

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2/Neu**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de
Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Marycruz Arenales Castellanos

Sofía Beatriz Sandoval Valle

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2022

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que las estudiantes:

1. MARYCRUZ ARENALES CASTELLANOS 201407495 2973684860413
2. SOFÍA BEATRIZ SANDOVAL VALLE 201512503 2996991020101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2/NEU**

Trabajo asesorado por la Dra. Elsa Rubidia Dubón García y revisado por la Dra. Vivian Karina Linares Leal, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el cuatro de octubre del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



UNIVERSIDAD DE
SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

**Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano**

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que las estudiantes:

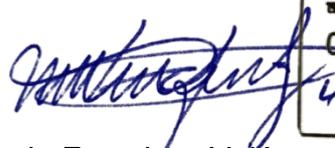
1. MARYCRUZ ARENALES CASTELLANOS 201407495 2973684860413
2. SOFÍA BEATRIZ SANDOVAL VALLE 201512503 2996991020101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDADEN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2/NEU

El cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el cuatro de octubre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



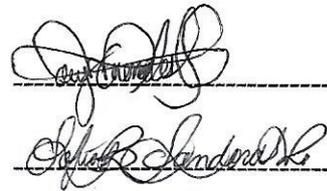
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 4 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotras:

1. MARYCRUZ ARENALES CASTELLANOS
2. SOFIA BEATRIZ SANDOVAL VALLE



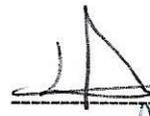
Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2/NEU**

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora:
Dra. Elsa Rubidía Dubón García



Dra. Elsa Dubón
Céd. No. 10036
Especialista en Oncología
Instituto de Cancerología

Revisor:
Dr. Vivian Karina Linares Leal
Registro de personal: 960539



Dra. Vivian Karina Linares Leal M.Sc.
Medicina Interna
Céd. # 7681



RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación - COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

DEDICATORIA

A Dios

Por darnos la vida, la fortaleza, sabiduría, resiliencia y ser nuestro guía todos estos años y permitirnos culminar nuestros estudios.

A nuestros padres

Telma Alcira Arenales Castellanos⁺ QEPD, por su amor incondicional, apoyo desmesurado a pesar de las circunstancias, comprensión y porque siempre quiso ser testigo de este momento. Mamá, usted siempre estuvo presente en mi corazón.

Luis Edwin Omar Sandoval Moran y Beatriz Eugenia Valle Samayoa, por su ejemplo, amor, paciencia y apoyo constante, su esfuerzo me permitió llegar hasta aquí. Ustedes son mi motivación.

A nuestras familias

Por los ánimos en los momentos difíciles, su comprensión en los momentos de ausencia y muestras de cariño. A quienes no están con nosotros hoy, pero han estado presentes con nosotras en este camino y siguen siendo nuestra guía.

A nuestros amigos

Por brindarnos su apoyo durante estos años de carrera, por su amistad desinteresada, paciencia y compartir tantos momentos de alegría; también por formar parte de nuestro sostén en los momentos más difíciles y llegar a ser parte de la familia.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, nuestra casa de estudios, donde tuvimos la oportunidad de formarnos profesionalmente. A la Facultad de Ciencias Médicas, por darnos tanto los conocimientos académicos, como también los valores y la humanidad para ser buenos profesionales de salud. A nuestros docentes, quienes nos brindaron sus experiencias y conocimientos todos estos años.

A nuestra asesora, Dra. Elsa Rubidia Dubón García y a nuestra revisora, Dra. Vivian Karina Lineares Leal, por brindarnos su tiempo y apoyo durante la elaboración de este trabajo. A nuestra revisora de COTRAG, Dra. Mónica Ninet Rodas, por su asesoría, disposición, tiempo y enseñanza para realizar un trabajo de la mejor manera posible.

