



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades de Puebla
Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho"

Respuesta patológica de carcinomas de mama localmente avanzado con sobreexpresión HER2, tratados con quimioterapia más doble bloqueo anti-HER2 trastuzumab y pertuzumab neoadyuvante, en pacientes femeninas del Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS.

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Oncología Médica

Presenta:

Edson Augusto Martínez Cruz

Directores:

María De Rayo Juárez Santiesteban

José Gustavo Núñez Cerrillo



Número de Registro: R-2022-2101-053

Heroica Puebla de Zaragoza, noviembre 2022



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Miércoles, 26 de octubre de 2022**

Dr. José Gustavo Nuñez Cerrillo

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Respuesta patológica de carcinomas de mama localmente avanzado con sobreexpresión HER2, tratados con quimioterapia más doble bloqueo anti-HER2 trastuzumab y pertuzumab neoadyuvante, en pacientes femeninas del Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS**, 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-2022-2101-053

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

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



"Dictamen de Modificar y Volver a Presentar"

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

FECHA **Viernes, 30 de septiembre de 2022**

Dr. José Gustavo Nuñez Cerrillo

P R E S E N T E

Le notifico que el protocolo de investigación con título: **Respuesta patológica de carcinomas de mama localmente avanzado con sobreexpresión HER2, tratados con quimioterapia más doble bloqueo anti-HER2 trastuzumab y pertuzumab neoadyuvante, en pacientes femeninas del Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, tiene el dictamen de:

MODIFICAR Y VOLVER A PRESENTAR

Cada evaluación deberá documentarse con las recomendaciones de los revisores, el dictamen emitido por el Comité de Ética en Investigación, y las minutas correspondientes hasta que el protocolo se dictamine como 'Aprobado' o 'Rechazado'.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.	5
El Cáncer de mama en México.	5
Factores de Riesgo del Cáncer de mama.....	7
Patogénesis.....	8
Diagnóstico.....	10
Estudios de imagen.....	10
Biopsia.....	13
Estudio patológico.....	13
Respuesta inmune y linfocitos que infiltran tumores.	14
Marcadores tumorales:.....	15
Factores pronóstico-predictivos y Clasificación molecular del carcinoma mamario y su aproximación por inmunohistoquímica.....	15
Receptores Estrógenos y Progesterona.....	16
Oncoproteína Her-2 /neu.....	17
Proteína Ki67.	19
Clasificación.....	19
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.	27
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
3. JUSTIFICACIÓN.....	35
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	37
TIPO DE ESTUDIO.....	37
PACIENTES.....	37
INSTRUMENTOS.....	37
PROCEDIMIENTOS.....	38
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	38
ASPECTOS ÉTICOS.....	38
5. RESULTADOS.....	40
6. DISCUSIÓN.....	51

7. CONCLUSIÓN.....	54
8. BIBLIOGRAFÍA.....	55
9. ANEXOS.....	62
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.	63
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.	64

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES GENERALES.

Definición y Epidemiología.

La neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en las mujeres es el cáncer de mama, ésta es una enfermedad muy heterogénea que llega a afectar a al menos una de cada ocho mujeres en algún momento de su vida. Se diagnostica típicamente durante en la sexta década de la vida, pero puede ocurrir a cualquier edad. En el año 2020, a más de dos millones doscientos mil mujeres al rededor del mundo se les diagnosticó cáncer de mama y aproximadamente seiscientas ochenta y cinco mil murieron a causa de la neoplasia en el mismo año (1). En la última década América del Norte y Europea la mortalidad por cáncer de mama ha descendido, en mucho debido a la detección temprana y acceso a terapias más eficaces. No obstante, permanece como la segunda causa más común de muerte por cáncer en el mundo. En países en vías de desarrollo la incidencia del este cáncer está aumentando, consecuente a cambios en el estilo de vida y programas de detección iniciados. Sin embargo, también ha ascendido la mortalidad en estas regiones, dada la falta de acceso a métodos de diagnósticos y terapias de vanguardia (2).

El Cáncer de mama en México.

En el año 2020 en México, el cáncer de mama representó el 15.3% de todos los cánceres, y el 8.8% de las defunciones por tumores malignos, solo por debajo de las enfermedades cardiacas y la diabetes mellitus. De las siete mil novecientas

cuarenta y cuatro muertes registradas por cáncer de mamario, 48 casos correspondieron a hombres y siete mil ochocientos noventa y seis a mujeres, 38% tenían más de 65 años, 25.1% tenían entre 55 y 64 años; y 22.9% eran más jóvenes entre 45 y 54 años (INEGI) (3). Preocupa más el hecho de que la tasa de mortalidad por este tumor ha aumentado de 8.4 a 10.1 muertes por cada 100,000 habitantes, en la década entre 2005 y 2015 (4)

Al comparar las tasas de mortalidad por cáncer en México (70 por 100 mil habitantes) y las de nivel mundial, parecieran ser menores en nuestro país, considerando un total poblacional, ubicándolo dentro de las tasas más bajas de América latina. Sin embargo, los cambios del y en estilos de vida probablemente llevarán al aumento de la mortalidad por tumores malignos en el país en años venideros. La mortalidad por neoplasias malignas tiene un comportamiento ascendente y conlleva intrínsecamente una gran carga económico-social para el sistema de salud, para pacientes y sus familias. Y actualmente, los programas nacionales encaminados en afrontar esta problemática, así como las políticas públicas para su control son limitados y no han podido desarrollarse e implementarse con vigor, se agrega además, la ausencia de un registro nacional de cáncer de base poblacional que aumenta los problemas y limita la capacidad de obtener la información estadística completa y actual de tumores malignos en México (5).

Factores de Riesgo en el desarrollo de Cáncer de mama.

Como se comentó se espera un aumento en la incidencia del cáncer de mama en la próxima década, y es bien sabido que el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia es ser del sexo femenino, la relación hombre-mujer es tan alta que en 2015 la población femenina con cáncer de mama superaba por más de tres millones a la población masculina. Al igual que el sexo la edad es un fuerte factor de riesgo, sin embargo, en México las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en promedio son 11 años más jóvenes que aquellas mujeres estadounidenses o europeas (51 años vs 62 años) con el mismo diagnóstico; así mismo la mortalidad aumenta después de los 55 años en población mexicana (6).

Tabla 1. Factores de Riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.

Factores Biológicos:
Edad, el riesgo aumenta con la edad.
Sexo femenino.
Antecedente personal o familiar de neoplasia maligna de mama.
Diagnóstico previo de Hiperplasia ductal atípica.
Antecedente de carcinoma lobulillar in situ diagnosticado por biopsia.
Estatus menstrual por más de 40 años (menarca precoz y menopausia tardía).
Mayor densidad de la glándula mamaria.
Mutaciones en genes supresores de tumores: BRCA1 o BRCA2.
Factores ambientales o iatrógenos:

Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o crecimiento (in útero, en la adolescencia).

Tratamiento con radioterapia en tórax.

Factores asociados con antecedentes reproductivos:

Nuliparidad.

Primera parto después de los 30 años de edad.

Terapia de reemplazo hormonal por más de cinco años

Factores asociados al estilo de vida:

Dieta basada en consumo de carbohidratos y grasas trans (origen animal).

Dieta baja en fibra de origen vegetal.

Obesidad, índice de masa corporal mayor o igual a 30Kg/m².

Sedentarismo e inactividad física.

Consumo de superior a 15g/día de alcohol.

Hábito tabáquico.

Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA-2-2011, Para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México: 2003:6-7

Patogénesis.

De todas la mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, solo 10% guarda relación directa con alguna mutación en línea germinal. En el caso del carcinoma mamario se ha informado de alteraciones y mutaciones puntuales hereditarias en el gen PTEN, un gen supresor de tumores. BRCA-1 es otro gen supresor tumoral que se

encuentra en el locus 17q21 del brazo largo del cromosoma 17; este codifica una proteína cuyo producto puede actuar como factor de transcripción en la cascada de reparación del ADN. Las mujeres que son portadores de alguna mutación en un alelo de este gen heredado de cualquiera de sus progenitores tienen 60 a 80% de riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida, y un 33% posibilidades de padecer cáncer en los ovarios (7).

BRCA-2, es un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 13, en el locus 13q12, y también interviene en la maquinaria de reparación del ADN, sus mutaciones que producen su disfunción se vinculan con un aumento del riesgo de presentar de cáncer de mama. En mujeres con antecedentes familiares de carcinoma mamario en más de un familiar de primera línea deben referirse a instituciones o programas de detección genética y sistemática de estas alteraciones, así como consejo genético cuando esto sea posible. No obstante, casi 40% de los carcinomas de la mama tienen a p53 mutado como principal defecto adquirido. Se han documentado mutaciones adquiridas de PTEN en cerca del 10% de los casos (7).

Finalmente, recordar que en el 25% de tumores malignos de la mama se encuentra implicado un oncogén dominante y de alta penetrancia en el ser humano, cuyo producto es una proteína miembro de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, denominada erbB2 (HER2/neu o simplemente HER2), que se hiper-expresa por amplificación génica en algunos carcinomas de mama, esta sobreexpresión contribuye a la transformación maligna del epitelio mamario y también se convierte en el "blanco" al que se dirigen terapias sistémicas eficaces en contextos adyuvantes, metastásicos y más recientemente en el neoadyuvante (8).

Diagnóstico.

Si bien la prevención de esta enfermedad sería lo óptimo, actualmente, la detección temprana sigue siendo una oportunidad efectiva para disminuir la mortalidad y otorgar tratamiento temprano y efectivo, ofreciendo una oportunidad para la cura, sin embargo, ésta tiene sus limitaciones. Desafortunadamente, los subtipos de cáncer de mama más agresivos crecen rápidamente y se representan menor supervivencia a pesar de la detección oportuna debido a la progresión sistémica temprana (9).

Estudios de imagen

Desde 1990 con el uso de la mastografía y el ultrasonido mamario la tasa de mortalidad a nivel mundial. Se han notado falsos positivos en algunos casos sometidos a estudios de mastografía, pero éstos han sido resueltos con estudios de imagen adicionales, y en algunos casos con biopsia. El uso de los estudios de imagen como la mastografía, el ultrasonido, la resonancia magnética, permiten detectar, caracterizar, evaluar la extensión y dar seguimiento a las lesiones mamarias (10).

La mastografía ha demostrado disminución en la mortalidad por cáncer de mama en un 21 a 30%, tiene una sensibilidad diagnóstica de 77 a 95% y especificidad del 94 a 97% dependiendo de la densidad mamaria. La mastografía digital, incrementa la detección del cáncer de mama y tiene capacidad para aplicaciones avanzadas como: telemastografía, mastografía con tomosíntesis o tridimensional, mastografía

sintetizada, biopsia por estereotaxia con tomosíntesis. sistema de detección asistida por computadora Mastografía contrastada; todos ellos útiles para el diagnóstico de cáncer de mama (11).

