, pero evidente.
	T-D (pNR): ausencia de efecto terapéutico
Honkoop et al. ¹⁰¹	Respuesta completa: ausencia de enfermedad residual en la mama y en la axila.
	Enfermedad residual mínima: presencia solo microscópica de enfermedad residual en la mama o en la axila.
	Enfermedad residual macroscópica: enfermedad macroscópica residual en la mama o en la axila.
Kuerer et al. ¹⁰²	pCR: ausencia de tumor residual.
	pPR: 1cm ³ o menos de tumor macroscópico residual (se incluyen los focos microscópicos de células residuales).
	pNR: más de 1cm ³ de tumor macroscópico residual.
NSABP B-18 ¹⁰³	pCR: ausencia de células tumorales infiltrantes.
	pPR: presencia de células tumorales individuales o en pequeños grupos en un estroma desmoplásico o hialinizado.

	pNR: el tumor no muestra ninguno de los cambios descritos anteriormente
Miller y Payne. ¹⁰⁴ Propuesta estatus axilar. ¹⁰⁵	Grado 1 (pNR): ausencia de respuesta
	Grado 2 (pPR): reducción menor al 30%
	Grado 3 (pPR): reducción entre el 30 y el 90%
	Grado 4 (casi pCR): reducción superior al 90%
	Grado 5 (pCR): ausencia de cáncer infiltrante residual. Puede haber CIS
	N-A: axila negativa verdadera
	N-B: ganglios axilares positivos sin respuesta terapéutica
	N-C: ganglios axilares positivos, pero con evidencias de respuesta terapéutica
Japanese Breast Cancer Society. ¹⁰⁶	N-D: ganglios axilares positivos inicialmente, pero negativizados tras tratamiento
	Grado 0: ausencia de respuesta
	Grado 1: escasa respuesta. (a) Respuesta leve. (b) Respuesta moderada superior a 1/3 de células tumorales, pero inferior a los 2/3
	Grado 2: respuesta acentuada, superior a los 2/3 de las células tumorales
American Joint Committee on Cancer. ¹⁰⁷	Grado 3: respuesta completa
	yT1: tumor residual de 2cm o menos
	yT2: tumor residual de más de 2cm, pero de no más de 5cm
	yT3: tumor residual de más de 5cm
	yT4: tumor residual que invade pared torácica o piel
	yN0: ausencia de metástasis ganglionares
	yN1: metástasis en 3 o menos ganglios
	yN2: metástasis en 4-10 ganglios
yN3: metástasis en más de 10 ganglios	
Carga tumoral residual. ¹⁰⁸	RCB-0 (pCR): ausencia de tumor mamario y ganglionar
	RCB-I (pPR): respuesta parcial
	RCB-II (pPR): respuesta parcial
	RCB-III (pNR): quimiorresistencia

CIS: carcinoma *in situ*; pCR: respuesta patológica completa; pNR: ausencia de respuesta patológica; pPR: respuesta patológica parcial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama, es un problema de salud pública, que a pesar de tener tamizaje que ayudan para la detección temprana, es el primer lugar en incidencia a nivel mundial y el segundo lugar en mortalidad después del cáncer de pulmón, en México ocupa el primer

lugar en presentación y primer lugar en mortalidad con el cáncer de próstata, datos más actuales de GLOBOCAN 2020.

El cáncer de mama se etapifica basado en el tamaño de tumor, la presencia a ganglios linfáticos y presencia de enfermedad metastásica, de acuerdo a la etapa se determina pronóstico y el manejo a cada paciente, tomando en cuenta también la inmunohistoquímica, se determina si la paciente es candidata de un inicio a tratamiento quirúrgico o tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

El tratamiento neoadyuvante, es decir tratamiento sistémico antes de la cirugía, tiene como objetivo reducir el riesgo de recurrencia a distancia, disminuir la extensión de la enfermedad, brindar información sobre la respuesta a tratamiento y guiar la recomendación para tratamiento adyuvante, permitir una cirugía menos extensa en mama o axila y reducir las complicaciones posoperatorias. La ausencia de cáncer invasivo después del tratamiento sistémico neoadyuvante es un factor pronóstico para la recurrencia, especialmente en aquellos con inmunohistoquímica triple negativo o positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico.

La literatura reporta respuesta patológica en pacientes con cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico en terapias basada en platinos, antraciclinas, taxanos y trastuzumab cercanas al 50% y hasta un 66% al agregar pertuzumab. Consideramos que valorar la respuesta patológica de las pacientes es de suma importancia, valorar los esquemas de quimioterapia que mejor respuesta patológica completa presenten y poder impactar en el pronóstico de las pacientes.

Debido a lo anterior surgió la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la respuesta patológica de la quimioterapia neoadyuvante con doble bloqueo anti HER-2 en la paciente que fueron tratadas en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez?

JUSTIFICACIÓN

La respuesta patológica completa en paciente con cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico reportada es de un 50 a 66%, depende de factores como tamaño tumoral, ganglios positivos, grado histológico, receptores hormonales, el uso de trastuzumab solo o combinado con pertuzumab, a si como los diferentes esquemas de quimioterapia que se utilizan y están descritos en la literatura.

Por lo tanto es importante establecer la respuesta patológica de la quimioterapia neoadyuvante con doble bloqueo en paciente con cáncer de mama positivo para receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico. Lo anterior podría comprar los tratamientos establecidos a nivel mundial con nuestra población, evaluar la eficacia de los mismos, lo cual podría brindar un mejor pronostico a nuestras pacientes.

HIPÓTESIS

La quimioterapia con doble bloqueo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico presenta tasa de respuesta patológica de al menos 60%, al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la respuesta patológica completa con doble bloqueo anti HER-2 en el tratamiento neoadyuvante en paciente con cáncer de mama con sobre expresión del mismo en el servicio de Oncología Médica, de acuerdo a RCB(Residual Cancer Burden).

Secundarios

- Determinar el tipo histológico más frecuente.
- Determinar la edad de las pacientes al inicio del tratamiento.
- Determinar el grado histológico.
- Determinar el tamaño tumoral.
- Determinar tipo de medición de HER-2 (IHQ ó Inmunofluorescencia)
- Determinar los receptores hormonales.
- Determinar metástasis ganglionares.

- Determinar el esquema de quimioterapia neoadyuvante y ciclos de tratamiento recibidos.
- Determinar al tratamiento que fueron sometidas posterior a quimioterapia (cirugía conservadora o mastectomía).
- Establecer la respuesta patológica completa con escala de RCB.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de investigación: observacional, transversal y retrospectivo.

Lugar de realización del estudio

UMAE Hospital De Ginecología y Obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez CNM La Raza, en el servicio de oncología médica.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA EL GRUPO DE ESTUDIO

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Expediente clínico completo de pacientes, atendidas en el servicio de Oncología Médica de la UMAE HGO3 CMN La Raza con diagnóstico de cáncer de mama con inmunohistoquímica HER2 positiva del 01 de enero de 2021 al 30 junio de 2023.
2. Pacientes con diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímica que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante, anti HER-2 con doble bloqueo.
3. Pacientes con seguimiento en la unidad.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con expediente clínico incompleto
2. Pacientes que perdieran seguimiento de su atención médica

Tipo de estudio

- Por el control de la maniobra: Observacional.
- Por la temporalidad de la información: Retrospectivo.
- Por el número de mediciones del fenómeno: transversal.

UNIVERSO DE ESTUDIO: mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que presentan en expediente clínico atención Oncológica con reporte histopatológico e inmunohistoquímica de cáncer mama HER-2 positivo tratadas con quimioterapia neoadyuvante y doble bloqueo anti HER-2 en la consulta externa de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza” servicio de Oncológica Medica, en el periodo de enero del 2021 a 30 de junio de 2023.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Para la recolección de datos de este protocolo el Investigador asociado Dr. Edgar Flores Saucedo, residente de tercer año de la subespecialidad de rama de Oncología Ginecológica, reviso expedientes electrónicos y físico de pacientes con reporte histopatológico de cáncer de mama HER2 positivo tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el periodo comprendido del 01 de enero del 2021 al 30 de junio del 2023 y se reviso el expediente de consulta externa de las pacientes hasta el 30 de junio del 2023, se solicito al servicio de Información Médica y Archivo Clínico (ARIMAC) a través de un oficio la disposición de expedientes clínicos de las pacientes que se sometieron a este procedimiento en las fechas ya mencionadas, subsecuentemente se busco la información en cada expediente para el adecuado llenado de la hoja de recolección de datos y esa información se concentro a una base de datos por medio del programa Excel; dicha base de datos se proporcionó únicamente a la Dra. Jaqueline Aguirre Gómez investigador adscrito al Instituto Mexicano del Seguro Social, responsable

del trabajo de investigación, quien hizo procesamiento y análisis estadístico de la información.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la estadística descriptiva se utilizaron: en las variables cualitativas frecuencias y proporciones. Para las variables cuantitativas medidas de tendencia central calculando la media (μ) de los datos y desviación estándar para los que tengan distribución normal, mediana y percentiles para variables con libre distribución.