INDICE

Prólogo	
Introducción	ii
Objetivos	iii
Métodos y técnicas	iv
Contenido temático	
Capítulo I. Carcinoma mamario her2/neu: características generales, clínicas y patológicas	5
Capítulo II. Métodos diagnósticos y de tamizaje disponibles en cáncer de mama.	15
Capítulo III. Tratamiento farmacológico, costo, efectividad y pronóstico en pacientes con cáncer de mama HER2/Neu	22
Capítulo IV. Comparación de la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con carcinoma mamario her2/neu en latinoamérica y países desarrollados.	41
Capítulo V. Análisis.....	54
Conclusiones	59
Recomendaciones	61
Referencias bibliograficas	62
Anexos	76

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Matriz consolidativa de artículos utilizados según tipo de estudio.	76
Tabla 2. Matriz de literatura gris utilizada.	78
Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de los diagnósticos por imagen.	81
Tabla 4. Clasificación inmunohistoquímica de Saint Gallen.	82
Tabla 5. Puntuación inmunohistoquímica según receptores HER2	83
Tabla 6. Costos de terapia anti-HER2.	84

PRÓLOGO

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, cuya valoración pronóstica clásica se ha basado en parámetros clínicos e histopatológicos. La estadificación de la enfermedad se ha establecido, sobre todo, en el tamaño tumoral y la afectación ganglionar. Esta estadificación clínica permite agrupar a los pacientes en distintos estadios que representan diferentes probabilidades de recidiva y, por tanto, establecen un pronóstico y ayudan a indicar terapias adyuvantes o neoadyuvantes al tratamiento quirúrgico. De todas formas, y aunque permiten la comparación de series y distintos tratamientos, estas clasificaciones morfológicas no determinan con suficiente claridad el comportamiento biológico de los distintos tumores.

La aplicación de técnicas inmunohistoquímicas permite estudiar otras variables que pueden ayudar a ser más específicos en la terapéutica, y mejorar así la supervivencia de estas pacientes, independientemente de la etapa clínica en que se presenten.

El índice de proliferación tumoral, determinado por la expresión de moléculas como el MIB-1 (ki67), o la expresión de receptores hormonales o del receptor Her2neu por las células tumorales, son otros factores con valor pronóstico y predictivo, que las técnicas de inmunohistoquímica pueden determinar.

De este modo habría dos grandes grupos de cánceres de mama: aquellos con expresión de genes relacionados con los receptores hormonales (tipo luminal, que pueden subdividirse en luminal A y B en función del grado de expresión de estos genes, y otros que no expresan estos genes (tipo Her2neu, con sobreexpresión de Her2neu, y tipo basal).

Los tumores que expresan receptores hormonales (para estrógeno y/o progesterona) son tumores mejor diferenciados y con mejor pronóstico que los que sobre expresan Her2neu o aquellos sin receptores hormonales ni Her2neu (triples negativos).

El presente trabajo se enfoca en este subgrupo de cáncer de mama que sobre expresan HER2/Neu, determinando la supervivencia general de estas pacientes. Además, se describe la mejoría en los resultados de las terapéuticas, después del advenimiento de las terapias contra HER2, también llamadas inhibidores de HER2 o terapias dirigidas a HER2.

INTRODUCCIÓN

La neoplasia mamaria es la segunda más incidente en la población femenina y es la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En Guatemala, en el año 2020, figuró como la sexta causa de muerte en la población general; la cual se debe a distintos factores como el difícil acceso a un diagnóstico y tratamiento oportunos. ^{1,2}

El cáncer de mama HER2/Neu representa del 15% al 25% de las neoplasias mamarias y se da en 1 de cada 5 mujeres diagnosticadas. Su importancia radica en que es un tipo de cáncer muy agresivo el cual suele presentar un crecimiento rápido, con alta tendencia a la metástasis por lo que su presencia se asocia a mal pronóstico. La supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con dicho subtipo se relaciona con el país de residencia, así como con el esquema de tratamiento recibido. ^{1,3}