El ultrasonido mamario es una valiosa herramienta complementaria de la mastografía diagnóstica y está indicado en pacientes con mama densa y mastografía negativa (12).

La resonancia magnética es un método complementario a la mastografía y el ultrasonido. No utiliza radiación ionizante y proporciona información morfológica y funcional, a través de la administración endovenosa de medio de contraste paramagnético (gadolinio), tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 89%. Se debe efectuar evaluación multiparamétrica: que incluye: curvas de perfusión, espectroscopia y difusión, lo cual aumenta la especificidad del método (13).

La mastografía, ultrasonido y resonancia magnética deberán ser interpretadas y la conclusión emitida en sistema BI RADS, ver tabla 2.

Tabla 2. Sistema BIRADS (14)

0	Insuficiente para diagnóstico. Existe 13 % de posibilidad de malignidad.	Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios (US) así como la comparación con estudios previos.
---	---	---

		Esta categoría no debe de ser utilizada como indicación para realización de Resonancia Magnética.
1	Negativo Ningún hallazgo que reportar.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
2	Hallazgos benignos.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
3	Hallazgos probablemente benignos. Menos de 2 % de probabilidad de malignidad.	Requiere seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos a los 6 meses y posteriormente anual bilateral por 2 años, esta categoría sólo se recomienda en mastografía diagnóstica.
4	Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: 4a - Baja sospecha de malignidad. 4b - Moderada sospecha para malignidad 4c - Alta sospecha para malignidad	4 (>2 - <95 %) 4a (>2 - ≤10 %) 4b (>10 - ≤ 50 %) 4c (>50 % - ≤ 95 %) Requiere biopsia
5	Altamente sugestivo de malignidad	Requiere biopsia. VPP >95 %

6	Con diagnóstico histológico de malignidad.	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.
---	--	--

Fuente: *American College of Radiology, Mammography, 5th ed., 2013*

Biopsia.

Lesiones de sospecha categorizadas como BI RADS 4 y 5. Biopsia por aspiración (citología) se realiza con un muestreo percutáneo de lesiones sospechosas, con aguja fina de calibre 22 a 25G; es de bajo costo, y posee sensibilidad y especificidad adecuadas, actualmente el uso de la citología es principalmente en evaluación de ganglios axilares y contribuye a la toma de decisiones de manejo multidisciplinario. Biopsia con aguja de corte es el método ideal de diagnóstico de lesiones no palpables; se realiza bajo anestesia local siendo un procedimiento bien tolerado, ambulatorio y con mínimas complicaciones (15).

Estudio patológico

El reporte de especímenes de pacientes con cáncer de mama recomendado es de acuerdo con el protocolo AJCC 2018 que incluye parámetros del diagnóstico imprescindibles en el informe histopatológico como: el tipo de espécimen y localización anatómica, tamaño del tumor en sus tres dimensiones, estado de bordes infiltrados y no infiltrados, distancia del tumor con bordes y lecho quirúrgico entintados (16). El diagnóstico del tipo histológico debe apegarse a los criterios de la 5ª edición de la Clasificación de los Tumores de la Mama, según la OMS, y deben incluir grado histológico, formación de túbulos, grado nuclear, número de mitosis.

Así también en haberse realizado la disección axilar el reporte de patología deberá especificar: el número de ganglios disecados, número de ganglios con metástasis, tamaño de los ganglios, ruptura capsular e infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos periganglionares (17).

Finalmente, un cáncer inicial o Carcinoma Ductal in situ (DCIS) son asintomáticos y pueden o no, respectivamente, progresar a enfermedad sistémica; cuando estas lesiones se identifican en estudios de mastografía, son tratados clínicamente. Actualmente no hay métodos definitivos para identificar aquellas lesiones de tipo DCIS, que progresarán o no a cáncer invasor. Dada la complejidad del cáncer de mama no sorprende que las recomendaciones de escrutinio varían entre los grupos y de acuerdo con los factores de riesgo individuales de los pacientes (15).

Respuesta inmune y linfocitos que infiltran tumores.

Está bien aceptado que el sistema inmunológico desempeña un papel importante en el crecimiento y la progresión del cáncer de mama, pero también en la eliminación de tumores. Los antígenos asociados a tumores (TAA) pueden ser reconocidos por el sistema inmune y pueden provocar una respuesta inmune que puede conducir, bajo ciertas condiciones, al rechazo del tumor (18). En este contexto, los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) tienen un impacto pronóstico y predictivo. Los TIL consisten en diferentes tipos de células inmunitarias, dependiendo del tipo de células inmunitarias predominantemente, los TIL pueden influir en el microentorno del tumor hacia un medio antitumoral inmunoestimulador

o un microentorno promotor de tumores al iniciar reacciones inflamatorias. Es bien sabido que un mayor número de TIL se asocia con una mejor supervivencia (18). La marcación por inmunohistoquímica (IHC) de la expresión de ER y PR confiere resultados de positividad al presentar inmunotinción nuclear en un porcentaje mayor o igual al 1% de las células tumorales y hasta 100%. Actualmente se cuenta con inmunorreactivos altamente sensibles y capaces de determinar la sobreexpresión de la oncoproteína HER2, no obstante, dada la heterogeneidad de la neoplasia, existe la sobreexpresión de esta proteína no puede ser identificada por este método y requerirá de confirmación de amplificación o sobreexpresión mediante técnicas más sofisticadas (19).

Marcadores tumorales:

No existen marcadores tumorales para Cáncer de mama, pero en la enfermedad avanzada, existen marcadores como el Antígeno Carcinoembrionario (ACE) y el Antígeno CA15-3 que pueden ser usados para distinguir actividad metastásica en hueso, u otros órganos, sin embargo, su utilidad ha sido cuestionada (20).

Factores pronóstico-predictivos y Clasificación molecular del carcinoma mamario y su aproximación por inmunohistoquímica.

Los receptores hormonales de estrógenos (ER) y progesterona (PR) y la sobreexpresión de la oncoproteína HER-2 y el ki67, son factores pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este diagnóstico. El trabajo de medicina

traslacional sobre los cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y el similar a mama normal) definidos inicialmente mediante genómica ha permitido aproximarse a esta clasificación mediante metodologías más accesibles como la inmunohistoquímica, empleando marcadores rutinarios como Receptores de Estrógeno, Receptores de Progesterona y HER2; que son de los que a continuación hablaremos (21).

Receptores Estrógenos y Progesterona

La determinación de la relación entre el carcinoma mamario y la influencia hormonal data de 1896, cuando Sir George Beatson, de Escocia, publicó un caso de disminución del tamaño del carcinoma de mama después de realizar ooforectomía bilateral. El carcinoma mamario es hormono dependiente, por lo que su comportamiento está influido por las hormonas ováricas: estrógeno y progesterona. Ambas hormonas actúan en los tejidos blanco a través de receptores específicos, mismos que en el carcinoma tienen expresión alterada. La presencia de Receptores de Estrógenos (ER) y Receptores de Progesterona (PR) se relacionan con la respuesta a la terapia endocrina, ya que indican la capacidad de sintetizar productos bajo la acción reguladora estrogénica (22). Los carcinomas de mama que expresan estos receptores se denominan ER + y PR +, tienen mejor pronóstico y mayores probabilidades de responder a terapia hormonal (23).

Oncoproteína Her-2 /neu.

HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) es una proteína conocida como Her-2/neu o cerbB2, que pertenece a la familia de receptores celulares de membrana con actividad tirosinquinasa en su dominio intracitoplasmático, se expresa en la membrana celular de la glándula mamaria y salival, células epiteliales del intestino y células tubulares del riñón de humanos adultos. El protooncogen Her2, que codifica dicha glicoproteína de 185kDa, y se localiza en la región cromosómica 17q12-212. La amplificación del gen Her2 se ha encontrado en el 25-30% de los tumores malignos de mama, y resulta en un aumento de expresión de la proteína. Slamon y colaboradores fueron los primeros en observar una relación significativa entre la amplificación del oncogen Her2 y el desarrollo de un mal pronóstico en las pacientes con cáncer de mama. La importancia de la determinación del estatus de Her2 radica una mayor resistencia a los tratamientos convencionales de quimioterapia y tratamiento hormonal, además de una menor tasa de supervivencia. El estudio de la amplificación de Her2 se ha llevado a cabo mediante diferentes métodos analíticos que incluyen, southern, northern, y western-blot, inmunohistoquímica, y ELISA; sin embargo, la técnica empleada hasta el momento considerada como la más sensible o gold standard es la hibridación in situ mediante fluorescencia (FISH, fluorescente in situ hybridization). Se asocia a la progresión y evolución desfavorable del cáncer de mama, indicando el peor pronóstico, ya que las células cancerosas tienden a crecer y propagarse más rápidamente (21).

Se incluyen dos recomendaciones abordadas vía correspondencia en 2015. En primer lugar, la inmunohistoquímica (IHC) 2+ se define como cáncer de mama invasivo con una tinción de membrana completa de débil a moderada observada en >10 % de las células tumorales. En segundo lugar, si el resultado de la prueba inicial de HER2 en una muestra de biopsia con aguja gruesa de un cáncer de mama primario es negativo, se puede (no “debe”) solicitar una nueva prueba de HER2 en la muestra de escisión según criterios clínicos específicos. El algoritmo de prueba de HER2 para el cáncer de mama se actualizó para abordar el estudio clínico recomendado para escenarios clínicos menos comunes (aproximadamente el 5 % de los casos) observados cuando se utiliza un ensayo ISH de sonda doble. Estos escenarios se describen como grupo ISH 2 (relación HER2/sonda de enumeración cromosómica 17 [CEP17] $\geq 2,0$; número medio de copias de HER2 $< 4,0$ señales por célula), grupo ISH 3 (relación HER2/CEP17 $< 2,0$; número medio de copias de HER2 $\geq 6,0$ señales por célula) y el grupo 4 de ISH (proporción HER2/CEP17 $< 2,0$; número medio de copias de HER2 $\geq 4,0$ y $< 6,0$ señales por célula). El enfoque de diagnóstico incluye criterios de interpretación más rigurosos para ISH y requiere una revisión IHC concomitante para los grupos 2 a 4 de ISH de sonda doble para llegar a la designación de estado de HER2 más precisa (positiva o negativa) basada en la interpretación combinada de los ensayos ISH e IHC. El panel de expertos recomienda que los laboratorios que utilizan ensayos ISH de sonda única incluyan una revisión IHC concomitante como parte de la interpretación de todos los resultados de los ensayos ISH de sonda única (24).

Actualmente existen tratamientos de biología molecular con anticuerpos monoclonales dirigidos contra esta proteína, permitiendo el bloqueo de señalización intracelular produciendo un aumento en la respuesta tumoral al tratamiento. Uno de los principales anticuerpos es trastuzumab el cual se ha usado en el tratamiento de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2, en todas las etapas clínicas con resultados favorables (24).

Proteína Ki67.