Se usó paquete estadístico SPSS V20.0.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se incluyeron todas las pacientes con criterios de inclusión

Variables de interés

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional y Fuente de información	Tipo de variable y escala de medición	Estadística
VARIABLES DE INTERÉS:				
Tipo histológico	Características microscópicas de muestra de tejido ²⁶	Se tomará el reporte de biopsia realizado en el tumor inicial.	Cualitativa nominal Carcinomas Invasivo: -Infiltración ductal -Lobulillar invasivo -Ductal/lobulillar -Mucinoso (coloide) -Tubular -Medular -Papilar	Frecuencia simple y proporciones
Edad al inicio tratamiento	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento. ⁸	Edad a la que inicio el tratamiento oncológico referido en la nota de consulta.	Cualitativa discreta (años cumplidos)	Medias y Ds.

Grado histológico	Se dividen en tres grados según una combinación de características arquitectónicas y citológicas. ²⁷	Se tomará el reporte de biopsia realizado en el tumor inicial.	Cualitativa ordinal: -Grado 1: Bien diferenciados -Grado 2: Moderadamente diferenciado -Grado 3: Pobremente diferenciado	Frecuencia simple y proporciones
Tamaño tumoral inicial	Medición clínica en centímetro del tamaño de tumor inicial. ³⁹	Se tomará las medidas de tumor de la nota inicial.	Cualitativa discreta (centímetros)	Medias y DS.
Metástasis ganglionar	Presencia de celular cancerosas o Cambio de tamaño y consistencia clínica en ganglios regionales. ³⁹	Se tomará de la exploración de la nota inicial y en caso de realización de biopsia por aspiración con aguja fina de los resultados de patología.	Cualitativa (positiva/negativa)	Frecuencia simple y proporciones
Receptor hormonal	Presencia de expresión de receptor de estrógenos y progesterona en glandula de la mama. ²⁸	Se toma del reporte de inmunohistoquímica que se realiza en la unidad.	(Cuantitativa, continua) RE: Porcentaje 0-100%. RP: Porcentaje 0-100%.	Frecuencia simple y proporciones
HER2, tipo de medición	Receptor de tirosina quinasa huérfano que pertenece a la familia de receptores epidérmicos humanos. ³⁴	Se toma del reporte de inmunohistoquímica que se realiza en la unidad.	Cualitativa nominal: -Inmunohistoquímica -Inmunofluorescencia.	Frecuencia simple y proporciones
Quimioterapia neoadyuvante	Tratamiento sistémico del cáncer de mama antes de la terapia quirúrgica definitiva. ⁵⁸	Se toma de las notas del expediente clínico de oncología médica.	Cualitativa nominal: Docetaxel/carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab Paclitaxel/carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab	Frecuencia simple y proporciones

			Doxorrubina/ciclofosfami da/paclitaxel/trastuzumab/ pertuzumab. Doxorrubina/ciclofosfamid a/docetaxel/trastuzumab/p ertuzumab. Otros.	
Ciclos de quimioterapia	Período de tratamiento seguido por un período de descanso (sin tratamiento) que se repite con un programa regular. ⁵⁸	Se toma de las notas del expediente clínico de oncología medica.	(Cuantitativa, continúa) 1-20	Frecuencia simple y proporciones
Tratamiento al que fueron sometidas posterior quimioterapia	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedad o síntomas. ⁷⁶	Determinar tratamiento quirúrgico que se realizo posterior a la quimioterapia.	Cualitativo nominal (cirugía conservadora/ mastectomía/ biopsia de ganglio centinela/disección radical axilar).	Frecuencia simple y proporciones
Respuesta patológica completa	La presencia y el alcance de la enfermedad invasiva residual después de completar el tratamiento neoadyuvante. ⁴⁷	Se tomarán en cuenta pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, que se hayan recibido quimioterapia neoadyuvante con doble esquema anti HER2.	Cualitativa nominal: RCB-0 (pCR): ausencia de tumor mamario y ganglionar. RCB-I (pPR): respuesta parcial. RCB-II (pPR): respuesta parcial. RCB-III (pNR): quimiorresistencia.	Frecuencia s simples y proporciones.

RECURSOS.

Recursos materiales:

Se contó con expedientes en físico y electrónico disponible, sistema de cómputo.

Recursos físicos:

Se registraron un total de 226 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo durante el periodo de 01 de enero de 2021 al 30 junio de 2023.

Recursos financieros:

Este proyecto no causó costos de financiamiento para la institución, sin embargo los gastos no previstos que generó el estudio corrieron a cargo de los investigadores.

ASPECTOS ÉTICOS

1. El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerado como investigación sin riesgo y se realizará en una población no vulnerable.
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo será sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1905 del Instituto Mexicano del Seguro Social.
 - c. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - d. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmarán una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantice reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.

- e. La publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos y de ninguna manera expondrá información de las pacientes que pudiera contribuir a identificarlas.
 - f. Aunque no se espera algún beneficio para las participantes, se espera que el conocimiento obtenido mejore la asistencia médica de las futuras pacientes con la enfermedad, por lo tanto el balance riesgo-beneficio es favorable.
4. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, y el Informe Belmont.
 5. Dado que se trata de un estudio sin riesgo por ser una revisión retrospectiva de registros clínicos, se buscará la confidencialidad de los datos de identificación de los participantes. Se otorgará consentimiento informado a las pacientes en las que durante la realización de nuestra investigación se tenga contacto, como en las citas de consulta externa.

Resultados

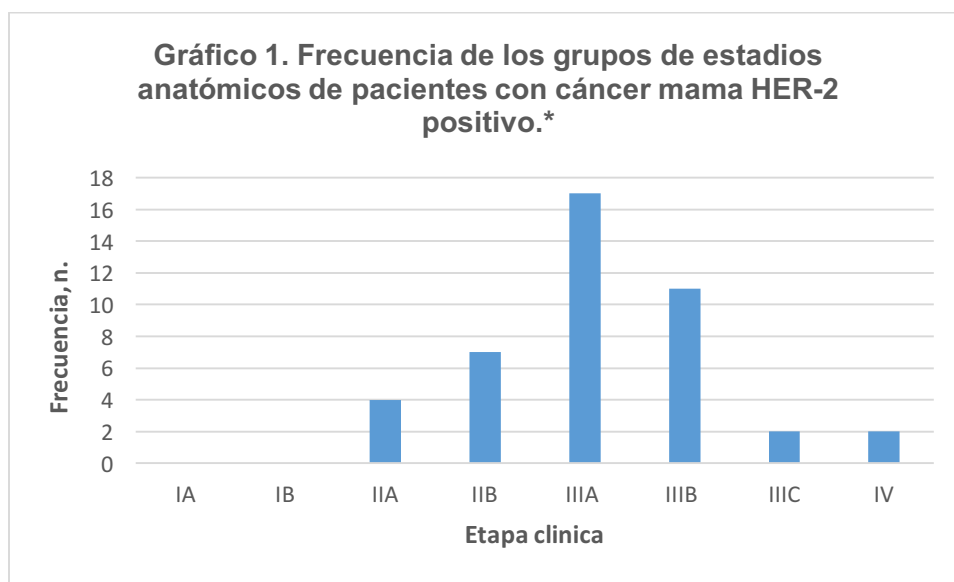
Se analizaron 43 pacientes derechohabientes con atención Oncológica con reporte histopatológico e inmunohistoquímica de cáncer mama HER-2 positivo tratadas con quimioterapia neoadyuvante y doble bloqueo anti HER-2 en la consulta externa de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza” servicio de Oncológica Medica, en el periodo de enero del 2021 a 30 de junio de 2023. La mediana de edad fue de 52 años (mínimo 27, máximo 84 años). El tipo histológico más frecuente fue la infiltración dual en el 90.7% (n=39) de los registros, seguido de tipo papilar en 7% (n=3) y medular solo en una paciente fue reportado (2.3%). Los tipos histológicos de infiltración ductal, ductal/lobulillar, mucinoso (coloide) y tubular no estuvieron presentes en nuestra muestra. El grado histológico más frecuente fue grado 3 [pobrementemente diferenciado] (n=22, 51.2%), seguido de grado 2 [moderadamente diferenciado] (n=20, 46.5%) y en Grado 1 [bien diferenciados] como el menos frecuente (n=1, 2.3%). La mediana del tamaño tumoral fue de 6 cm (mínimo 2.5 cm, máximo 20 cm). Todas las pacientes tenían el tipo de medición de HER-2 por IHQ (inmunohistoquímica). La presencia de metástasis ganglionares fue del 88.4% (n= 38). La etapa clínica de los grupos de estadios anatómicos que presentaban las pacientes fue la siguiente. No se encontró ningún registro de pacientes en etapa AI y IB. La frecuencia de la etapa clínica IIA fue del 9.3% (n=4), 16.3% etapa IIB (n=7), 39.5% etapa IIIA (n=17), 25.5% etapa IIIB (n=11) y para las etapas IIIC y IV la frecuencia fue de 4.7% respectivamente (n=2, para cada etapa). Los resultados se muestran en la tabla 8 y grafico 1 a continuación.