En Guatemala, para el año 2019, se determinó una incidencia del 16.1% de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y, de estos, el 66% fueron de tipo histológico pobremente diferenciados en estadios avanzados con esperanza de vida desalentadora para la población. En este país no se cuenta con estudios que indiquen la supervivencia global y libre de enfermedad en cáncer de mama. En países en vías de desarrollo se observa una alta mortalidad, la cual se debe, principalmente, a factores socioeconómicos que obstaculizan el acceso de las mujeres a los programas de tamizaje. También influyen varios factores de riesgo como ser del sexo femenino, tener antecedente familiar de cáncer de mama, menarquia temprana, menopausia tardía, uso de terapia de reemplazo hormonal, grupo y Rh y la nuliparidad. ^{4,5}

Por lo tanto, es importante la actualización constante de los estudios en cáncer de mama en mujeres, especialmente de HER2 positivo, para dar a conocer los años de supervivencia global y libre de enfermedad, con lo cual poder demostrar la eficacia de las opciones diagnósticas y terapéuticas.

El presente trabajo consiste en una monografía de compilación con diseño descriptivo; para la búsqueda de información, se inició con la idea de investigación y se continuó con la definición y delimitación del problema. Posteriormente, se formularon las preguntas de investigación, las cuales se respondieron con los objetivos. Luego de establecer el enfoque y comprobar la viabilidad de este trabajo; para la búsqueda de información, se utilizaron los descriptores de ciencias de la salud en inglés (MeSH) y en español (DeCS); así como diferentes bases de datos, entre las cuales se incluyó Iniciativa de Acceso a la Investigación

(HINARI por sus siglas en inglés), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y motores de búsqueda como Google Académico y PubMed. Entre los criterios de búsqueda de información se seleccionaron artículos en idioma inglés y español de ensayos clínicos, revistas electrónicas, tesis, reportes de casos, estudios experimentales, libros electrónicos y literatura gris, en su mayoría de los últimos 5 años; sin embargo, se consultó bibliografía de años anteriores, que aportó datos importantes para la investigación.⁶

La información recopilada se dividió en cinco capítulos, que responden a la pregunta principal: ¿Cuál es la diferencia de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en países desarrollados y en países subdesarrollados? Para citar las referencias bibliográficas se utilizó el formato Vancouver con la ayuda del gestor de Mendeley.

El primer capítulo consiste en una revisión general de lo que es el cáncer de mama, los datos epidemiológicos que nos ayudan a establecer el porqué de la investigación, factores de riesgo y pronósticos, la fisiopatología de la enfermedad y las manifestaciones clínicas.

El segundo capítulo se enfoca en los diversos métodos diagnósticos disponibles hasta el momento y los programas de tamizaje que hay en Latinoamérica. El tercer capítulo tiene como objetivo el tratamiento farmacológico y su costo, efectividad y pronóstico, ya que son algunas de las características que se deben tomar en cuenta en el momento de elegir un régimen terapéutico, según la disponibilidad de recursos de las pacientes. En el cuarto capítulo se recopilan los resultados de varios estudios realizados en Latinoamérica y Europa, sobre la supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes sometidas a distintos esquemas de tratamiento que van desde los fármacos convencionales hasta los más recientes. Por último, en el quinto capítulo, se presenta un análisis general que responde a la pregunta guía de este estudio según los hallazgos realizados durante la revisión bibliográfica.

Finalmente se determina que, a pesar de contar con diversos métodos de diagnóstico y de tratamiento como anticuerpos monoclonales, inhibidores de la tirosina cinasa, quimioterapia, entre otros, persiste la rápida proliferación y metástasis del cáncer de mama Her2/Neu, con lo cual el riesgo de mortalidad resulta muy elevado. Debido a esto, se considera necesaria la recopilación de información para conocer más acerca de las circunstancias que influyen en el desarrollo de esta enfermedad y cómo mejorar la esperanza de vida.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir la supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes con cáncer de mama HER2/Neu de países desarrollados y países en vías de desarrollo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las características sociodemográficas y biológicas en el grupo de pacientes con cáncer de mama HER2/Neu, que pueden influir en su supervivencia.
- Identificar los factores que afectan la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama HER2/Neu positivo.
- Analizar el tratamiento ideal que ha logrado mejorar los resultados en pacientes con cáncer de mama HER2/Neu.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

El presente documento consiste en una monografía de tipo compilatoria y diseño descriptivo. Para recolectar la información, se realizó una revisión bibliográfica con descriptores de búsqueda en inglés y español: MeSH, DeCS y operadores lógicos OR, NOT y AND. También se emplearon bases de datos en internet como: PubMed, Elsevier, Scielo, Mediagraphic, HINARI y Biblioteca medicina USAC, en donde se buscaron artículos científicos sobre cáncer de mama, incidencia, diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama HER2/Neu, la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo de países en vías de desarrollo y desarrollados, durante los últimos 10 años. Los términos de búsqueda utilizados se describen en las Tablas No. 1 y 2.