La proteína Ki67, es el marcador más usado para la proliferación celular del tumor. Alta expresión usualmente indica pobre pronóstico. La expresión de Ki67 está directamente relacionada con el grado histológico, estatus del linfático, mitosis y estatus HER2. Estudios han demostrado que los tumores de mama con alta expresión de Ki67 se ven beneficiados por quimioterapia neoadyuvante, que los que muestran baja expresión (25).

Clasificación

El extenso análisis genómico de los cánceres de mama describe cuatro grupos coherentes, similares a los subtipos intrínsecos definidos por los perfiles de expresión génica. Los subtipos se pueden definir mediante pruebas moleculares multiparamétricas, sin embargo, en la práctica clínica, la pregunta clave no es la separación de los subtipos intrínsecos definidos molecularmente, sino la discriminación entre pacientes que se beneficiarán o no de terapias particulares. Varios de los marcadores moleculares multiparamétricos se han utilizado para este

propósito. Debido a que en gran parte del mundo tales pruebas pueden no estar disponibles por razones logísticas o financieras, como el caso de nuestro centro de estudio, se han desarrollado enfoques sustitutos utilizando pruebas inmunohistoquímicas (IHC) más ampliamente disponibles para el receptor de estrógeno, el receptor de progesterona junto con IHC o pruebas de hibridación in situ para HER2 sobre -expresión o amplificación. Ki-67 se utiliza como marcador alternativo de proliferación, aunque con una validez analítica menor que las pruebas moleculares (21).

El trabajo de medicina traslacional sobre los cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y normal breast-like) definidos inicialmente mediante genómica, ha permitido aproximarse a esta clasificación a través de metodologías más accesibles como la IHQ (marcadores subrogados o sustitutos), empleando marcadores rutinarios como RE, RPr, HER-2, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y citoqueratina (CK) 5/6. La aproximación por IHQ no cuenta aún con el nivel de evidencia suficiente para suplir a la clasificación genómica. Sin embargo, se recomienda identificar el fenotipo molecular porque favorece el avance en la identificación de biomarcadores y subgrupos de pacientes en la búsqueda de terapias blanco, para acercarse cada vez más a la práctica clínica ideal de la medicina personalizada. En la Tabla 3 se muestran los subtipos moleculares de cáncer de mama (26).

Tabla 3. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ (26)

Luminal A	RE +, RP >20 %, Ki 67 <20 % GH* 1 o 2 y HER-2 –
Luminal B	(HER-2 negativo) RE +, HER-2 –, RP <20 % o Ki 67 >20 % GH* 3
	(HER-2 positivo) 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	
Novena Revisión del Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Cárdenas-Sánchez J. Erazo-ValleSolís A, Arce-Salinas C et al. et al, in Gaceta Mexicana de Oncología (2021;20)	

Estadificación.

El sistema de estadificación del cáncer de mama de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) brinda información pronóstica importante. El comportamiento del cáncer de mama se ha comprendido tanto por la etapa clínica, como por la identificación y validación de marcadores biológicos pronósticos que son determinantes para el tratamiento (27).

Los cambios en la 8ª edición de la AJCC incluyen marcadores biológicos para determinar un “Estadio Clínico y Patológico Pronóstico”. Basados en parámetros clásicos de tumor (T), estado ganglionar (N) y metástasis (M), se determina el estadio clínico y patológico anatómico; Con base en el grado tumoral, los receptores de estrógenos y de progesterona, el HER-2neu y score de recurrencia Oncotype-

Dx, se puede establecer una etapa clínica y patológica pronóstica. Para el cálculo de dichas etapas, se han sugerido e incluso recomendado el uso de plataformas electrónicas que pueden ser descargadas en teléfonos inteligentes y otros equipos electrónicos para su consulta, como:

https://play.google.com/store/apps/details?id=com.wesley.TNMBreast&hl=en_US

(26).

Existen tres esquemas para la estadificación: Etapa anatómica, se basa exclusivamente en la extensión anatómica de la enfermedad, definida por las categorías T, N y M. Etapa clínica pronóstica, estadio determinado por el T, N y M basados en la exploración física y estudios de imagen, se debe incluir el grado tumoral, y el estado de los receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2. Estadio patológico pronóstico, asigna estadio en pacientes que han sido sometidas a cirugía como tratamiento primario o posterior a neoadyuvancia. Existe un sistema de estadificación específico para algunas variedades histológicas, como: Sarcomas de mama, Tumores Phyllodes y Linfomas de mama.(27)

Tratamiento.

Cirugía. El consenso de St Gallen 2019, avala fuertemente los hallazgos que los márgenes quirúrgicos mínimos aceptables fueron “los no teñidos en tumores invasivos o en DCIS”. Esta inclusión aplica sin importar las características del tumor tales como histología lobular, competente intraductal extenso, edad joven, multifocalidad o multicentricidad y subtipo biológico desfavorable. Además de que se acepta la conservación de la mama, tras obtener márgenes libres y planteamiento

de radioterapia completa de la mama. Se considera la mastectomía subsecuente en pacientes con macro metástasis en 1 o 2 nódulos. Se requiere disección axilar si no se plantea radioterapia, pero si la mastectomía fuera seguida por radioterapia, se acepta la omisión de la disección axilar y resección conservadora con plan estándar de radioterapia tangencial (21).

Tratamiento sistémico. El tratamiento sistémico se refiere a aquel tratamiento aplicado de forma enteral o parenteral; es decir, el tratamiento antineoplásico aplicado al paciente que circulará en algún momento por toda su economía. Existen múltiples tipos de tratamiento sistémico de los más comunes son:

Quimioterapia. Es históricamente el principal, se refiere a sustancias citotóxicas capaces de intervenir en la replicación celular, afectando principalmente sus mecanismos de reproducción; por ende, tenderá a producir la reducción por apoptosis, muerte celular programada, de células malignas y no malignas, por ello su mayor grado de toxicidad y baja tolerabilidad a periodos largos de tiempo.

Terapia biológica. Se refiere al tratamiento aplicado de forma parenteral conformado por anticuerpos monoclonales diseñados por ingeniería génica y biológica, capaces de reconocer de forma específica a un agente usualmente proteico tumoral o no tumoral que interviene en el mecanismo de proliferación o replicación tumoral. Es dentro de estos que se encuentran trastuzumab y pertuzumab, ambos dirigidos específicamente contra la proteína HER2, de células tumorales que lo sobreexpresan.

Terapia blanco. Se refiere a moléculas de alta gama, primordialmente con capacidad de inhibir a proteínas intracelulares con actividad cinasa de tirosina, que

intervienen en las vías de señalización de crecimiento, proliferación y reproducción de células tumorales, al ser inhibidas estas enzimas son capaces de controlar incluso reducir la carga tumoral que hace referencia al tamaño y número de tumores.

Immunoterapia: Son anticuerpos monoclonales, especializadas y específicas del reconocer y bloquear a las proteínas que interactúan en el campo de reconocimiento tumoral, la proteína de muerte celular tipo 1 (PD-1) o de su ligando (PDL1): son capaces de bloquear el mecanismo de señalización inmunológica por el cual las células tumorales evaden el sistema inmunológico, la gama de efectos colaterales de estas moléculas es amplia, y del tipo inmunomediado, no obstante suele ser bien tolerada por el paciente y tratable por el clínico (27).

Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables. Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un tratamiento quirúrgico; sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global, sin detrimento en la calidad de vida. En particular, la expresión o no de los blancos terapéuticos (los receptores hormonales y el HER-2 neu) tiene importancia trascendental para brindar un tratamiento óptimo. El tratamiento sistémico adyuvante deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico, debido a las complicaciones y toxicidades que pueden relacionarse con el mismo.

Se recomienda el empleo de tratamiento adyuvante sistémico cuando exista alguna de las siguientes condiciones: Tumor >1cm (más de 3 cm para histologías favorables como cáncer tubular y mucinoso, con receptores hormonales positivos, HER negativo). Tumor triple negativo > 5mm. Tumor >5mm con sobreexpresión del oncogén HER-2neu. La terapia sistémica deberá iniciarse tan pronto como sea posible, de preferencia entre la segunda y sexta semanas después del tratamiento quirúrgico. No se recomienda la utilización simultánea de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambas están indicadas, se iniciará con quimioterapia y al término de ésta se aplicará la radioterapia. Tampoco se sugiere la quimioterapia y la hormonoterapia en forma conjunta; esta última debe comenzar hasta el término de la primera (27, 28).

Tratamiento del cáncer mamario localmente avanzado. En este grupo se incluyen los carcinomas mamarios en estado III que están claramente especificados en la estadificación TNM desde el año 2017. No obstante, para fines de tratamiento se agregan también aquellos casos en etapa IIB, por T3. La propuesta terapéutica la definirá el grupo médico multidisciplinario y se basará en las características de cada paciente, en el estado clínico de la enfermedad, así como en las variables histológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario. El tratamiento habitualmente deberá incluir quimioterapia neoadyuvante, cirugía, radioterapia y eventualmente hormonoterapia en caso de receptores hormonales positivos y trastuzumab en tumores HER-2neu positivos (27).

Tratamiento del cáncer de mama metastásico. El cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea con manifestaciones clínicas variables, cuyo tratamiento dependerá del sitio y número de las metástasis, así como de las características de la paciente, el fenotipo tumoral y la sensibilidad o la resistencia a los tratamientos médicos oncológicos previos. Esta etapa de la enfermedad no es curable; sin embargo, en coincidencia con la introducción de novedosos y más eficaces tratamientos sistémicos se ha observado en las dos últimas décadas una mejoría en la supervivencia. En paciente con recurrencia tumoral, se recomienda realizar una biopsia de un sitio metastásico para confirmar el diagnóstico y determinar el estado de receptores hormonales y HER-2, ya que se ha demostrado que un porcentaje de pacientes cambia su inmunofenotipo. Esto es de vital importancia debido a que el tratamiento y pronóstico de acuerdo con subtipos inmuistoquímicos son muy diversos.

Las metas del tratamiento en el cáncer mamario metastásico en general son prolongar el intervalo libre de progresión, la supervivencia global, paliación adecuada de síntomas relacionados con la enfermedad y mantenimiento de adecuada calidad de vida con buen estado funcional. En cualquier caso, no se profundizará en el tema debido a que no es la finalidad del presente trabajo (27).

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

El cáncer de mama es una enfermedad muy compleja que obedece a su comportamiento a la heterogeneidad genética, así también el tratamiento se vuelve complejo al intentar personalizarlo de acuerdo con la aproximación del subtipo del tipo molecular al que pertenezca. Es así como las piedras angulares del tratamiento de aquellas pacientes con tumores que expresan receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) es la terapia hormonal; en pacientes con cáncer de tipo Triple negativo el principal tratamiento es la quimioterapia; y aquellas pacientes con tumores que presentan sobreexpresión HER2/neu, su tratamiento primordial es aquel dirigido contra dicha proteína o sus efectos tras su activación, los anticuerpos anti-HER2 que han demostrado su efectividad en pacientes, en etapas avanzadas y localmente avanza de la enfermedad. Como se ha mostrado en los diferentes estudios y ensayos clínicos en dicho contexto (29).