Tabla 8. Características generales, tipo y grado histológico, tamaño de tumor y tipo de medición de HER-2 de las participantes del estudio. *

Variable	Descripción n (%)
n	43
Edad, años. Mediana (mín-max)	52 (27, 84)
Tipo histológico	
Infiltración ductal	39 (90.7)
Lobulillar invasivo	0 (0)
Ductal/lobulillar	0 (0)
Mucinoso (coloide)	0 (0)
Tubular	0 (0)
Medular	1 (2.3)

Papilar	3 (7.0)
Grado histológico	
Grado 1: Bien diferenciados	1 (2.3)
Grado 2: Moderadamente diferenciado	20 (46.5)
Grado 3: Pobremente diferenciado	22 (51.2)
Tamaño tumoral, cm	6 (2.5, 20)
Tipo de medición de HER-2	
IHQ Inmunohistoquímica	43 (100)
Inmunofluorescencia	0 (0)
Metástasis ganglionares	38 (88.4)
Etapa clínica	
IA	0 (0)
IB	0 (0)
IIA	4 (9.3)
IIB	7 (16.3)
IIIA	17 (39.5)
IIIB	11 (25.5)
IIIC	2 (4.7)
IV	2 (4.7)

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje).



Las variables se describen como frecuencia (n).

Al determinar el esquema de quimioterapia neoadyuvante, el 32.6% (n= 14) recibió el esquema con Epirubicina/ ciclofosfamida/ paclitaxel / trastuzumab/ pertuzumab, el 25.6% (n=11) recibieron el esquema de epirubicina/ ciclofosfamida/ docetaxel/ trastuzumab/ pertuzumab, 20.9% (n=9) tuvo el esquema con Docetaxel/ carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab, solo 5 pacientes (11.6%) recibió Doxorubicina/ ciclofosfamida/

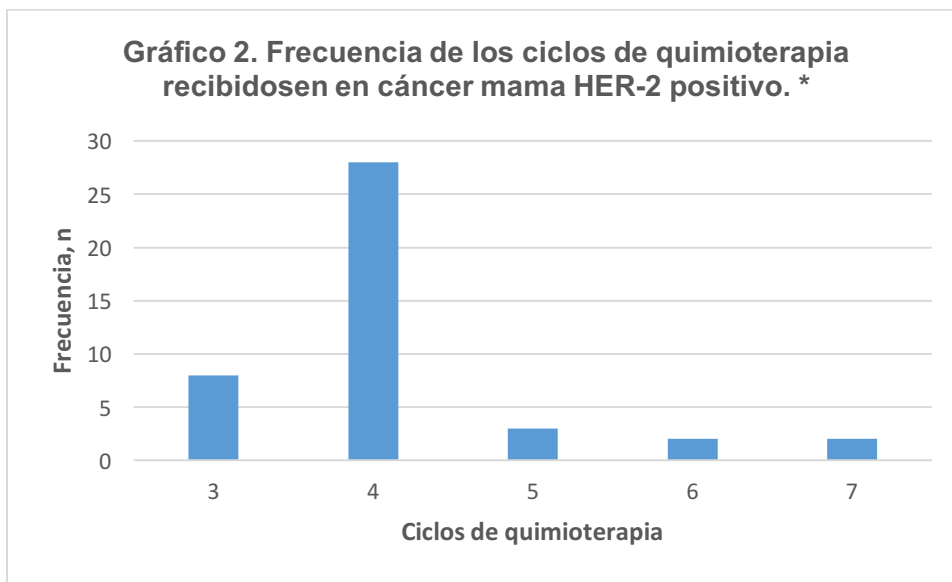
paclitaxel/ trastuzumab/ pertuzumab, el 7% (n=3) recibió Doxorrubina/ ciclofosfamida/ docetaxel/ trastuzumab/ pertuzumab y solo una paciente (2.3%) recibió el esquema de tratamiento con Paclitaxel/ carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab. [Tabla 9]

Tabla 9. Frecuencia de los diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer mama HER-2 positivo.*

Esquema	n (%)
Docetaxel/carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab.	9 (20.9)
Paclitaxel/carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab	1 (2.3)
Doxorrubina/ciclofosfamida/paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab	5 (11.6)
Doxorrubina/ciclofosfamida/docetaxel/trastuzumab/pertuzumab	3 (7.0)
Epirubicina/ciclofosfamida/ docetaxel /trastuzumab/pertuzumab	11 (25.6)
Epirubicina/ciclofosfamida/ paclitaxel /trastuzumab/pertuzumab.	14 (32.6)

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje).

Respecto a los ciclos de quimioterapia se encontró que como mínimo el período de tratamiento fue de 3 ciclos (n=8, 18.6%). El tratamiento más frecuente fue realizar 4 ciclos (n=28, 65.1%), solo 3 pacientes tuvieron 5 ciclos de quimioterapia (7%) y como menos frecuente fueron el uso de 6 y 7 ciclos (n=2, 4.7%, respectivamente) [Gráfico 2].



*Las variables se describen como frecuencia (n).

Se analizó el uso de la dosis densa o convencional de quimioterapia, el 14% recibió dosis densas y el 86% se usó la dosis convencional, como se muestra en la tabla a continuación. [Tabla 10]

Tabla 10. Frecuencia de dosis de quimioterapia en su modalidad convencional o densa en las pacientes con cáncer mama HER-2 positivo

	n (%)
Dosis densa	6 (14)
Dosis convencional	37 (86)

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje).

Al determinar el tratamiento que fueron sometidas las pacientes posteriores a quimioterapia (cirugía conservadora o mastectomía) encontramos lo siguiente. Solo 2 pacientes (4.7%) registraron cirugía conservadora con biopsia de ganglio centinela. El 11.6% (n=5) tuvieron cirugía conservadora con disección radical de axila. Solo una paciente fue sometida a mastectomía simple con biopsia de ganglio centinela (2.3%). La mastectomía radical modificada fue la técnica mas frecuente posterior al tratamiento con quimioterapia reportándose en un 74.4% (n=32). Hubo 3 registros de pacientes que no se operaron por progresión favorable (7%). [Tabla 11]

Tabla 11. Frecuencia de los principales tratamientos posterior a quimioterapia (cirugía conservadora o mastectomía). *

	n (%)
Cirugía conservadora con biopsia de ganglio centinela	2 (4.7)
Cirugía conservadora con disección radical de axila	5 (11.6)
Mastectomía simple con biopsia de ganglio centinela	1 (2.3)
Mastectomía radical modificada	32 (74.4)
No se operó por progresión favorable	3 (7)

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje).

El analizar la respuesta patológica completa con escala de RCB después de completar el tratamiento neoadyuvante se encontró lo siguiente. La frecuencia de RCB-0 (pCR) [ausencia de tumor mamario y ganglionar] fue del 60.5% (n=26), el 23.3% (n=10) con RCB-I (pPR) [respuesta parcial], el 7% (n=3) con RCB-II (pPR) [respuesta parcial] y solo una paciente con RCB-III (pNR) [quimiorresistencia]. Los resultados se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Respuesta patológica completa con escala de RCB RCB, después de completar el tratamiento neoadyuvante. *

	n (%)
RCB-0 (pCR)	26 (60.5)
RCB-I (pPR)	10 (23.3)
RCB-II (pPR)	3 (7.0)
RCB-III (pNR)	1 (2.3)
No se operó por progresión favorable	3 (6.9)

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje).

Al determinar la respuesta patológica del doble bloqueo anti HER-2 Neoadyuvante en pacientes tratada por cáncer de mama se describen a continuación.

Para el esquema de tratamiento 1 [Docetaxel/carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab], la respuesta patológica completa con escala de RCB después de completar el tratamiento neoadyuvante fue para RCB-0 = 26.9%, RCB-I= 10%, RCB-II= 33.3%. Esquema de tratamiento 2 [Paclitaxel/carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab] la respuesta patológica para RCB-0= 3.8%. Respecto al esquema de tratamiento 3 [Doxorrubina/ciclofosfamida/paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab] la respuesta patológica fue para RCB-0= 7.6% y RCB-I=30%. Sobre el esquema de tratamiento 4 Doxorrubina/ciclofosfamida/docetaxel/trastuzumab/pertuzumab] la respuesta patológica fue para RCB-0= 7.6%. en consideración al esquema de tratamiento 5 [Epirubicina/ciclofosfamida/docetaxel/trastuzumab/pertuzumab] respuesta patológica fue para RCB-0=23%, RCB-I=20%, RCB-II=33.3%. Finalmente, el esquema de tratamiento 6 [Epirubicina/ciclofosfamida/paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab] la respuesta patológica al completar el tratamiento neoadyuvante fue para RCB-0=30.7%, RCB-I= 40%, RCB-II=33.3% y RCB-III=100%. Los resultados no son estadísticamente diferentes entre los esquemas de tratamiento y la respuesta patológica del doble bloqueo anti HER-2 Neoadyuvante en pacientes tratada por cáncer de mama ($p=0.672$). Los resultados se muestran en la tabla 13 a continuación.

Tabla 13. Respuesta patológica del doble bloqueo anti HER-2 Neoadyuvante en pacientes tratada por cáncer de mama. *

	Progreso	RCB-0	RCB-I	RCB-II	RCB-III	p**
Esquema 1	0 (0)	7(26.9)	1 (10)	1 (33.3)	0 (0)	0.672
Esquema 2	0 (0)	1 (3.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Esquema 3	0 (0)	2 (7.6)	3 (30)	0 (0)	0 (0)	
Esquema 4	1 (33.3)	2 (7.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Esquema 5	2 (66.6)	6 (23)	2 (20)	1 (33.3)	0 (0)	
Esquema 6	0 (0)	8 (30.7)	4 (40)	1 (33.3)	1 (100)	
Total (n)	3	26	10	3	1	

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje). **Análisis de ANCOVA para valor de p.