Para la selección de artículos como fuentes de información se tomaron en cuenta los siguientes criterios: artículos científicos en línea en español e inglés, libros de medicina, revistas electrónicas y físicas, ensayos clínicos, reportes de casos y controles, estudios retrospectivos. Se compararon diversos datos obtenidos de esta recolección; posteriormente, se analizaron y con esto se pudo concluir para responder las preguntas de investigación.

CAPÍTULO I. CARCINOMA MAMARIO HER2/NEU: CARACTERÍSTICAS GENERALES, CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

SUMARIO

- Epidemiología
- Fisiopatología
- Factores de riesgo y pronósticos
- Características clínicas

El presente capítulo da a conocer la situación del cáncer de mama a nivel mundial, en Latinoamérica y en Guatemala a través de cifras extraídas de diversos estudios epidemiológicos; dada la relevancia del tema, es importante conocer el origen de la enfermedad, los factores que predisponen a ciertas poblaciones y la forma en que se presenta en las pacientes, para ayudar a un correcto diagnóstico.

1.1 Epidemiología

El cáncer de mama representa el tipo de tumor maligno más frecuente en el mundo y es la principal causa de mortalidad en mujeres. En el año 2012, la incidencia fue de 14.1 millones de casos atribuyéndole, además, la muerte de 8.2 millones de mujeres. Para el año 2020 se reportó un total de 2.2 millones de casos y 685,000 defunciones. ⁷

En los países en vías de desarrollo, como ocurre en El Caribe y Latinoamérica, esta patología tiene una incidencia significativamente mayor, así como una mortalidad temprana siendo esta frecuente en mujeres menores de 70 años. A pesar de que esta enfermedad suele afectar principalmente a las mujeres mayores de 50 años con un 32 %, las mujeres más jóvenes también han presentado incremento en este diagnóstico, siendo de alrededor del 6,6 % en mujeres menores de 40 años, el 2,4 % en mujeres menores de 35 y el 0,65 % en mujeres menores de 30 años. ^{8,9}

Según un estudio realizado en Cuba, durante los años 2017 a 2019, donde se tomó una muestra de 293 mujeres, de las cuales el 77 % fueron mayores de 50 años. con cáncer de mama infiltrante, se determinó que el carcinoma mamario de subtipo Her2/Neu se presenta con mayor frecuencia en pacientes en edad postmenopáusica. En este mismo

estudio se obtuvo un resultado del 7.5 % de pacientes con sobreexpresión de HER2/Neu.

10

En México la incidencia anual de casos es de 38.4 por 100,000 mujeres.¹⁶ Se concluyó que la sobreexpresión de dicho oncogén es del 19.7% de las pacientes con carcinoma mamario, mientras que en Perú se determinó que se presenta en el 23.1% de los casos. La frecuencia de Her2/ Neu se presenta de menor manera en Cuba con una tasa de sobreexpresión del 10.6% y una tasa aún menor en Colombia, la cual es del 7.2% en los casos diagnosticados.^{7,10}

La incidencia ha ido aumentando en todo el mundo, sin embargo, es más notorio en las ciudades desarrolladas. En el 2018 se estimó un total de defunciones de 626,679 y se realizó un recuento de casos encontrando en Estados Unidos 234,087 casos, en Reino Unido 55,439, Alemania 71,888, Francia 56,162 y Japón con 66,101 casos. En Polonia fue el tipo de neoplasia maligna más diagnosticada en el sexo femenino.¹¹