Desde el punto de vista molecular, aproximadamente el 18-20% de los cánceres de mama avanzados son HER2+, es decir, están caracterizados por una sobreexpresión y/o una amplificación del oncogén HER2 y definidos como IHC3+ o por amplificación in situ (SISH, CISH FISH) Con el desarrollo de los anticuerpos monoclonales anti-HER2, el pronóstico de cáncer de mama HER2+ ha mejorado ostensiblemente. La combinación de trastuzumab un anticuerpo monoclonal terapéutico específico para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), con quimioterapia ha modificado notablemente la historia natural del cáncer de mama HER2+. En comparación con la quimioterapia sola, la adición de Trastuzumab a la quimioterapia en cáncer avanzado de mama HER2+, en el ensayo

clínico de fase III aleatorizado de 1991 obtuvo una reducción significativa del riesgo relativo de mortalidad del 20% y una reducción significativa del riesgo relativo de progresión del 49% en paciente con cáncer de mama avanzado, recurrente y metastásico. Esto supuso la aprobación de trastuzumab en cáncer avanzado de mama HER2+ en el año 2000. El fármaco ahora se considera la terapia estándar en los cánceres de mama localmente avanzados que sobreexpresan HER2 (30). Los beneficios y efectos de la terapia sistémica neoadyuvante se han demostrado no solo en el resultado estético de la cirugía, sino también de mayor éxito curativo de la misma, con aumento de las tasas de resección completa de tumor primario, que se traduce en un aumento de los periodos de supervivencias libres de enfermedad y supervivencias globales (31).

Otro de los beneficios más relevantes de la terapia neoadyuvante es la evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento sistémico y medir la enfermedad residual con el fin de mejorar la información pronóstica que se puede obtener de la evaluación de la respuesta patológica. La carga de cáncer residual (RCB por sus siglas en inglés) se calculó como un índice continuo que combina medidas patológicas del tumor primario (tamaño y celularidad) y metástasis ganglionares (número y tamaño), este resultado cuenta con valor pronóstico independiente, y presenta las siguientes definiciones: la respuesta patológica completa (pCR ó RCB-0) corresponde a un resultado: ypT0/ypN0. Sin residuos invasivos o no invasivos en la mama o los ganglios y resultado: ypT0/is /ypN0, sin residuos invasivos en la mama o los ganglios; Se permiten residuos mamarios no invasivos. En lo que corresponde a La

enfermedad residual del American Joint Committee on Cancer se cataloga como: mínima (RCB-I) y p, RD ganglionar (RCB-II) y RD extensa (RCB-III) (31).

El resultado correspondiente a respuesta patológica completa pCR (RCB0), se ha asociado a excelentes pronósticos y aumento del tiempo de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, incluso algunos autores lo han considerado un subrogado de estos objetivos en los ensayos clínicos en los que se evalúa la neoadyuvancia (32), sin embargo, dado la aun débil evidencia aún de estos resultados algunos otros autores no la consideran para este fin (33).

Fueron los resultados éxitos de trastuzumab los que condujeron a la producción de nuevos agentes del mismo tipo en contra de esta enfermedad teniendo como blanco terapéutico a HER2, llevando al desarrollo de pertuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a HER2 en un epítipo diferente del dominio extracelular de HER2 (subdominio II) al que se une trastuzumab. Pertuzumab evita que HER2 se dimerise con otros receptores de HER activados por ligandos, sobre todo HER3. Al igual que trastuzumab, pertuzumab estimula la citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos. Debido a que pertuzumab y trastuzumab se unen a diferentes epítopos de HER2 y tienen mecanismos de acción complementarios, estos dos agentes, cuando se administran juntos, brindan un bloqueo más completo de la señalización de HER2 y dan como resultado una mayor actividad antitumoral que cualquiera de los agentes solos en modelos de tumores positivos para HER2 (30).

Debido al aumento las tasas de resecabilidad, de aumento en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a que la terapia neoadyuvante con

trastuzumab ha demostrado previamente, en el contexto neoadyuvante en etapas de enfermedad localmente avanzadas en las que la cirugía primaria no es factible o representaría gran morbilidad quirúrgica, aumento en la tasa de complicaciones o riesgo de enfermedad residual, incluso en aquellas pacientes en las que se busca un resultado estético (34), se consideró la aplicación del esquema como doble bloqueo anti-HER2 + quimioterapia (30).

Fue en 2012 que Reina y cols., en un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado de 4 brazos con 417 pacientes elegibles, que recibieron 4 esquemas distintos de terapia que el régimen de pertuzumab-trastuzumab demostró efectividad en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con sobreexpresión HER2 (NeoSphere): los pacientes pertuzumab y trastuzumab más docetaxel tuvieron una tasa de respuesta patológica completa significativamente mejorada, 45.8% en comparación con los que recibieron trastuzumab más docetaxel 29%, 24% de las mujeres que recibieron pertuzumab más docetaxel y 16.8% que recibieron pertuzumab y trastuzumab. Los eventos adversos más comunes de grado 3 o superior fueron neutropenia 57%, 44%, 1% y 55%; neutropenia febril 8, 9, 0, 7 eventos respectivamente de cada grupo (35).

Solo un poco más tarde, en el año 2013 Schneeweiss y cols., publicaron el estudio multicéntrico, abierto de fase II, TRYPHAENA realizado en pacientes con cáncer de mama inflamatorio o localmente avanzado no operable que aleatorizaron en 3 brazos para recibir seis ciclos neoadyuvantes cada 3 semanas con distintos esquemas de quimioterapia, manteniendo la terapia de doble bloqueo con anticuerpo- antiHER2. Ofreció resultados que favorecen el manejo neoadyuvante

sin el uso de antraciclinas, manteniendo e incluso aumentando tasas de resultados; la respuesta patológica completa se evaluó en la pieza quirúrgica y se dio terapia adyuvante con trastuzumab hasta completar 1 año. Se notificó respuesta patológica completa (ypT0/is) en el 61.6%, el 57.3% y el 66.2%, de los pacientes. Quedó así demostrado la eficacia y seguridad cardiovascular de estos fármacos sin el sacrificio de resultados al prescindir de antraciclinas (36).

Así mismo por su parte y más recientemente en 2018 se publicó un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, de fase 3, KRISTINE en el que Hurvitz y cols, hicieron lo propio, al comparar los resultados de distintos esquemas de quimioterapia demostrando que la combinación con taxanos se mantiene como la que obtiene mejores resultados (37).

A pesar de tener diferentes objetivos primarios, en los tres estudios previamente mencionados; en todos ellos se evaluó la eficacia de doble bloqueo con anticuerpos monoclonales antiHER2 trastuzumab y pertuzumab, en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia, en cuyos resultados se obtuvieron las mayores tasas de respuesta patológica completa llegando documentar este tipo de respuestas en subgrupos de pacientes de hasta más de 80% (38). Es por esta razón que el doble bloqueo monoclonal antiHER2 trastuzumab y pertuzumab, se convirtió rápidamente en el estándar de tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. (39, 40)

Actualmente en México no se cuenta con reportadas si este tipo de respuestas son similares o diferentes, es por ello que en el presente estudio nos dimos a la tarea de determinar y documentar la respuesta patológica de carcinomas de mama

localmente avanzado con sobreexpresión HER2, tratados con quimioterapia más doble bloqueo anti-HER2 trastuzumab y pertuzumab neoadyuvante, en pacientes femeninas del Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja en la que, a pesar de los avances de la oncología médica moderna, continúa siendo la primera causa de muerte en México. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control.

Al respecto México, a pesar de ser considerado en un nivel intermedio, el cáncer de mama es un problema de salud cada vez más importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías. La capacidad de invasión, recurrencia y progresión está asociada a subtipos moleculares de peores pronósticos como aquellos tumores con sobre-expresión HER2.

A pesar de que actualmente existe una amplia gama de medicamentos específicos para este subtipo de cáncer mamario, principalmente anticuerpos monoclonales que forman el estándar de tratamiento actual en pacientes con enfermedad localmente avanzada. El acceso a estos medicamentos es limitado debido a sus altos costos, aunado a las políticas económicas en rama de la salud en nuestro país. A pesar de la evidencia sólida desde hace casi 10 años, de la efectividad de la combinación de anticuerpos monoclonales antiHER2 en el tratamiento de mujeres con tumores mamarios malignos con sobreexpresión HER2, dichos anticuerpos apenas recién

fueron autorizados para formar parte del cuadro de medicamentos en los sistemas de salud pública de nuestro país, incluyendo el Instituto Mexicano del Seguro Social, es por ello que en esta institución aún no se tiene experiencia ni con reportes objetivos de la seguridad y la eficacia de estos tratamientos aplicados al mundo real en mujeres con cáncer de mama localmente avanzados que fueron operadas por cáncer de mama con sobreexpresión HER2, tras haber recibido dicha terapia.

Es por esta razón, al no existir estadísticas institucionales sobre la respuesta patológica de estos tumores con la combinación de anticuerpos monoclonales en contexto neoadyuvante, se desconoce el beneficio real de este tratamiento en forma objetiva en la población de pacientes del servicio de oncología del IMSS Puebla, ante lo que cual nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la respuesta patológica de carcinomas de mama localmente avanzado con sobreexpresión HER2, tratados con quimioterapia más doble bloqueo anti-HER2 trastuzumab y pertuzumab neoadyuvante, en pacientes femeninas del Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS?

3. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de mama es una enfermedad neoplásica muy frecuente entre las mujeres de edad productiva y reproductiva, ocupando los primeros lugares de incidencia a nivel mundial, la cual se asocia a importante morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria prolongada y aumento de los costos económicos.

El cáncer de mama ha sido reconocido, como una enfermedad muy heterogénea, dadas las diversas características moleculares que expresan las diversas estirpes de tumores, algunos de los cuales son taras terapéuticas y consecuentemente se asocian a distintos pronósticos.

A pesar de que actualmente existe una amplia gama de medicamentos específicos para este subtipo de cáncer mamario, principalmente anticuerpos monoclonales que forman el estándar de tratamiento actual en pacientes con enfermedad localmente avanzada. El acceso a estos medicamentos es limitado debido a sus altos costos, aunado a las políticas económicas en rama de la salud en nuestro país. A pesar de la evidencia sólida de su efectividad desde hace casi 10 años, la combinación de anticuerpos-monoclonales antiHER2, estos apenas recientemente fueron autorizados para formar parte del cuadro de medicamentos en los sistemas de salud pública de nuestro país, incluyendo el Instituto Mexicano del Seguro Social, así mismo debido a la heterogeneidad de las pacientes así como interacción y desarrollo logístico entre los servicios institucionales encargados autorizar y de otorgar el tratamiento en esta institución, que aún no se tiene experiencia ni se cuenta con reportes objetivos de la seguridad y eficacia de estos tratamientos aplicados al mundo real y por lo tanto se desconoce el beneficio tangible de las

pacientes, por lo que esta investigación permitirá conocer la respuestas patológicas al tratamiento estándar y el beneficio a los pacientes implicará mejora en su calidad de vida.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

TIPO DE ESTUDIO.