Esquema 1. Docetaxel/carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab

Esquema 2. Paclitaxel/carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab

Esquema 3. Doxorrubina/ciclofosfamida/paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab

Esquema 4. Doxorrubina/ciclofosfamida/docetaxel/trastuzumab/pertuzumab

Esquema 5. Epirrubicina/ciclofosfamida/docetaxel/trastuzumab/pertuzumab

Esquema 6. Epirrubicina/ciclofosfamida/paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PACIENTES ESTRATIFICADO POR RESPUESTA PATOLÓGICA (COMPLETA, PARCIAL Y PROGRESIÓN).

Se estratificaron las características generales de la población de estudio por respuesta patológica encontrando lo siguiente. La mediana de edad en respuesta patológica completa 55 años (min= 40, máx= 84 años), para respuesta parcial 47 años (min= 27, máx= 61 años) y progresión fue de 53 años (min= 47, máx= 60 años). El tipo histológico más frecuente en todas las respuestas fue por infiltración ductal (completa: 59%, parcial= 34% y progresión= 7%). El tipo histológico medular fue reportado solo en la respuesta patológica completa en 100% (n=1) y el tipo papilar fue para la respuesta completa 66.6% (n=2) y 33.3% para respuesta parcial (n=1). El grado histológico 1 para la respuesta patológica completa fue del 100%, grado histológico 2, la respuesta completa fue de 70% (n=14), parcial del 20% (n=4) y progresión del 10% (n=2). Para el grado histológico 3 el grado de respuesta patológica completa fue de 50% (n=11), parcial del 45.5% (n=14) y progresión de 4.5% (n=1). La mediana del tamaño del tumor en la respuesta patológica completa fue de 5.5cm (min= 2.5, máx= 12 cm), respuesta parcial de 8.8 cm (min=2.5, máx= 20 cm) y respuesta en progresión de 9.3 cm (min= 3, máx= 20 cm). En todos los grados de respuesta patológica, la medición de HER-2 fue por IHQ (Inmunohistoquímica).

La frecuencia de metástasis ganglionares para la respuesta patológica completa fue de 55.2% (n=21), respuesta parcial 36.8% (n=14) y de progresión fue del 8% (n=3). Los resultados se muestran en la tabla 14 a continuación.

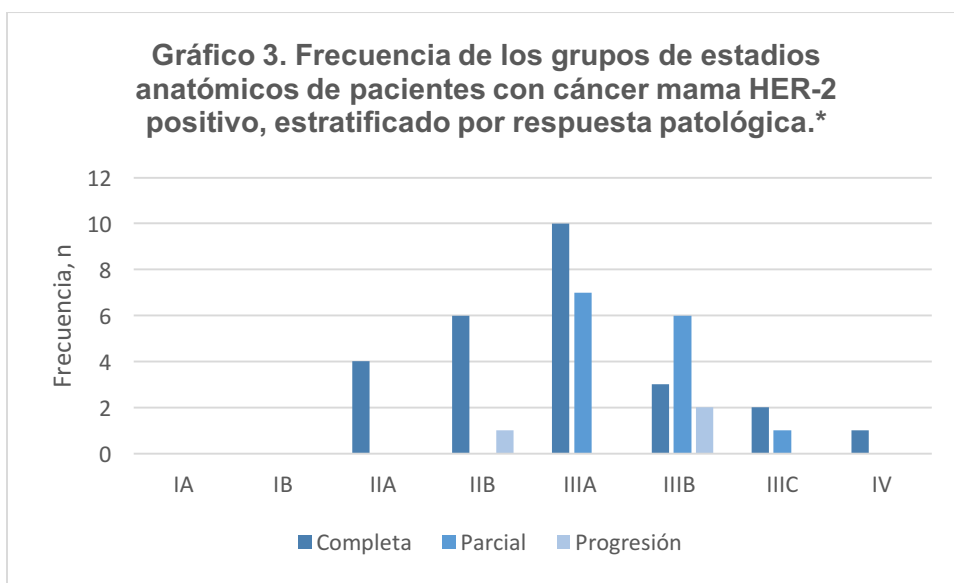
Tabla 14. Características generales, tipo y grado histológico, tamaño de tumor y tipo de medición de HER-2, estratificado por grado de respuesta patológica. *

Variable	n	Completa	Parcial	Progresión	p
n (%)	43	26 (60.4)	14 (32.5)	3 (7.1)	0.560
Edad, años (mín-max)	43	55 (40, 84)	47 (27, 61)	53 (47, 60)	0.189
Tipo histológico					
Infiltración ductal, n	39	23 (59)	13 (34)	3 (7)	
Medular, n	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0.679
Papilar, n	3	2 (66.6)	1 (33.3)	0 (0)	
Grado histológico					
Grado 1	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
Grado 2	20	14 (70)	4 (20)	2 (10)	0.345
Grado 3	22	11 (50)	10 (45.5)	1 (4.5)	
Tamaño tumoral, cm	43	5.5 (2.5, 12)	8.8 (2.5, 20)	9.3 (3, 20)	0.079
Tipo de medición de HER-2					
IHQ Inmunohistoquímica, n	43	26 (60.5)	14 (32.5)	3 (7)	0.046
Metástasis ganglionares, n	38	21 (55.2)	14 (36.8)	3 (8)	0.038

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje). Las variables continuas como mediana (mínimo, máximo).** Chi cuadrada

La frecuencia de los grupos de estadios anatómicos de pacientes con cáncer mama HER-2 positivo, estratificado por respuesta patológica fue la siguiente. Para la respuesta

patológica completa fue 15.3% para estadio IIA (n=4), IIB= 23% (n=6), IIIA= 38.4% (n=10), IIIB= 11.5% (n=3), IIIC= 7.6% (n=2) y IV= 3.8% (n=1). Para la respuesta patológica parcial, la frecuencia de estadio IIIA= 50% (n=7), IIIB= 42.8% (n=6) y IIIC= 7.2% (n=1). La respuesta patológica en progresión el estadio IIB=33.3% (n=1) y IIIB= 66.6% (n=2). Gráfico 3



*Las variables se describen como frecuencia (n).

Respecto a la frecuencia de dosis de quimioterapia en su modalidad convencional o densa en las pacientes con cáncer mama HER-2 positivo, estratificado por grado de respuesta patológica, la dosis convencional fue la más frecuente en todos los grados de respuesta patológica (respuesta completa= 59.5% (n=22), respuesta parcial en 35% (n=13) y respuesta con progresión del 5.5% (n=2)). Secundario, la respuesta a dosis densa (respuesta completa= 66.8% (n=4), respuesta parcial en 16.6% (n=2) y respuesta con progresión del 16.6% (n=1)). Tabla 15

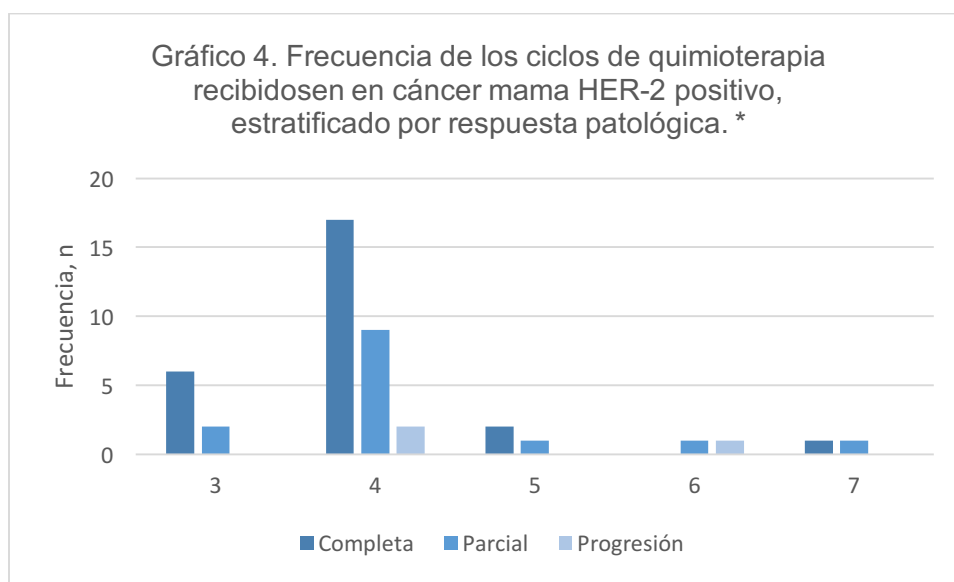
Tabla 15. Frecuencia de dosis de quimioterapia en su modalidad convencional o densa en las pacientes con cáncer mama HER-2 positivo, estratificado por grado de respuesta patológica.*

	Completa	Parcial	Progresión	P*
n (%)	26 (50.4)	14 (32.5)	3 (7.1)	

Dosis densa	6	4 (66.8)	1 (16.6)	1 (16.6)	0.075
Dosis convencional	37	22 (59.5)	13 (35)	2 (5.5)	

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje).** Chi cuadrada

Al comparar la frecuencia de los ciclos de quimioterapia recibidos en cáncer mama HER-2 positivo, estratificado por respuesta patológica, para la respuesta patológica completa la frecuencia de 4 ciclos fue la terapéutica más usada (n= 17, 65.3%), seguido de 3 ciclos (n=6, 23%), 5 ciclos (n= 2, 7.6%, y para 6 y 7 ciclos fueron los menos frecuentes (n=1, 3.8% respectivamente). Para la respuesta patológica parcial, 4 ciclos fueron los más frecuentes (n=9, 64.2%), 3 ciclos (n=2, 14.2%), y para 5, 6 y 7 ciclos la frecuencia fue de 7.1% (n=1, respectivamente). Para la respuesta patológica en progresión, 2 pacientes recibieron 4 ciclos (66.6%) y solo 1 paciente recibió 6 ciclos (33.3%). Gráfico 4



*Las variables se describen como frecuencia (n).