En Tailandia, un país con economía media-baja, durante los años 2009 a 2018 se hizo un análisis de la tendencia a presentar tumores mamaros para lo cual, se incluyó a 2883 mujeres con cáncer de mama primario invasivo. Se utilizó el análisis inmunohistoquímico para clasificar los distintos tipos y analizar la frecuencia de cada uno. Como resultado se obtuvo, específicamente para el subtipo HER2, un incremento de 10.1% de casos anuales. También se calculó la tasa de incidencia estándar por edad evidenciando un alto porcentaje en pacientes jóvenes y se realizó una proyección donde se estimó que para el año 2030 la frecuencia de carcinoma mamario HER2 será de 8.8 y 10.4 casos por cada cien mil mujeres.¹²

La OMS reportó que las neoplasias malignas son la carga mundial más grande para las mujeres, la cual se traduce en un total de 107.8 millones de años de vida ajustados por discapacidad y de estos 19.6 millones son consecuencia del cáncer de mama al ser el más frecuente.⁷

Según GLOBOCAN, los datos recopilados del 2018 establecieron que las tasas de incidencia estandarizadas por edad (ASIR por sus siglas en inglés) en cáncer de mama, tienen una relación directamente proporcional al índice de desarrollo humano (IDH) de cada país. Al 2020 las ASIR fueron un 200% más bajas en países con índice de desarrollo

humano medio en comparación de países con un IDH alto. Respecto a las tasas de mortalidad, en el 2020 se reportaron 684996 defunciones de las cuales el 63% ocurrió en los continentes de Asia y África. ¹³

Para concluir, las proyecciones recientes han pronosticado que, en 10 años, el número a nivel internacional de nuevos casos será de 2.7 millones por año mientras que los fallecimientos serán de 0.87 millones. También se espera que la incidencia de esta enfermedad aumente en los países de bajos y medianos recursos, esto debido a la implementación de los estilos de vida de los países primermundistas como embarazos tardíos, lactancia reducida o nula, menarquia temprana, sedentarismo, dieta alta en carbohidratos, entre otros. ¹³

1.2 Fisiopatología

El cáncer de mama es una patología de origen multifactorial, la cual se debe a una proliferación celular rápida, descontrolada y desordenada. A su vez, estas células poseen genes mutados, encargados de suprimir o estimular el ciclo celular en diferentes tejidos de la glándula mamaria. Este cáncer tiene origen en el epitelio de los conductos en un 85% mientras que el 15% se origina en los lóbulos de la glándula mamaria. Inicialmente este se limita al conducto o lóbulo, denominándose in situ, pero al diseminarse este se convierte en una metástasis. ¹⁰

El protooncogén HER2 se ubica en el cromosoma 17, específicamente en el brazo grande, en la región 17q21.1 Aquí se codifica la glicoproteína 185 kDa, este receptor es de importancia para el factor de crecimiento, el cual es clave para la división celular y cuando este se ve alterado y hay una sobreexpresión, inicia el proceso canceroso. ^{10, 14}

Cuando hay niveles anormales de factores de crecimiento asociados a una sobreexpresión de HER2 la actividad celular aumenta dando como resultado aumento rápido del tumor, lo cual indica un pronóstico desfavorable de la neoplasia mamaria. ¹⁰

Usualmente, si hay una amplificación Her2/Neu en las mujeres con CA de mama, este cáncer se presenta de manera agresiva, debido al rápido crecimiento celular, por lo

que se recomiendan tratamientos dirigidos por la mayor resistencia a tratamientos comunes.¹⁰

1.3 Factores de riesgo y pronósticos

1.3.1. Factores de riesgo

Algunas mutaciones genéticas hereditarias aumentan el riesgo de cáncer de mama, las más predominantes son las mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2 y PALB-2. También, se han asociado a la aparición de cáncer mamario ciertos estilos de vida tales como: sedentarismo, inadecuada alimentación, obesidad, tabaquismo y alcoholismo. Existen distintos factores, dadas características hormonales de la mujer como menarquia temprana (antes de los 12 años) y menopausia tardía (mayor de 50 años).⁸