El presente es un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, unicéntrico y homodémico. Realizado en el Hospital de Especialidades de Puebla del Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”, UMAE Puebla, en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con sobreexpresión HER2 desde noviembre del 2020 al 31 de octubre del 2022.

PACIENTES

Se incluyeron en el estudio a pacientes mujeres, mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de Cáncer de mama, con inmunohistoquímica o prueba confirmatoria de sobreexpresión de HER2 que recibieron tratamiento de quimioterapia más el doble bloqueo con anticuerpos monoclonales antiHER2 en contexto neoadyuvante y contaran con reporte de patología de pieza quirúrgica, desde la fecha de autorización de los fármacos hasta el cierre de este estudio. Excluyendo pacientes que no cumplieran con las características anteriores.

INSTRUMENTOS

La recaudación de datos fue realizada por el equipo de investigación integrado por un investigador principal y 2 asociados, obteniéndose aquellos mediante expedientes del archivo clínico físico y electrónico, archivo de reportes histopatológico; bitácora de estudios histopatológicos realizados por el departamento de Patología de la Unidad Médica mencionada.

PROCEDIMIENTOS

Se procedió a la búsqueda de la base de datos de autorización de medicamentos, dirigiéndonos a aquellas pacientes que recibían autorización de Pertuzumab en contexto neoadyuvante, tras contar con esta lista de autorizaciones, se abstraigo la información casos de pacientes a través del expediente clínico electrónico y físico, los datos éstos fueron asentados en la hoja de recolección de datos Excel Microsoft Office 2016, y realizó una base de datos en el sistema SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) versión 25 para Windows.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio. Para las variables cuantitativas se utilizó la media como la medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión y rangos. Las variables cualitativas se compararon entre los grupos utilizando prueba de Coeficiente de correlación de Pearson. El nivel de significancia estadística se estableció en 0.05 y $p < 0.05$ se consideró significativo.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio cumplió con los lineamientos éticos siguientes: fue aprobado por los comités locales de investigación y ética en investigación en salud de la Unidad Médica participante, fue diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987, con atención especial al artículo 17, en donde se declara además a este estudio como “sin riesgo para los participantes”.

Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud. Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas. Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000. Principios éticos que tienen su origen en La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: "Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes". Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Donde se ha establecido que el sujeto en investigación tiene derecho de retirar su pleno consentimiento de continuar en el grupo de estudio en el momento solicitado. Cuando esto suceda, se debe seguir con el cuidado de la salud del sujeto para tener la certeza de que no se produjo daño alguno relacionado con la intervención de la investigación.

Así mismo, se apegó en los Principios Básicos de la Bioética: Autonomía, Beneficencia, No maleficencia y Respeto, haciendo énfasis especial a la confidencialidad de los datos de los pacientes dada que es el principal método de obtención de datos del presente estudio.

No se procedió al llenado de consentimiento informado debido a que los datos fueron recolectados directamente del expediente clínico, sin embargo, en todo momento se conservó el anonimato de los pacientes participantes y los resultados fueron utilizados únicamente con fines científicos.

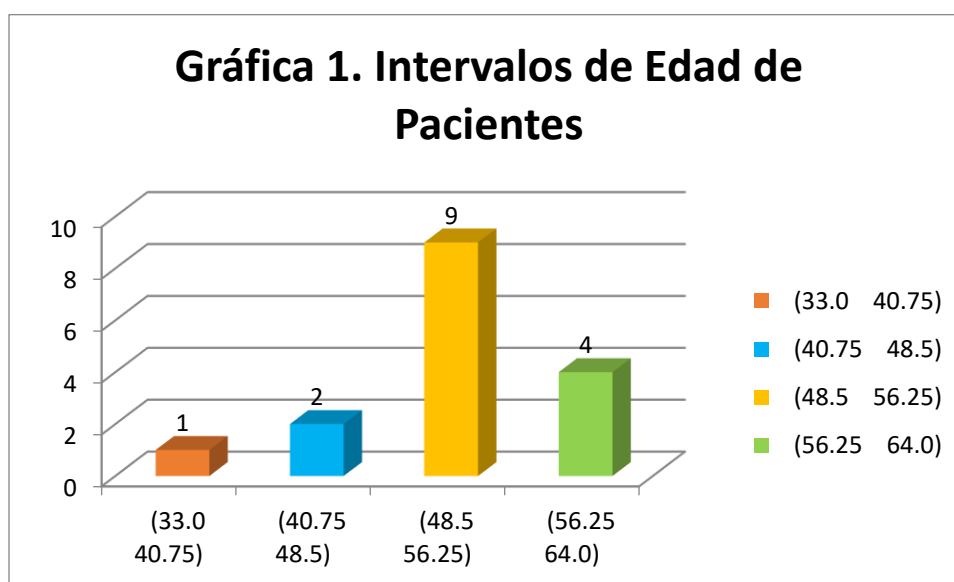
5. RESULTADOS

Se documentaron 23 casos de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama con sobreexpresión HER2 quienes recibieron periodo del enero a noviembre del 2020, sin embargo, 3 de los casos documentaron metástasis pulmonares y cambiaron la intención del tratamiento, 3 paciente no habían sido operadas y 1 no contaba con reporte de patología al momento del cierre del estudio.

Los 16 casos restantes fueron incluidos en el estudio y se obtuvo que la edad mínima de 33 años y máxima de 64, con una media de 52.9, mediana de 53 y desviación estándar de ± 7.19 años. (Tabla 4, Gráfica 1)

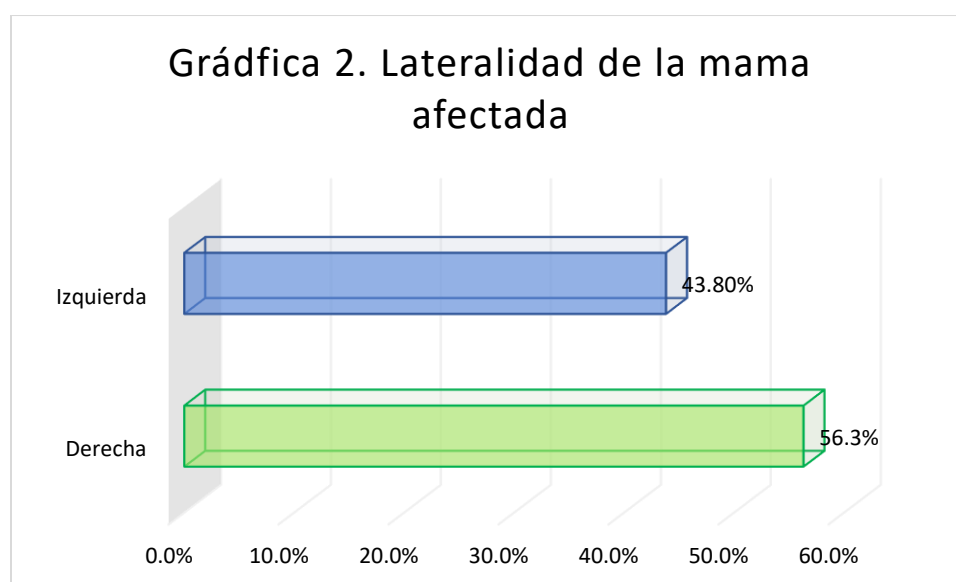
Tabla 4: muestra la edad de los pacientes incluidos en el estudio				
N	Mínimo	Máximo	Media	DE
16	33	64	52.9	7.19

Abreviaturas: N=muestra, DE=desviación estándar.



También se encontró que de 9 (56.3%) fue derecha, 7 (43.8%) fue izquierda. (Tabla 5, Gráfico 2)

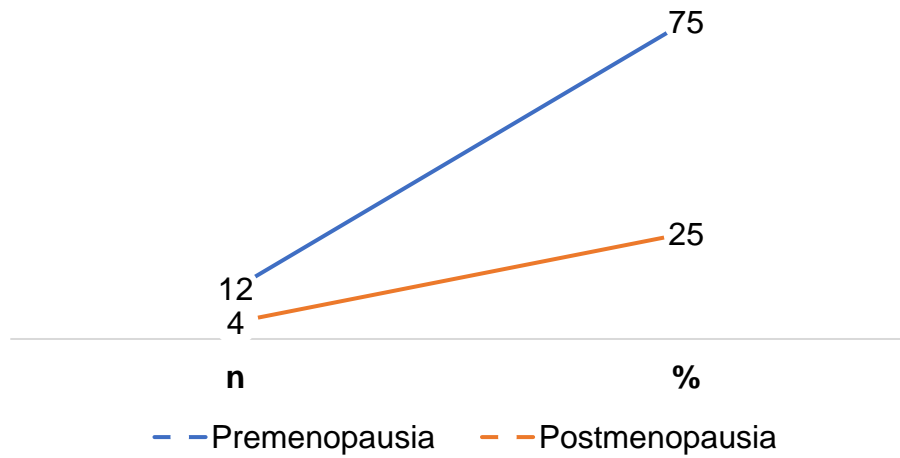
Tabla 5: muestra la lateralidad de la mama afectada		
Lado Afectado	n	%
Derecha	9	56.3
Izquierda	7	43.8
Total	16	100.0
Abreviaturas: n=frecuencia, %=porcentaje		



De las 16 pacientes, 12 (75%) se encontraba en periodo postmenopáusico y 4 en periodo premenopáusico. (Tabla 6)

Tabla 6: muestra el estatus de premenopausia o postmenopausia		
Estatus	n	%
Premenopausia	12	75
Postmenopausia	4	25
Total	16	100.0
Abreviaturas: n=frecuencia, %=porcentaje		

GRÁFICA 3. ESTATUS DE MENOPAUSIA

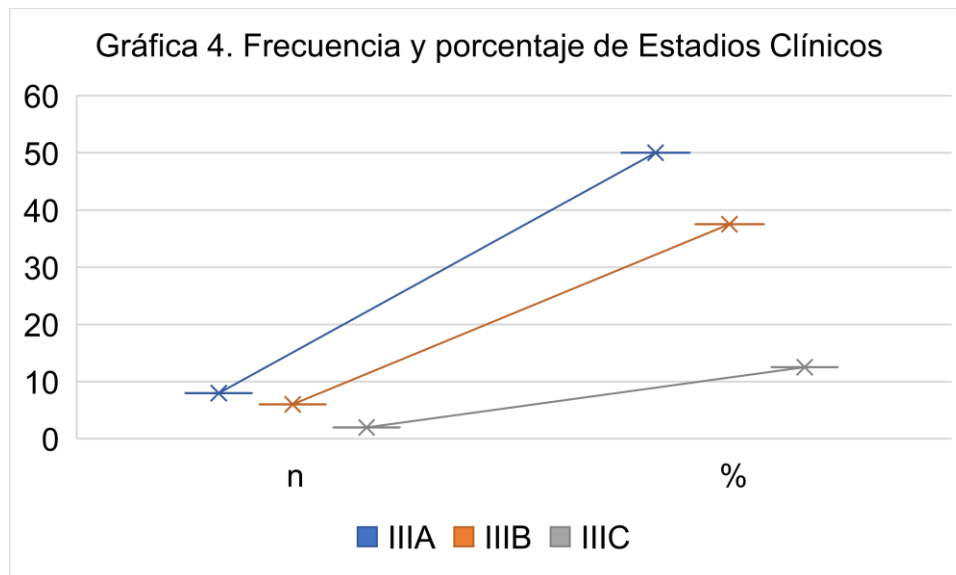


Los estadios clínicos más común detectado fue IIIA con 8 pacientes 50%, seguidos del IIIB con 6 pacientes 37.5%, y IIIC con 2 casos, 12.5%. (Tabla 7, Gráfica 4)