Referente a la frecuencia de los principales tratamientos posterior a quimioterapia (cirugía conservadora o mastectomía) estratificado por grado de respuesta patológica, la cirugía conservadora con biopsia de ganglio centinela mostro un grado de respuesta completa del 100 % (n=2), la cirugía conservadora con disección radical de axila mostro un grado de respuesta patológica completa del 60% (n=3) y parcial del 40% (n=2), la mastectomía simple con biopsia de ganglio centinela refirió 100% en respuesta completa (n=1), referente a la mastectomía radical modificada, la respuesta patológica completa

fue del 62.5% (n=20) y para respuesta parcial fue de 37.5% (n=12). Para el grado de respuesta patológica en progresión no fue necesario el procedimiento quirúrgico por progresión favorable en todos los casos (n=3, 100%). Tabla 16

Tabla 16. Frecuencia de los principales tratamientos posterior a quimioterapia (cirugía conservadora o mastectomía), estratificado por grado de respuesta patológica.*

		Completa	Parcial	Progresión	p
	n (%)	26 (50.4)	14 (32.5)	3 (7.1)	
Cirugía conservadora con biopsia de ganglio centinela	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)	
Cirugía conservadora con disección radical de axila	5	3 (60)	2 (40)	0 (0)	
Mastectomía simple con biopsia de ganglio centinela	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0.584
Mastectomía radical modificada	32	20 (62.5)	12 (37.5)	0 (0)	
No se operó por progresión favorable	3	0 (0)	0 (0)	3 (100)	

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje).** Chi cuadrada

La respuesta patológica del doble bloqueo anti HER-2 neoadyuvante en pacientes tratada por cáncer de mama, estratificado por grado de respuesta patológica fue la siguiente. Para el esquema de tratamiento 1 [Docetaxel/carboplatino/trastuzumab/pertuzumab] la respuesta patológica parcial fue de 77.74% (n=7) y para la respuesta parcial el 22.3% (n=2). Para el esquema de tratamiento 2 [Paclitaxel/carboplatino/trastuzumab/pertuzumab] la respuesta patológica parcial fue del 100% (n=1). El tratamiento con el esquema 3 [Doxorrubina/ciclofosfamida/paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab] la respuesta patológica parcial fue del 40% (n=2) y para la respuesta parcial 60% (n=3). El esquema 4 [Doxorrubina/ciclofosfamida/docetaxel/trastuzumab/pertuzumab] la respuesta

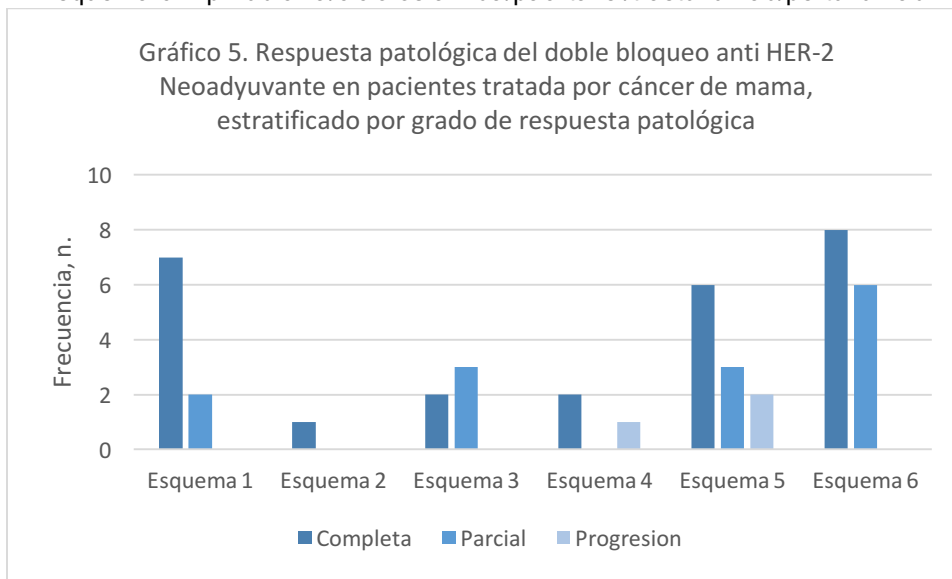
patológica parcial fue del 66.6% (n=2) y 33.3% para pacientes con progresión (n=1). Esquema 5 [Epirubicina/ciclofosfamida/docetaxel/trastuzumab/pertuzumab] la respuesta patológica parcial fue del 54.5% (n=6), para respuesta parcial fue del 27.3% (n=3) y un 18.2% para progresión (n=2). Esquema de tratamiento 6 [Epirubicina/ciclofosfamida/paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab] la respuesta patológica parcial fue del 57% (n=8) y para progresión parcial del 43% (n=6). Tabla 17, grafico 5.

Tabla 17. Respuesta patológica del doble bloqueo anti HER-2 Neoadyuvante en pacientes tratada por cáncer de mama, estratificado por grado de respuesta patológica. *

	n	Completa	Parcial	Progresión	P
	n (%)	26 (50.4)	14 (32.52)	3 (7.1)	
Esquema 1	9	7(77.7)	2 (22.3)	0 (0)	
Esquema 2	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
Esquema 3	5	2 (40)	3 (60)	0 (0)	
Esquema 4	3	2 (66.6)	0 (0)	1 (33.4)	0.672
Esquema 5	11	6 (54.5)	3 (27.3)	2 (18.2)	
Esquema 6	14	8 (57)	6 (43)	0 (0)	

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje). **Análisis de ANCOVA para valor de p.

- Esquema 1. Docetaxel/carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab
- Esquema 2. Paclitaxel/carboplatino/ trastuzumab/ pertuzumab
- Esquema 3. Doxorrubina/ciclofosfamida/paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab
- Esquema 4. Doxorrubina/ciclofosfamida/docetaxel/trastuzumab/pertuzumab
- Esquema 5. Epirubicina/ciclofosfamida/docetaxel/trastuzumab/pertuzumab
- Esquema 6. Epirubicina/ciclofosfamida/paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab.



Los resultados de la frecuencia de la respuesta inmunoquímica (luminal o HER2 puro), estratificado por grado de respuesta patológica fue la siguiente. La respuesta inmunoquímica de pacientes con respuesta patológica completa fue del 65% (n=13) y respuesta parcial del 35% (n=7). Para la repuesta de inmunoquímica para HER2 puro, la respuesta patológica parcial fue del 56% (n=13), respuesta parcial del 30.5% (n=7) y en progresión del 13.5% (n=3). Los resultados se muestran en la tabla 18 a continuación.

Tabla 18. Frecuencia dela respuesta inmunoquímica (luminal o HER2 puro), estratificado por grado de respuesta patológica.*

		Completa	Parcial	Progresión	p
Inmunohistoquimica	n	26 (50.4)	14 (32.5)	3 (7.1)	
Luminal	20	13 (65)	7 (35)	0 (0)	0.458
HER2 puro	23	13 (56)	7 (30.5)	3 (13.5)	

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje).** Chi cuadrada

Tasa de respuesta patológica de pacientes con cáncer de mama HER-2 sobre expresado tratadas con doble bloqueo anti her-2 neoadyuvante.

Se registraron un total de 43 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo durante el periodo de 01 de enero de 2021 al 30 junio de 2023. La tasa de respuesta patológica completa fue del 50.4%, respuesta parcial del 32.5% y progresión del 7.1% de pacientes con cáncer de mama HER-2 sobre expresado tratadas con doble bloqueo anti HER-2 neoadyuvante (tabla 18).

Tabla 18. Tasa de respuesta patológica de pacientes con cáncer de mama HER-2 sobre expresado tratadas con doble bloqueo anti her-2 neoadyuvante.

	Completa	Parcial	Progresión
Tasa de respuesta patológica	50.4%	32.5%	7.1%

Datos por 100 pacientes.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El cáncer de mama es una neoplasia maligna que afecta la glándula mamaria se encuentran sobre el músculo pectoral mayor, entre el borde lateral al esternón y línea axilar anterior, se extiende en término medio de la 3.^a a 7.^a costilla, los ligamentos de cooper le dan sostén al seno y lo unen a la pared torácica. La mama se conforma de 15 a 20 lóbulos, la grasa que cubre los lóbulos determina el tamaño y la forma de los senos. Cada lóbulo está formado por lobulillos que contienen las glándulas responsables de la producción de leche en respuesta a la estimulación hormonal.¹

En México se reporta una incidencia de 28.2% con un total de 29 929 casos, ocupando el primer lugar de neoplasias malignas en la población en general, así como en la población femenina en el 2020. Con una mortalidad de 8.8%, se reportaron 7 931 defunciones por esta causa en 2020.³

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la respuesta patológica del doble bloqueo anti HER-2 Neoadyuvante en pacientes tratada por cáncer de mama en el servicio de Ginecología Oncológica.