Los factores de riesgo se dividen en modificables y no modificables, por lo que, al analizarlos, de los factores no modificables, la edad mayor a 50 años es el que se presenta con más frecuencia en las pacientes, siendo su tasa de recurrencia de 72 %, seguida de la raza blanca con un 63 % y en tercer lugar la menarquia precoz en el 58 %. En cuanto a los factores de riesgo modificables, el consumo de tabaco es el que se presenta principalmente, siendo su prevalencia del 85 %, seguido por la obesidad con el 26 % y el tratamiento con medicamentos anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva en el 17 % de las pacientes con este diagnóstico.¹⁵

Se han realizado distintos estudios a nivel mundial, presentando mayor número de investigaciones en Estados Unidos y China. El factor de riesgo más estudiado ha sido la dieta, identificando que el predominio de ingesta de carnes rojas y grasas saturadas y poco consumo de vegetales, aumenta el riesgo de padecer esta neoplasia. El siguiente factor de riesgo con más estudios es el reproductivo, donde se ha encontrado que la exposición a hormonas esteroideas sexuales ya sea de forma natural o sintética, especialmente los estrógenos, provocan aumento de la mitosis celular, llegando a niveles de crecimiento descontrolado. Seguidamente se encuentran los estilos de vida, determinando que las pacientes que realizan actividad física durante al menos 3 horas por semana tienen menor riesgo de padecer cáncer de mama, esto se debe a la modulación de marcadores inflamatorios, adipocinas, esteroides sexuales y factores de crecimiento; además del

ejercicio, otros hábitos como las horas de sueño, consumo en exceso de alcohol y el consumo de tabaco predisponen a desarrollar esta neoplasia. ¹⁶

El riesgo laboral es un factor de importancia, principalmente en las pacientes que trabajan con exposición a radiación, sustancias químicas y trabajos nocturnos. El citomegalovirus es un factor biológico de riesgo, que, a pesar de no ser oncogénico, una vez el carcinoma se haya desarrollado, la presencia de este virus puede aumentar la proliferación celular maligna y, por consiguiente, el crecimiento tumoral. ¹⁶

Otros factores se relacionan con la práctica o no de lactancia materna, antecedentes familiares y componente genético como mutaciones en la línea germinal con alteraciones genéticas en BRCA1 y BRCA2: la causa más común de cáncer de seno hereditario es una mutación en el gen BRCA1 o el gen BRCA2. ¹⁷

A continuación, se describen con detalle algunos de los factores de riesgo más comunes hallados durante los últimos años en las pacientes con cáncer de mama.

1.3.1.1. Edad

Es el factor de riesgo más estudiado, puede ocurrir en mujeres jóvenes, pero se ha observado una mayor incidencia en pacientes posmenopáusicas, principalmente, en quienes se encuentran en los 50 años; posteriormente, la frecuencia puede aumentar o mantenerse. ⁵

1.3.1.2. Sexo

Ocurre en el 99% de las mujeres de todo el mundo y únicamente el 1% de los hombres puede presentar este padecimiento y estos pacientes suelen ser varones mayores con desórdenes hormonales, antecedente de exposición a radiación o con historia familiar de cáncer de mama. ⁵

1.3.1.3. Tipo de sangre

Esta enfermedad ha sido más frecuente en pacientes con tipo de sangre A, factor Rhesus positivo y tiene menor incidencia en las mujeres con tipo de sangre AB, factor Rhesus negativo. ⁵

1.3.1.4. Características reproductivas

La menarquia temprana, es decir, edad menor a 12 años y la menopausia tardía, cuando se presenta a una edad arriba de 50 años, son factores de riesgo ya que en estos casos el tejido mamario se expone durante más tiempo al efecto de los estrógenos. ¹⁴

1.3.1.5. Paridad

La paridad es un factor de riesgo bastante significativo, el dar a luz es un factor protector contra el cáncer de mama, sin embargo, la multiparidad por arriba de cinco hijos se convierte en un factor de riesgo de padecer cáncer de mama. ¹⁴