Tabla 7: Estadio Clínico al diagnóstico

Estadio	N	%	% acumulado
IIIA	8	50	50%
IIIB	6	37.5	87.5%
IIIC	2	12.5	100%
Total	16	100.0	

Abreviaturas: n=frecuencia, %=porcentaje



De acuerdo con los reportes de patología de las biopsias diagnósticas de las pacientes se documentaron mediante inmunohistoquímica, 9 (56.3%) mostraron reacción positiva para Receptores de Estrógeno; 10 (62.5%) lo hicieron a Receptores de Progesterona, Solo 1 paciente mostró discrepancia, presentando positividad a receptores de progesterona y negatividad a receptores de estrógenos. (Tabla 8 y 9, Gráfica 5 y 6).

Tabla 8: muestra reacción a RE

Estatus	n	%
Positivo	9	56.3
Negativo	7	43.8
Total	16	100.0

Abreviaturas: RE=Receptores de estrógeno, n=frecuencia, %=porcentaje

Gráfico 5 Estatus de recetores de Estrógeno

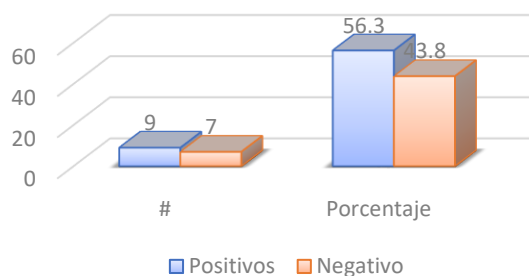
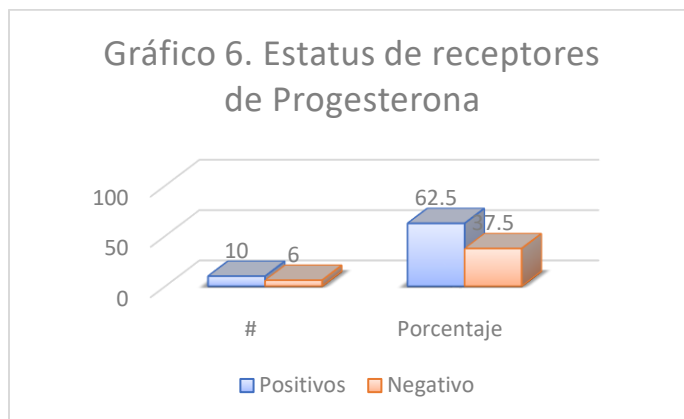


Tabla 9: muestra reacción a RP

Estatus	N	%
Positivo	10	62.5
Negativo	6	37.5
Total	16	100.0

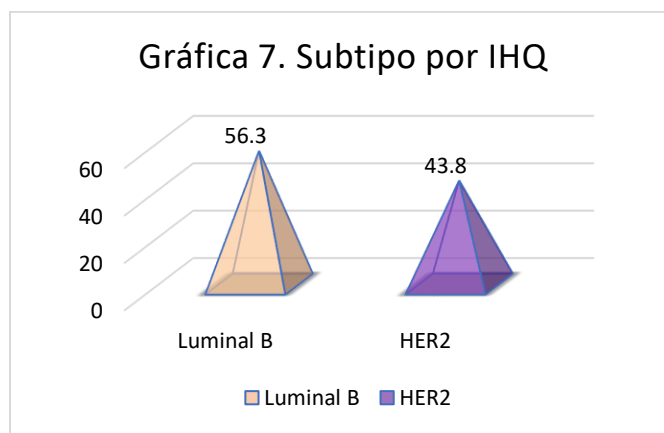
Abreviaturas: RP=Receptores de Progesterona, n=frecuencia, %=porcentaje



Se encontró que el 100% de pacientes tenían sobreexpresión de HER2 en la inmunohistoquímica, así que ninguno ameritó prueba de realización de SISH o FISH, traduciendo que 43.8% de las pacientes tenían sobreexpresión pura de HER2. Traduciendo así de acuerdo con la expresión inmunohistoquímica de las lesiones tumorales, se realizó su clasificación siguiendo la regla del Consenso Mexicano de Cáncer del 2021, con los subtipos inmunohistoquímicos: Luminal B, 9 pacientes (53.3%), clasificación HER2+ puro (43.8%). (Tabla 10, Gráfico 7)

Tabla 10: Subtipos Inmunohistoquímicos

Subtipo	N	%
Luminal B	9	56.3
HER2	7	43.8



En cuanto al número de ciclos de quimioterapia recibida, la mayoría de las pacientes 56%, recibieron 6 ciclos de tratamiento con citotóxicos. Siendo el mínimo 4 ciclos y un máximo de 12 ciclos recibidos, con un promedio de 6.75 ciclos por paciente. (Gráfica 8, Tabla 11)

Gráfico 8. Ciclos totales de Quimioterapia Recibidos

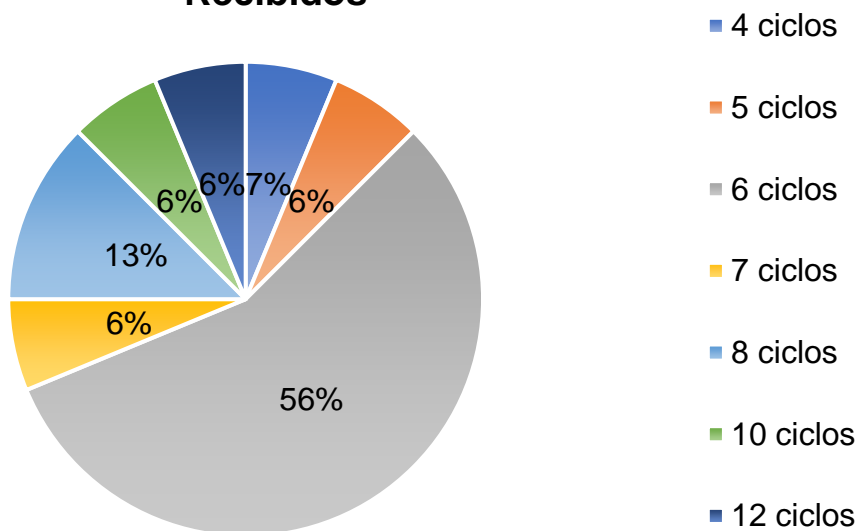


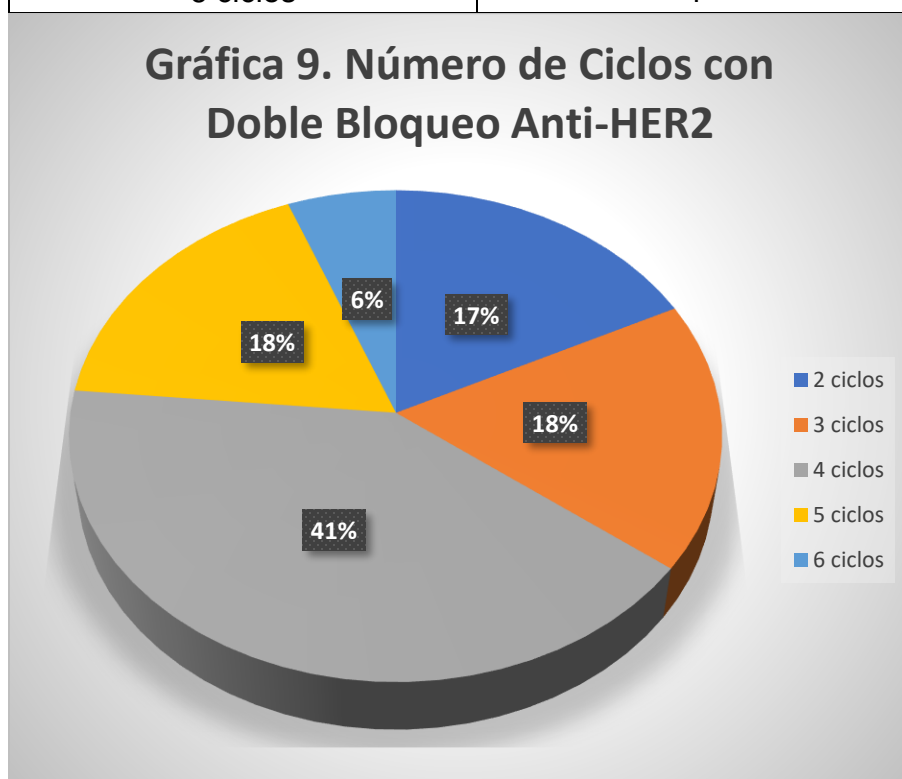
Tabla 11. número de ciclos de Quimioterapia recibidos por paciente

# ciclos de QT	n	Ciclos recibidos	%
4 ciclos	1	4	6.25%
5 ciclos	1	5	6.25%
6 ciclos	9	54	56.25%
7 ciclos	1	7	6.25%
8 ciclos	2	16	12.50%
10 ciclos	1	10	6.25%
12 ciclos	1	12	6.25%

Respecto a los ciclos de tratamiento con doble anticuerpos monoclonales anti-HER2 trastuzumab y pertuzumab, también se halló que fue diferente entre las pacientes, recibiendo como mínimo 2 ciclos en 3 pacientes 17%, y un máximo de 6 ciclos en 1

paciente 6%; la mayoría de las pacientes recibió 4 ciclos de tratamiento en total, representando 41%. (Tabla 12, Gráfica 9).