Gracias a los avances en el campo de la biología molecular, el cáncer de mama se ha clasificado en cuatro subtipos moleculares que Perou, et al. Describen basados en su expresión génica como luminal A, luminal B, sobreexpresión de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) y basales. La evolución clínica de cada subtipo molecular del cáncer de mama es diferente y marca la pauta para el tratamiento junto con otras características clinicopatológicas, de tal forma que los luminales que se caracterizan por la expresión de receptores hormonales (RH) y un comportamiento menos agresivo se benefician de tratamiento hormonal con o sin quimioterapia. Los que sobreexpresan HER-2 tienen un comportamiento más agresivo y se benefician de terapias dirigidas como el trastuzumab y el pertuzumab en combinación con quimioterapia. Finalmente, los basaloides se tratan principalmente con quimioterapia y tienen el peor pronóstico por su comportamiento biológico y menos opciones terapéuticas comparados con los subtipos previos.²⁸⁻³¹

La frecuencia promedio de subgrupos de nidos por estos marcadores es la siguiente en México: receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4% y triples negativos 23.1%.^{32,33}

HER-2 se amplifica, lo que lleva a una sobreexpresión de HER-2 en aproximadamente el 15 % de los carcinomas de mama. Este mecanismo confiere un mal pronóstico (debido al efecto sobre la proliferación, migración, invasión y supervivencia celular, todas características del cáncer), por otro lado ofrece la posibilidad única de utilizar un enfoque de tratamiento dirigido.³⁴

Existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen HER-2. Sobre expresión del producto proteico HER-2: transferencias Western, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o Inmunohistoquímica.

La terapia neoadyuvante se refiere al tratamiento sistémico del cáncer de mama antes de la terapia quirúrgica definitiva (es decir, la terapia preoperatoria).

Si bien toda la terapia sistémica administrada para el cáncer de mama invasivo no metastásico tiene como objetivo reducir el riesgo de recurrencia a distancia, el propósito de administrarla antes de la cirugía es disminuir la extensión de la enfermedad en la mama y/o los ganglios linfáticos regionales y brindar información sobre la respuesta al tratamiento con terapias adyuvantes directas. La reducción del estadio puede permitir una cirugía menos extensa en el seno y/o la axila, lo que incluye evitar los riesgos asociados con la reconstrucción mamaria en pacientes que pueden someterse a una cirugía conservadora del seno en lugar de una mastectomía, mejorar los resultados estéticos y reducir las complicaciones posoperatorias como el linfaedema. La terapia neoadyuvante también permite la evaluación de la efectividad de la terapia sistémica, que se usa cada vez más para guiar las recomendaciones de tratamiento adyuvante. La presencia y extensión o ausencia de cáncer invasivo residual después de la terapia neoadyuvante es un fuerte factor pronóstico para el riesgo de recurrencia, especialmente en el cáncer de mama triple negativo y el cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.⁴¹⁻⁴⁴

Los resultados de los ensayos clínicos de los últimos años sugieren que los agentes dirigidos contra HER-2 más nuevos pueden permitir una inhibición más eficaz de HER-2 y ampliar las opciones para el régimen QTNEO administrado con terapia dirigida contra HER-2 según los factores de riesgo del paciente y su estado médico general.^{47,48}

Además de las medidas de resultado como la tasa de recurrencia, la supervivencia libre de eventos (SSC) y la supervivencia general (SG), que se usan con frecuencia para evaluar la eficacia del tratamiento en el entorno adyuvante, la respuesta patológica, incluida la tasa de respuesta patológica completa (pCR), es una medida útil de la eficacia del tratamiento en pacientes que reciben terapia neoadyuvante. Si bien algunos de los ensayos clínicos que se analizan a continuación utilizaron diferentes definiciones de pCR, incluida la ausencia de enfermedad invasiva residual en la mama, independientemente del estado de los ganglios axilares, la definición más aceptada requiere la ausencia de enfermedad invasiva residual en la mama y la ausencia de cáncer en cualquiera de los ganglios axilares muestreados.^{47,49,50}

En un metanálisis de 2016 de 36 ensayos que inscribieron a casi 5800 pacientes con enfermedad HER-2 positiva que recibieron terapia neoadyuvante, aquellos que lograron una pCR (incluidas las mamas y las axilas) tuvieron una SSC y una SG superiores en comparación con los que no (cociente de riesgos instantáneos [HR] SSC 0,37, IC del 95 %: 0,32 a 0,43; HR SG 0,34, IC del 95 %: 0,26 a 0,42). La asociación fue aún más fuerte en el subgrupo de receptores hormonales negativos (HR EFS 0,29, IC del 95 % 0,24-0,36). Un metanálisis anterior que incluyó aproximadamente 2000 pacientes con enfermedad HER2 positiva mostró resultados similares.⁵¹

Entre los pacientes con cánceres positivos para HER-2 que no logran una pCR con terapia neoadyuvante, aquellos con enfermedad residual mínima invasiva en la cirugía tienen un mejor pronóstico que aquellos con enfermedad residual más extensa. Aunque aún no se ha validado en ensayos clínicos prospectivos, los análisis retrospectivos que utilizan el sistema de puntuación Residual Cáncer Burden (RCB), que estratifica a los pacientes según la extensión de la enfermedad invasiva residual en la mama y los ganglios axilares, han demostrado que predice la supervivencia sin recaídas a los 5 y 10 años en pacientes con cánceres positivos para HER-2 y que los pacientes con

enfermedad residual mínima (RCB clase I) tienen mejores resultados en comparación con el grupo general de pacientes sin pCR.⁴⁶

En nuestro estudio, analizamos 43 pacientes, de los cuales la mediana de edad fue de 52 años (mínimo 27, máximo 84 años). El tipo histológico más frecuente fue la infiltración dual (90.7%), tipo papilar (7%) y medular (2.3%). El grado histológico más frecuente fue grado 3 [pobrementemente diferenciado] (n=22, 51.2%), seguido de grado 2 [moderadamente diferenciado] (n=20, 46.5%) y en Grado 1 [bien diferenciados] como el menos frecuente (n=1, 2.3%). La mediana del tamaño tumoral fue de 6 cm (mínimo 2.5 cm, máximo 20 cm). Todas las pacientes tenían el tipo de medición de HER-2 por IHQ (inmunohistoquímica). La presencia de metástasis ganglionares fue del 88.4% (n= 38). La frecuencia de la etapa clínica IIA fue del 9.3% (n=4), 16.3% etapa IIB (n=7), 39.5% etapa IIIA (n=17), 25.6% etapa IIIB (n=11) y para las etapas IIIC y IV la frecuencia fue de 4.7% respectivamente (n=2, para cada etapa). El tratamiento más frecuente fue realizar 4 ciclos (n=28, 65.1%), solo 3 pacientes tuvieron 5 ciclos de quimioterapia (7%) y como menos frecuente fueron el uso de 6 y 7 ciclos (n=2, 4.7%). El 14% recibió dosis densas y el 86% se usó la dosis convencional. La mastectomía radical modificada fue la técnica más frecuente posterior al tratamiento con quimioterapia reportándose en un 74.4% (n=32). La respuesta patológica completa con escala de RCB después de completar el tratamiento neoadyuvante de RCB-0 (pCR) del 60.5% (n=26), el 23.3% (n=10) con RCB-I (pPR), el 7% (n=3) con RCB-II (pPR) y solo una paciente con RCB-III (pNR). La quimioterapia con doble bloqueo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico presenta tasa de respuesta patológica de 60.5%.

En un metanálisis de 2012, entre casi 2000 pacientes con enfermedad HER2 positiva tratada con neoadyuvancia, la adición de trastuzumab a QTNEO aumentó la tasa de pCR del 23 al 40%. La pCR se asoció con resultados a largo plazo entre pacientes con enfermedad HER2 positiva, independientemente del estado del receptor hormonal (SSC: índice de riesgo [HR] 0,39, IC del 95 %: 0,31 a 0,50; OS: 0,34, 0,24 a 0,47), en comparación con pacientes que no lograron pCR.⁴⁷

En el ensayo de fase II NOAH (n=235), la adición de trastuzumab cada tres semanas a la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos se asoció con una tasa

de pCR del 38 % en comparación con el 19% con quimioterapia sola; los pacientes asignados a trastuzumab reanudaron este tratamiento después de la cirugía para completar un año completo de tratamiento. El seguimiento a largo plazo (5,4 años) reveló una SSC mejorada con la adición de trastuzumab (43 % vs 58 %; HR 0,64; IC del 95 %: 0,544-0,930).^{50,60}

De los pacientes que lograron una pCR, los tratados con trastuzumab tuvieron una SSC significativamente mejor que los que no lo hicieron (HR 0.29, 0.11-0.78), lo que demuestra la superioridad de la combinación de terapia QTNEO más HER2 para erradicar la enfermedad metastásica oculta incluso entre pacientes con una excelente respuesta locorregional.⁶⁰ . En 2013, la FDA otorgó la aprobación acelerada para la adición de pertuzumab a QTNEO y trastuzumab para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana (ya sea de más de 2 cm de diámetro o con ganglios positivos). Rutinariamente agregamos pertuzumab en pacientes que reciben QTNEO y trastuzumab, dada la evidencia de que pertuzumab mejora las respuestas locorregionales, a pesar de que aumenta la incidencia y la gravedad de la diarrea relacionada con el tratamiento, así como un aumento modesto de la frecuencia de las toxicidades hematológicas. Para algunos pacientes con comorbilidad significativa o enfermedad de bajo riesgo (estadio clínico I a IIA), el potencial de toxicidad adicional asociada con pertuzumab puede superar el beneficio. Para tales pacientes, participamos en una discusión de riesgo-beneficio con respecto al uso de pertuzumab.