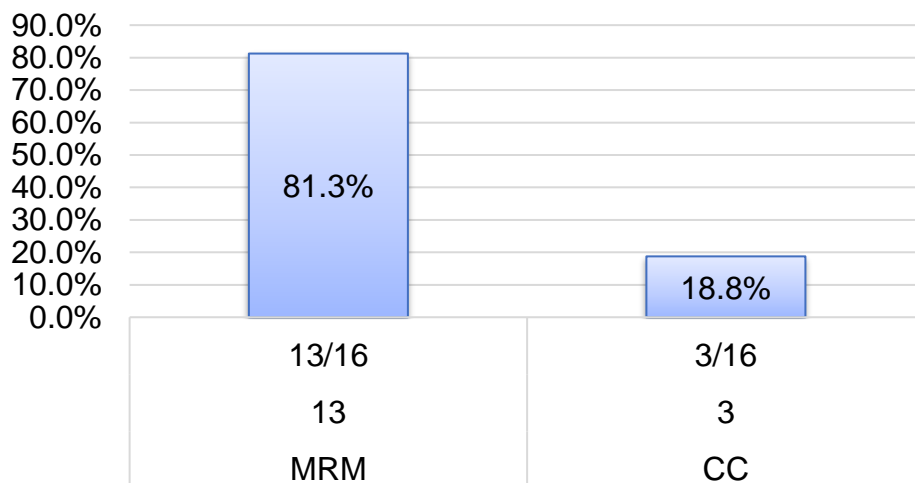
Número de Ciclos	Número de Pacientes
2 ciclos	3
3 ciclos	3
4 ciclos	7
5 ciclos	3
6 ciclos	1



Las pacientes sometidas a evento quirúrgico 13 (81.3%) fueron mastectomías radicales y solo a 3 de ellas se les realizó cirugía conservadora, traduciendo 18.8% de este tipo de intervención. (Tabla 13, Gráfica 10)

Tipo de cirugía	# pacientes	Proporción	Porcentaje
MRM	13	13/16	81.3%
CC	3	3/16	18.8%

Gráfica 10. Tipo de cirugía realizada.



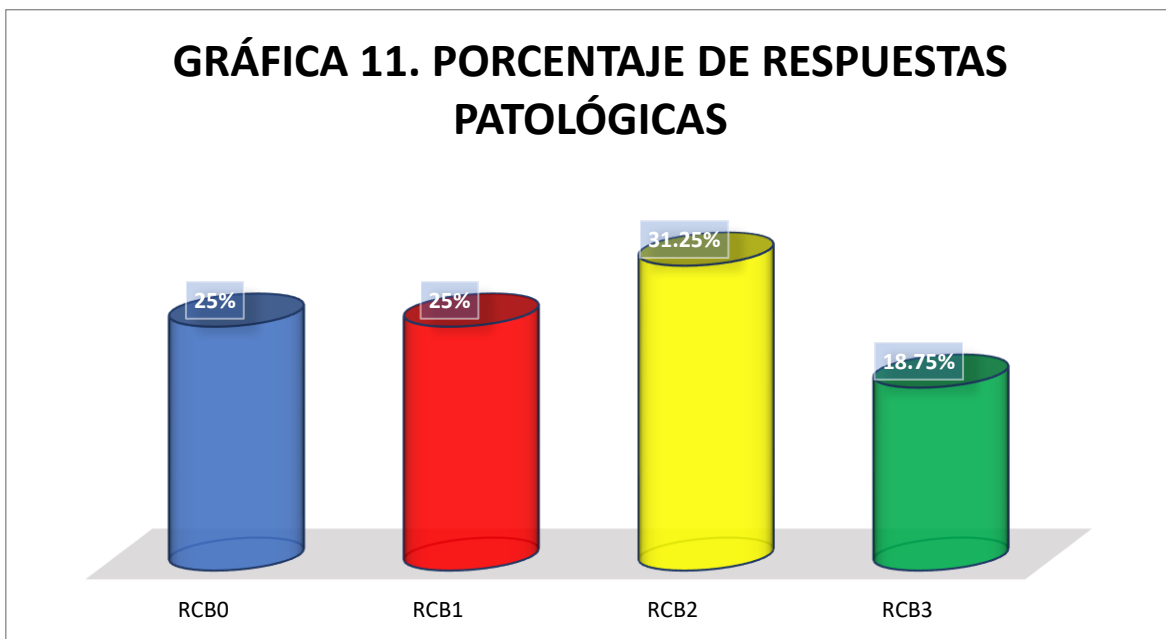
Así mismo se determinó el número de días transcurridos entre el último ciclo de quimioterapia y la cirugía, encontrándose un mínimo de 36 días y un máximo de 231 días, con un promedio de 76.3 y una mediana de 58.5 días transcurridos. (Tabla 8)

Tabla 14. TIEMPO A LA QUIMIOTERAPIA					
N	Promedio	Mediana	Desv. St.	Mínimo	Máximo
16	76.375	58.5	48.9161	36	231

A la revisión de reportes histopatológicos de las piezas quirúrgicas, se obtuvieron los siguientes resultados: Respuestas patológicas completas, reportadas como ypT0 ypN0, RCB0 fueron 4, equivalentes al 25%. Las respuestas parciales con mínimo tumor residual ypT1 ypN0 fueron reportadas como RCB1, representaron también un 25%. Aquellos reportes con presencia de tumor residual ≥ 20 mm fueron reportadas como ypT2 ypN0 reportadas como RCB2, fueron las más comunes con un número de 5 equivalentes a 31.25%, y aquellas pacientes con pobre respuesta

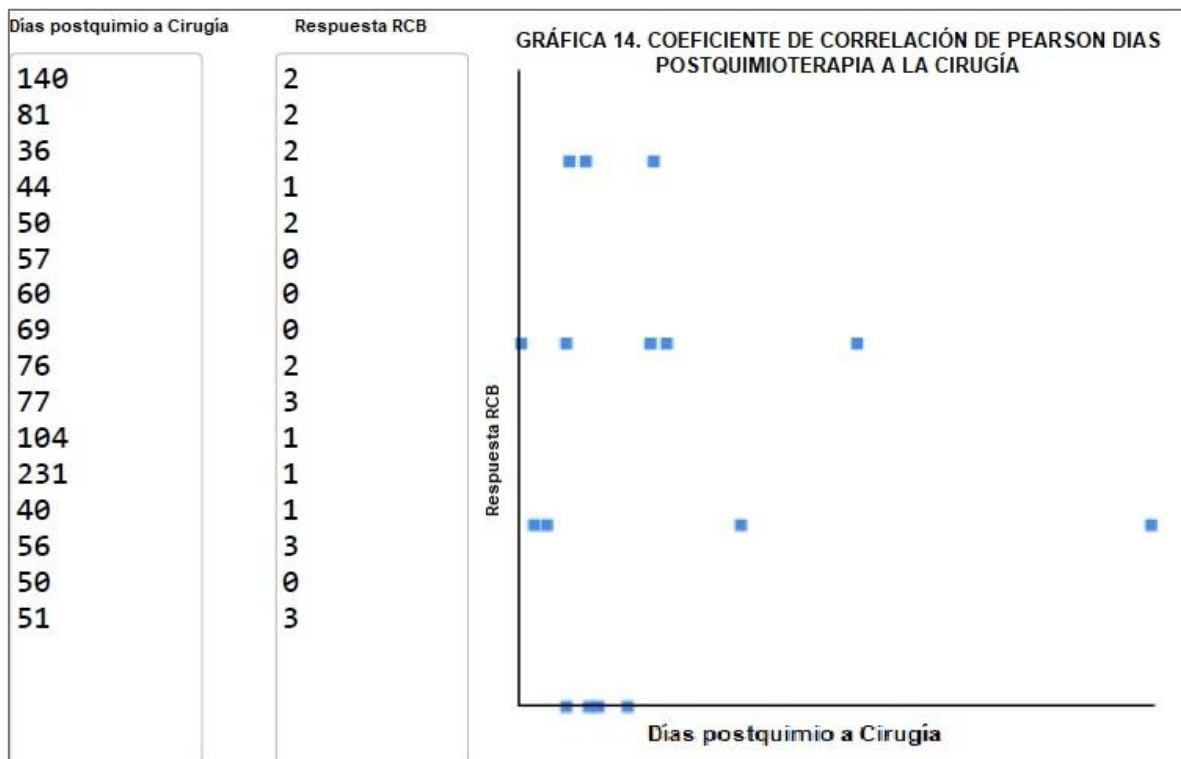
a tratamiento reportaron ypT3 o ypN1-3, representaron el 18.75% con 3 pacientes.
(Tabla 15, Gráfica 11).

Tabla 15. Porcentaje de Respuesta Patológica	
Respuesta	Porcentaje
RCB0	25%
RCB1	25%
RCB2	31.25%
RCB3	18.75%



Al tratarse de una muestra de distribución normal, es decir paramétrica, se realizó la prueba de correlación de Pearson para determinar si existía dependencia en cuanto al número total de ciclos de quimioterapia y el tipo de resultados, encontrándose que el valor de R es 0.1173, aunque técnicamente es una correlación positiva, la relación entre sus variables es débil, cuanto más cerca esté el valor de cero, más débil será la relación entre el número de quimioterapias y el resultado obtenido, con un valor de $p= 0.6652$ (Gráfica 12).

Finalmente se realizó nuevamente a prueba de correlación de Pearson para determinar si existe relación entre el número de días transcurridos posterior a la quimioterapia hasta la realización de la cirugía, en esta prueba se obtuvo un valor de R de -0.0245, que aunque técnicamente es una correlación negativa, la relación entre sus variables es solo débil, obteniéndose una $p=0.929$. (Gráfica 14).



6. DISCUSIÓN.

Dada la complejidad y heterogeneidad del cáncer de mama, actualmente se cuenta con una clasificación identificada por inmunohistoquímica, próxima a la expresión molecular. Destacan aquellos tumores que sobre expresan la proteína oncogénica HER2; que le confiere gran agresividad a la enfermedad y además de ser un blanco terapéutico para el que se tienen terapias novedosas que han aumentado la supervivencia en las pacientes que lo sufren. Destacan dentro de estas terapias trastuzumab y más recientemente pertuzumab, que se han convertido en estándar de tratamiento en casi todos los contextos clínicos de este tipo específico de pacientes. Destacan las etapas localmente avanzadas, en las cuales estos nuevos tratamientos logran tasas más altas de respuesta clínica y patológica demostrada tras manejo quirúrgico, obteniéndose así mayores tasas de curación en este subgrupo de pacientes. No obstante, al ser este tipo de tratamientos tan novedosos, actualmente no se cuenta con estudios institucionales que reporten resultados, ni los posibles obstáculos que pueden presentarse para lograr los resultados obtener los resultados reportados y publicados en los ensayos clínicos.

Es por esta razón que nos dimos a la tarea de realizar el presente estudio, en que obtuvimos los resultados previamente comentados en los que todas las pacientes fueron mujeres, con una edad mediana de encontramos que la edad media de presentación 52.9 años, ligeramente mayor que lo hallado en los estudios de Gianni et al en 2012 (35) y Ramshorst et al en 2018 (38) respectivamente. Así mismo se documentó que más de la mitad de las pacientes se encontraban en estado postmenoáusico de los mismos autores previamente mencionados en cuyos

ensayos se documentaron 47-48% en el estudio NeoSphere de Gianni et al del 2012 y fue menor que el reportado por Ramshorst et al en el 2018, del 59%, sin embargo en ambos casos las diferencias fueron menores al 5%, El estadio principal identificado en el presente estudio fue IIIA que representaron el 50% de pacientes, a diferencia de lo reportado por Symman et al en 2007 (31) y por Gianni et al en 2012 (35) en los que la mayoría de pacientes fueron estadios clínicos II con 81% y 79%. Esto explicado a la mayor cantidad de pacientes y mayor rigidez en la selección de sus pacientes. Observamos que la media de tiempo transcurrido del ultimo ciclo de quimioterapia al procedimiento quirúrgico fue de 76.3 días, en los estudios, muy alejado de aquellos sugeridos y realizados en ensayos mencionados que fue de 6 a 8 semanas, es decir de los 42 a 56 días (31, 38). Esto se explica probablemente al diferimiento de atención médica de la institución debido a la alta demanda del servicio. Así mismo se obtuvo que fueron realizadas 3 cirugías conservadoras representando solo el 18.8%, a diferencia de aquel reportado por Ramshorst et al en el 2018, del 56 y 60% en los respectivos brazos que comparó en su estudio; también explicado por el bajo porcentaje de respuestas clínicas y patológicas que como veremos está muy por debajo de lo esperado.

Se obtuvo que solo el 25% de pacientes presentó respuesta patológica completa muy inferior a lo reportado en los ensayos clínicos en los que fueron documentados todos superiores al presentado aquí, reportando el de mayor respuesta 68% publicado por Ramshorst et al en 2018 (38) 66% Schneeweiss et al 2013 (36), 55.7% publicado por Hurvitz et al en 2017(37), y finalmente 45.8% por Gianni et al en 2012 (35), que documentó el menor porcentaje de respuestas patológicas. Es

difícil saber la razón, no obstante los factores que son mas importantes que explican este resultado principalmente son los estadios más avanzados de la enfermedad, todos fueron estadios clínicos III, hay que resaltar que el retraso en la obtención de trastuzumab a través de la torre de SANECE de trastuzumab y dados los múltiples requisitos retrasan la aplicación de estas terapias, así mismo la intermitencia del tratamiento ya que hubo pacientes que recibieron la terapia antiHER2 e incluso la quimioterapia de forma intermitente, esto debido al desabastos de los tratamientos dentro de la unidad. También se documentó heterogeneidad en el número de ciclos de quimioterapia indicada, así como en el tipo de quimioterapia utilizada, que pudieron haber afectado los resultados. Por lo cual, de igual manera se realizó en el presente estudio un análisis de correlación entre el número de ciclos de quimioterapia obteniéndose que existía correlación débil con respecto al número de quimioterapia, traduciendo que mayor número de quimioterapias no se asocia con mayores tasas de respuesta patológica.

7. CONCLUSIÓN.

El presente estudio favorece a la epidemiología e institucional debido a que es el pionero en reportar a las primeras pacientes favorecidas con esta nueva terapia dentro de la institución. No obstante, los resultados obtenidos confirman la hipótesis de que los resultados hasta ahora obtenidos son diferentes a los reportados en ensayos clínicos publicados, ya que fueron muy inferiores los porcentajes de respuesta patológica completa en los que se fundamenta la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-HER2 hasta ahora autorizados. Cabe comentar que, si bien el número de pacientes hasta ahora incluidos es bajo, estos son todos aquellos que han recibido y concluido este tratamiento con intención neoadyuvante dentro de la unidad de estudio de los que se tiene resultado. Así mismo pone evidencia de que los resultados en mundo real tienden a ser diferentes a los resultados en ensayos clínicos aleatorizados. No obstante, también nos orilla a regularizar y uniformar criterios de selección, o bien protocolos para favorecer la atención más oportuna de estas pacientes con esta patología. La conformación y organización de un grupo multidisciplinario que incluya al Oncólogo quirúrgico, Oncólogo Médico, al equipo de Patología y personal administrativo para poder uniformar criterios y formar protocolos específicos de estas pacientes para favorecer los resultados y aproximarlos a los reportados en otra bibliografía.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338..
2. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Seminar: Breast cancer. *Lancet* 2021; 397: 1750–69
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Estadísticas de defunciones registradas 2021. Comunicado de prensa número 600/22, 26 de octubre de 2022, Página 30/92.
4. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Argentina Erazo-Valle-Solís A, Cabrera P, et al. Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. *Gac Mex Oncol.* 2008;17:28-34.)
5. Reynoso-Noverón N, Torres-Domínguez J. Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020 *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual* 2017; 8 (1): 9-15.
6. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA-2-2011, Para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México: 2003:6-7.
7. Vranic S, Bilalovic N, Lee LM, et al. PIK3CA and PTEN mutations in adenoid cystic carcinoma of the breast metastatic to kidney. *Hum Pathol.* 2007; 38: 1425–1431.

8. Johnson J, Choi M, Dadmanesh F et al. FOXC1 identifies basal-like breast cancer in a hereditary breast cancer cohort. *Oncotarget*, 2016; 7(46): 75729-38.
9. Charles L. Shapiro, M.D. Cancer Survivorship. *N Engl J Med* 2018; 379 (25): 2438-50.
10. Lancaster R, Gulla S, De Los Santos J, Breast Cancer Screening and Optimizing Recommendations, *Seminars in Roentgenology* 2018, 53 (4): 280-293.
11. Skaane, P. B. (2019). Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis in breast cancer screening: the Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology*, 23-30.
12. Buchberger, W. G.G. (2018). Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. *European journal of radiology*, 24-29.
13. Sung, J. S. (2016). Breast cancers detected at screening MR imaging and mammography in patients at high risk: method of detection reflects tumor histopathologic results. *Radiology*, 716-722.
14. American College of Radiology, & D. (2013). BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System; Mammography, Ultrasound, Magnetic Resonance Imaging, Follow-up and Outcome Monitoring, Data Dictionary. ACR. American College of Radiology.
15. Guidi A, Tworek J, Mais D, Souers R, Blond B, Brown R. Breast Specimen Processing and Reporting With an Emphasis on Margin Evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:496-506.

16. MB Amin, SB Edge, FL Greene, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017
17. Tan, P H, Ellis, I, Allison, K, Brogi, E, Fox, S B, Lakhani, S, Lazar, A J, Morris, E A, Sahin, A, Salgado, R, Sapino, A, Sasano, H, Schnitt, S, Sotiriou, C, van Diest, P, White, V A, Lokuhetty, D, Cree, I A & for the WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2020) *Histopathology* 77, 181– 185.
18. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor infiltrating lymphocytes (TILS) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group. *Ann Oncol* 2015; 26: 259-27.6.
19. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immuno-Oncology. *Semin Cancer Biol* 2018(52):16-25.
20. Wang W, Xu X, Tian B. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. *Clinica Chimica Acta* 2017; 470: 51–55.
21. Coates A. S., Winer E. P., Goldhirsch A. et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology* 2015; 26: 1533-1546.
22. Ortiz-Vega M, Sánchez-González J, Mora-Mendoza I. Expresión de los receptores de estrógenos, progesterona y Her2/neu en muestras de tejido con

- diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama. Rev Sanid Milit Mex 2012; 66(4): 172-180.
23. Muñoz–Duran L, Álvarez–Mondaca J, Espino-Villalobos J et al. Receptores de Estrógeno, Progesterona y Her 2/ Neu, en Pacientes con Cáncer de Mama Tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa. A. S. 2008; II (4):126-131.
24. Wolff AC, Hammond EH, Allison K, 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. Arch Pathol Lab Med 2018;142:1364-1382
25. Dowsett M, Nielsen T, Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst 2011;103:1656–1664
26. Cárdenas-Sánchez J, Erazo-ValleSolís A, Arce-Salinas C et al. Novena Revisión del Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Gac Mex Oncol. 2021;20(Supl 2):1-105.
27. Giuliano, A.E., Edge, S.B. & Hortobagyi, G.N. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Ann Surg Oncol 25, 1783–1785 (2018).
28. Zardavas D, Tryfonidis K, Goulioti T, Piccart M. Targeted adjuvant therapy in breast cancer. Exp Rev Anticancer Ther 2016;16(12):1263-1275.
29. Emens LA, Davidson NE. Trastuzumab in breast cancer. Oncology (Williston Park). 2004 Aug;18(9):1117-28; discussion 1131-2, 1137-8. PMID: 15471197

30. Parakh S, Gan HK, Parslow AC, Burvenich IJG, Burgess AW, Scott AM. Evolution of anti-HER2 therapies for cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews* 2017;59:1–21.
31. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Oct 1;25(28):4414–22.
32. An SJ, Duchesneau ED, Strassle PD, Reeder-Hayes K, Gallagher KK, Ollila DW, et al. Pathologic complete response and survival after neoadjuvant chemotherapy in cT1-T2/N0 HER2+ breast cancer. *Npj Breast Cancer* 2022;8. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00433-x>.
33. Conforti F, Pala L, Sala I, Oriecuia C, de Pas T, Specchia C, et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *The BMJ* 2021;375. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066381>.
34. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet* 2010;375:377–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4).
35. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, 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 Oncology* 2012;13:25–32. <https://doi.org/10.1016/S1470>.
36. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, 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). *Annals of Oncology* 2013; 24:2278–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>.
37. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018;19:115–26. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30716-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30716-7).
38. Mette S van Ramshorst 1, Anna van der Voort 1, Erik D van Werkhoven 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 Dec;19(12):1630-1640. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9. Epub 2018 Nov 6.
39. Von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125 (1): 145-156.

40.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ® Breast Cancer Version

1.2023 — Feb 9, 2023

41. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194–1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>

9. ANEXOS

No se cuenta con anexos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Folio.

Nombre:

Afiliación:

Edad:

Menopausia:

BIOPSIA:

Receptor de estrógeno:

Receptor de Progesterona:

HER2:

IHQ/SISH/FISH:

ESTADIO CLÍNICO:

QUIMIOTERAPIA RECIBIDA:

Carboplatino

Docetaxel

Paclitaxel

Otro, especifique:

NÚMERO DE CICLOS CON DOBLE BLOQUEO ANTI-HER2:

2

3

≥4

TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA:

- Mastectomía radical:

Conservadora:

RESPUESTA PATOLÓGICA:

RCB0

RCBI-II

RECBIII

Capturó: Edson Augusto Martínez Cruz

Firma:

CARTA 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 (ADULTOS)	
CAF INV <small>SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL</small>	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE	
Nombre del estudio:		
Patrocinador externo (si aplica):		
Lugar y fecha:		
Número de registro:		
Justificación y objetivo del estudio:		
Procedimientos:		
Posibles riesgos y molestias:		
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:		
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:		
Participación o retiro:		
Privacidad y confidencialidad:		
En caso de colección de material biológico (si aplica):		
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):		
Beneficios al término del estudio:		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:		
Investigador Responsable:		
Colaboradores:		
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		
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	
Testigo 1	Testigo 2	
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma	
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio		
Clave: 2810-009-013		