El ensayo de fase II TRYPHAENA evaluó la cardiotoxicidad relacionada con el momento de la administración de trastuzumab y pertuzumab en relación con un régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, así como las tasas de pCR en comparación con un régimen sin antraciclinas. Más de 200 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo fueron asignadas al azar a FEC seguido de docetaxel, con trastuzumab y pertuzumab comenzando ya sea simultáneamente con FEC (FECHP-THP) o al iniciar docetaxel (FEC-THP); o a docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab (TCHP). El estudio no tuvo el poder estadístico para comparar las tasas de pCR entre los brazos de tratamiento y no incluyó un brazo que no contuviera pertuzumab. Los resultados fueron los siguientes:⁶²

Las tasas de pCR fueron del 56 y 55% para FECHP-THP y FEC-THP, respectivamente (por lo tanto, no pudieron demostrar un beneficio de pCR para la administración simultánea de los agentes dirigidos a HER2 con la parte del régimen QTNEO que contiene antraciclinas), y 64% para TCHP.

En ausencia del factor estimulante de colonias profiláctico, la incidencia de neutropenia febril fue del 18 % entre los pacientes que recibieron FECHP-THP, del 9% con el régimen FEC-THP y del 17 % con TCHP. La diarrea de grado >3 ocurrió en el 4, 5 y 12% de estos grupos, respectivamente; la anemia de grado 3 y la trombocitopenia fueron raras, excepto en los pacientes asignados a TCHP, en quienes ocurrieron en el 17 y el 12%, respectivamente.

Las tasas de cardiotoxicidad fueron comparables entre los dos grupos que recibieron tratamiento basado en antraciclinas y ligeramente inferiores en el brazo de TCHP.

La respuesta patológica completa en paciente con cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico reportada es de un 50 a 66%, depende de factores como tamaño tumoral, ganglios positivos, grado histológico, recetores hormonales, el uso de trastuzumab solo o combinado con pertuzumab, a si como los diferentes esquemas de quimioterapia que se utilizan y están descritos en la literatura. Por lo tanto, es importante establecer la respuesta patológica de la quimioterapia neoadyuvante con doble bloqueo en paciente con cáncer de mama positivo para receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico. Lo anterior podría comprar los tratamientos establecidos a nivel mundial con nuestra población y evaluar la eficacia de los mismos.

CONCLUSIONES

La quimioterapia con doble bloqueo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico presenta tasa de respuesta patológica completa es de 60.5%, al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo.

Referencias bibliográficas

1. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. Iraqia University 2022 (7); 26.
2. Freddie B, Jacques F, Isabelle S, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin*. 2020; 68: 394–424.
3. GLOBOCAN 2020, AVAILABLE AT: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
4. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in the United States or European countries. *Cancer* 2001;91(4):863-868.
5. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario 2017, Séptima revisión. México. Elsevier Masson Doyma. 2017.
6. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S., et al .Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. *Gineco Obstet Mex* 2016;84(8):498-506.
7. Breast cancer risk in American women. National Cancer Institute Web site. <https://www.cancer.gov/types/breast/risk-fact-sheet>. (Accessed on January 05, 2017). Revisión: enero 2023.
8. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:7.
9. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296:193
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:1141.
11. 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; 358:1389.
12. Practice Bulletin Number 179: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstet Gynecol* 2017; 130:e1.

13. Expert Panel on Breast Imaging: Moy L, Heller SL, et al. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol* 2017; 14:S203.
14. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164:279.
15. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380:1778.
16. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372:2353.
17. 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.
18. Kopans DB. Breast imaging and the standard of care for the symptomatic patient. *Radiology* 1993; 187:608.
19. Faulk RM, Sickles EA. Efficacy of spot compression-magnification and tangential views in mammographic evaluation of palpable breast masses. *Radiology* 1992; 185:87.
20. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:123.
21. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med* 2003; 163:1194.
22. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Benign breast lesions: ultrasound detection and diagnosis. *Radiology* 1984; 151:467.
23. Marino MA, Avendano D, Zapata P, et al. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *Oncologist* 2020; 25:e231.
24. The American Society of Breast Surgeons. Consensus guideline on diagnostic and screening magnetic resonance imaging of the breast. Available at: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Diagnostic-and-Screening-Magnetic-Resonance-Imaging-of-the-Breast.pdf> (Accessed on May 28, 2019).
25. Morris EA. Should we dispense with preoperative breast MRI? *Lancet* 2010; 375:528.

26. Tan PH, Ellis IO, Allison K. The World Health Organization (WHO) Classification of Breast Tumours, 5a. Edición, 2019.
27. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 2002; 41:154.
28. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406:747-52.
29. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37:411-7.
30. Schmidt S, Monk JM, Robinson LE, Mourtzakis M. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. *Obes Rev*. 2015; 16:473-87.
31. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006; 295:2492-502.
32. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz-Aziz A, Rodríguez-Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79(8):482-488
33. Goldhirsch A, Winer EP, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus of the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24(9):2206-23
34. Hayes D.F. HER2 and breast cancer - a phenomenal success story. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381: pp. 1284-1286.
35. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31:3997.
36. 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; 36:2105.
37. Walker RA, Bartlett JM, Dowsett M, et al. HER2 testing in the UK: further update to recommendations. *J Clin Pathol* 2008; 61:818.

38. Gancberg D, Di Leo A, Cardoso F, et al. Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. *Ann Oncol* 2002; 13:1036.
39. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.
40. NCCN GUIDELINES 2022. BREAST CANCER AVAILABLE AT: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
41. Galow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2008; 26:814.
42. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006; 24:1940.
43. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2004; 100:2512.
44. Woeste MR, Bhutiani N, Donaldson M, et al. Evaluating the effect of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes after breast conserving surgery. *J Surg Oncol*. 2021; 123:439.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19:27.
46. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021; 39:1485.
47. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384:164.
48. 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; 30:3242.
49. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013; 31:3997.

50. 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; 30:1796.
51. Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2:751.
52. Bayraktar S, Bayraktar UD, Reis IM, et al. Neoadjuvant dose-dense docetaxel, carboplatinum, and trastuzumab (ddTCH) chemotherapy for HER2 overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27S: ASCO #e11557.
53. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:1673.
54. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14:1317.
55. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14:1183.
56. 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; 19:1630.
57. Van der Voort, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38S: 501.
58. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2021; 39:1448.
59. 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. *Lancet Oncol*. 2014; 15:640.

60. 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.
61. 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; 17:791.
62. 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; 24:2278.
63. Trastuzumab and hyaluronidase-oysk injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761106s000lbl.pdf (Accessed on August 06, 2019).
64. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:869.
65. Pivot X, Gligorov J, Müller V, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol.* 2013; 14:962.
66. Pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf (PHESGO) injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761170s000lbl.pdf (Accessed on July 10, 2020).
67. Tan AR, Im SA, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22:85.
68. Rimawi MF, Cecchini RS, Rastogi P, et al. A phase III trial evaluating pCR in patients with HR+, HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab, and pertuzumab (TCHP) +/- estrogen deprivation: NRG Oncology/NSABP B-52. *Cancer Res* 2016; 76S: SABC5-06. 2023;129(5):740-749

69. Prat A, Carey LA, Adamo B, et al. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
70. Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, et al. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. *J Clin Oncol*. 2016; 34:542.
71. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18:545.
72. Perez EA, Ballman KV, Mashadi-Hosseini A, et al. Intrinsic Subtype and Therapeutic Response Among HER2-Positive Breast Tumors from the NCCTG (Alliance) N9831 Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109:1.
73. Loibl S, von Minckwitz G, Schneeweiss A, et al. PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (her2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3212.
74. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28:105.
75. Denkert C, Von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol*. 2015; 33:983.
76. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 2006; 243:257.
77. Fiorentino C, Berruti A, Bottini A, et al. Accuracy of mammography and echography versus clinical palpation in the assessment of response to primary chemotherapy in breast cancer patients with operable disease. *Breast Cancer Res Treat*. 2001; 69:143.
78. Segara D, Krop IE, Garber JE, et al. Does MRI predict pathologic tumor response in women with breast cancer undergoing preoperative chemotherapy? *J Surg Oncol*. 2007; 96:474.

79. Samiei S, de Mooij CM, Lobbes MBI, et al. Diagnostic Performance of Noninvasive Imaging for Assessment of Axillary Response After Neoadjuvant Systemic Therapy in Clinically Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2021; 273:694.
80. Humbert O, Riedinger JM, Charon-Barra C, et al. Identification of Biomarkers Including 18FDG-PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015; 21:5460.
81. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11:e0162605.
82. Boughey JC, Ballman KV, Hunt KK, et al. Axillary Ultrasound After Neoadjuvant Chemotherapy and Its Impact on Sentinel Lymph Node Surgery: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015; 33:3386.
83. Morency D, Dumitra S, Parvez E, et al. Axillary Lymph Node Ultrasound Following Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: Results from the SN FNAC Study. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26:4337.
84. Boughey JC, Alvarado MD, Lancaster RB, et al. Surgical Standards for Management of the Axilla in Breast Cancer Clinical Trials with Pathological Complete Response Endpoint. *NPJ Breast Cancer*. 2018; 4:26.
85. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, et al. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg*. 2016; 212:969.
86. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013; 14:609.
87. Boughey, J. C., Suman, V. J., Mittendorf, E. A., et al Abstract S2-1: The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy—results from the ACOSOG Z1071 trial. *Cancer Research*. 2012; 72(24_Supplement), S2-1.
88. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg*. 2018; 268:591.

89. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. *Cancer Res* 2019; 79S: SABCS #GS2-03.
90. I-SPY2 Trial Consortium, Yee D, DeMichele AM, et al. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6:1355.
91. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol.* 2022; 23:149.
92. 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; 35:1049.
93. Symmans WF, Yau C, Chen YY, et al. Assessment of Residual Cancer Burden and Event-Free Survival in Neoadjuvant Treatment for High-risk Breast Cancer: An Analysis of Data From the I-SPY2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7:1654.
94. G. Von Minckwitz, M. Untch, J.U. Blohmer, S.D. Costa, H. Eidtmann, P.A. Fasching, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 30:1796-1804
95. M. Untch, P.A. Fasching, G.E. Konecny, S. Hasmüller, A. Lebeau, R. Kreienberg, 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: 3351-3357
96. R. Rajan, A. Poniacka, T.L. Smith, Y. Yang, D. Frye, L. Pusztai, et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. *Cancer.* 2004;100: 1365-1373
97. K. Kuroi, M. Toi, H. Tsuda, M. Kurosumi, F. Akiyama. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer.* 2006; 13:38-48.
98. B. Chevallier, H. Roche, J.P. Olivier, P. Chollet, P. Hurteloup. Inflammatory breast cancer: Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol.* 1993; 16:223-228

99. H.P. Sinn, H. Schmid, H. Junkermann, J. Huober, G. Leppien, M. Kaufmann, et al. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1994; 54:552-558
100. D.M. Sataloff, B.A. Mason, A.J. Prestipino, U.L. Seinige, C.P. Lieber, Z. Baloch. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: A determinant of outcome. *J Am Coll Surg.* 1995; 180:297-306
101. A.H. Honkoop, P.J. van Diest, J.S. de Jong, S.C. Linn, G. Giaccone, K. Hoekman, et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 1998; 77:621-626
102. H.M. Kuerer, L.A. Newman, A.U. Buzdar, K. Dhingra, K.K. Hunt, T.A. Buchholz, et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am.* 1998; 4: 230-236
103. E.R. Fisher, J. Wang, J. Bryant, B. Fisher, E. Mamounas, N. Wolmark. Pathobiology of preoperative chemotherapy: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 2002; 95: 681-695
104. K.N. Ogston, I.D. Miller, S. Payne, A.W. Hutcheon, T.K. Sarkar, I. Smith, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast.* 2003; 12: 320-327
105. Kuroi K., Toi M., Tsuda H., Kurosumi M., Akiyama F.: Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer.* 2006; 13: pp. 38-48.
106. M. Kurosumi. Significance of histopathological evaluation in primary therapy for breast cancer: Recent trends in primary modality with pathological complete response (pCR) as endpoint. *Breast Cancer.* 2004; 11: 139-147
107. L.A. Carey, R. Metzger, E.C. Dees, F. Collichio, C.I. Sartor, D.W. Ollila, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:1137-114
108. W.F. Symmans, F. Peintinger, C. Hatzis, R. Rajan, H. Kuerer, V. Valero, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4414-4422

ANEXO 1. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NOMBRE DEL ESTUDIO: TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER-2 SOBRE EXPRESADO TRATADAS CON DOBLE BLOQUEO ANTI HER-2 NEOADYUVANTE

Ciudad de México a _____

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS: (PENDIENTE)

Por medio de la presente, se está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

Este estudio tiene como propósito conocer cuál es la tasa de respuesta patológica de pacientes con cáncer de mama HER-2 sobre expresado tratadas con doble bloqueo anti HER-2 Neoadyuvante, ha sido invitada a participar en este estudio por que cumple los requisitos necesarios para el estudio, por lo que pensamos que pudiera ser una buena candidata para participar en este proyecto. Al igual que usted todas las pacientes atendidas del 01 de enero 2021 al 30 de junio de 2023 que cumplan con los criterios de inclusión, serán invitadas a participar en este estudio.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Procedimientos específicos de esta investigación: No haremos algún estudio en particular, únicamente se tomará la siguiente información de los registros clínicos de su expediente: edad de la paciente al inicio de tratamiento, el esquema de quimioterapia

que recibió, tratamiento al que fueron sometidas posterior a quimioterapia cirugía conservadora o mastectomía y el resultado de patología después de la cirugía curativa.

Esta información será totalmente confidencial, esto es, será conservada de forma tal que usted no pueda ser identificada.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio, y su participación no implicará ningún gasto extra para usted. Tampoco obtendrá algún beneficio directo de su participación. Los resultados del presente estudio contribuirán a conocer la efectividad de la quimioterapia en nuestras pacientes, lo que determina periodo libre de recurrencia.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS.

Dado que únicamente vamos a revisar expedientes y a que nos comprometemos a guardar de manera estricta la información no se prevé algún riesgo por su participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento (en caso de que el proyecto modificara o interfiriera con el tratamiento habitual).

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que el derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este

estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número de folio que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse las 24 horas todos los días de la semana:

Nombre: Dra. Jaqueline Aguirre Gómez
Area de adscripción: Servicio de Oncología Médica UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza” IMSS Ciudad de México.
Domicilio: Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F, C.P 02980
Teléfono: 57245900 Extensión 23 726
Correo electrónico: jaqui_agj@hotmail.com
Especialidad: Oncología Médica
Matricula: 98072072

Nombre: Dr. Fabián Tobón Osornio
Area de adscripción: Servicio de Ginecología Oncológica UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza” IMSS Ciudad de México.
Domicilio: Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F, C.P 02980
Teléfono: 57245900 Extensión 23 726
Correo electrónico: fabiantob@yahoo.com.mx
Especialidad: Ginecología Oncológica
Matricula: 99272917

Nombre: Dr. Edgar Flores Saucedo
Area de adscripción: Residente de tercer año de Subespecialidad de Ginecología Oncológica, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza” IMSS Ciudad de México.

Domicilio: Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F,
C.P 02980

Teléfono: 2225328167

Correo electrónico: dr.edgarflores@gmail.com

Especialidad: Ginecología Oncológica

Matricula: 97310558

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE.

Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

*Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el
Consentimiento Informado*

Firma

FIRMA DEL TESTIGO

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1

Firma

Nombre, dirección, relación

FIRMA DEL TESTIGO.

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 2

Firma

Nombre, dirección, relación

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PROYECTO:

TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
HER-2 SOBRE EXPRESADO TRATADAS CON DOBLE BLOQUEO ANTI HER-2
NEOADYUVANTE

Folio: _____

1. Tipo histológico: () Ductal, () Lobulillar () Ductal/lobulillar, () Mucinoso (coloide),
() Tubular, () Medular, () Papilar.

2. Edad inicio de tratamiento : _____ años.

3. Grado histológico: Grado 1: __, Grado 2: __, Grado 3: __.

4. Tamaño de tumor inicial: _____ cm.

5. Metástasis ganglionar: () positiva, () negativa.

6. Receptor Hormonal Porcentaje: RE: (%), RP: (%).

7. HER2 tipo de medición: Inmunohistoquímica () Inmunofluorescencia ().

8. Quimioterapia Neoadyuvante / 9. Ciclos Recibidos : -() Docetaxel/carboplatino: ciclos
___ / trastuzumab: dosis () / pertuzumab: dosis (), -() Paclitaxel/carboplatino: ciclos
___ / trastuzumab: dosis () / pertuzumab: dosis () -() Doxorribina/ciclofosfamida ciclos
___ / paclitaxel ciclos ___ / trastuzumab: dosis () / pertuzumab: dosis ()

Epirubicina/ciclofosfamida ciclos ___ / paclitaxel ciclos ___ / trastuzumab: dosis ()

Otros: _____.

10. Tratamiento posterior a la quimioterapia: () Cirugía conservadora, () Biopsia de
ganglio centinela, () Disección radical de axila, Mastectomía simple + biopsia de
ganglio centinela () Mastectomía radical modificada ().

11.- Respuesta patológica: Carga Tumoral Residual:

RCB-0 (pCR): ausencia de tumor mamario y ganglionar (), RCB-I (pPR): respuesta
parcial (), RCB-II (pPR): respuesta parcial (), RCB-III (pNR): quimiorresistencia ().

Dr. Edgar Flores Saucedo

Firma

ANEXO 3. CRONOGRAMA.

TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER-2 SOBRE EXPRESADO TRATADAS CON DOBLE BLOQUEO ANTI HER-2 NEOADYUVANTE.

Actividad	Fechas Programadas	Fechas Realizadas
Revisión bibliografía y elaboración de protocolo.	Agosto 2023	Agosto 2023
Registro de protocolo.	Agosto– Septiembre 2023	Agosto– Septiembre 2023
Recolección de datos	Septiembre 2023	Agosto– Septiembre 2023
Análisis de los resultados.	Octubre 2023	Septiembre 2023
Reporte final y entrega de tesis.	Octubre 2023	Septiembre 2023