La edad del primer embarazo a término también es importante, ya que mientras más joven sea la madre, el riesgo de cáncer de mama disminuye y lo contrario ocurre cuando la gestante tiene mayor edad. Otro factor de riesgo es la edad gestacional en que la madre da a luz, ya que, si el parto ocurre a las 33 semanas, aumenta el doble la probabilidad de que esta enfermedad se manifieste. ¹⁴

Existen otros factores menos estudiados, pero que han sido relevantes, como el desprendimiento prematuro de placenta, embarazos múltiples, preeclampsia y la emesis gravídica. ^{5,14}

1.3.1.6. Antecedentes familiares

Las personas con antecedentes familiares de cáncer de mama tienen cierta predisposición hereditaria de padecerlo, por lo que este factor representa un papel importante en el momento del diagnóstico clínico. Entre los antecedentes están: el cáncer de mama de inicio temprano, como en menores de 50 años; tumores mamarios bilaterales; familiares de sexo masculino; varios familiares que lo hayan padecido en una misma generación o en varios descendientes y familiares que padecen de dos o más tipos de cáncer. ¹⁴

1.3.1.7. Factores genéticos

Ciertos síndromes pueden incrementar el riesgo de cáncer de mama en los pacientes que los padecen, entre los cuales están el síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario, Li-Fraumeni, Cowden, Peutz-Jegher, Ataxia-telangiectasia mutado, entre otros.¹⁴

La información sobre los factores de riesgo genéticos que contribuyen a desarrollar cáncer de mama HER2 positivo ha sido limitada, por lo que se realizó un estudio seleccionando una muestra de 1312 mujeres de Perú para comprobar en un grupo de pacientes latinas con un alto grado de ascendencia genética IA, la asociación entre la predisposición genética y el subtipo de cáncer de mama, ya que en otros reportes de casos se ha documentado que existe una frecuencia relativa mayor de tumores HER2 positivos en mujeres de origen latino.¹⁸

Entre los mecanismos probables en la asociación entre HER2 y la ascendencia genética se encuentran los que conducen a diferencias en la expresión de HER2 como: presencia de loci de rasgos cuantitativos de expresión específicos de la población, variantes de empalme o variantes que afectan la probabilidad que ERBB2 se amplifique en las células tumorales. La ascendencia genética IA en promedio de las pacientes peruanas fue del 76 %, lo cual coincide con datos previos del 70 % al 80 % de ascendencia IA en Perú, situación que favoreció la realización del estudio. Entre los resultados se obtuvo que hay una fuerte asociación entre el estado de HER2 y la ascendencia indígena IA. Por cada aumento del 10 % en la ascendencia IA entre pacientes con cáncer de mama, se observó un aumento del 28 % en las posibilidades de presentar un tumor HER2, lo cual comprueba la relación entre ser descendiente indígena y el subtipo de cáncer en estudio.¹⁸

1.3.1.8. Diabetes

Alrededor del 20 % de pacientes con cáncer de mama, padecen de diabetes mellitus. Ambas patologías tienen en común dos factores de riesgo: la edad adulta y la obesidad.¹⁹

Actualmente, existen tres teorías que asocian la diabetes con el cáncer de mama y son: activación de la vía de la insulina, activación de la vía del factor de crecimiento similar a la insulina y regulación de las hormonas sexuales endógenas. ¹⁹

En dos estudios aleatorios, se pudo determinar que, entre el 15 % y 20 % de las pacientes que padecen de diabetes mellitus, presentaron mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama o una etapa más avanzada del mismo y, como consecuencia, se eleva la tasa de mortalidad en ambas patologías. ¹⁹

1.3.1.9. Factores pronósticos

Las pacientes con mayor tasa de recurrencia local de CA de mama son aquellas que presentan márgenes extensos de la masa, especialmente mayores a 5 cm y que, por consiguiente, afectan estructuras adyacentes, provocando metástasis. Este riesgo aumenta aún más después de un tratamiento conservador. Si el crecimiento de la masa es focal, la tasa es del 14 %, mientras que si el crecimiento es extenso la tasa de recurrencia es del 27 %. ²⁰

Otro factor pronóstico, en su mayoría el más importante, es la presencia de ganglios positivos, ya que por cada ganglio que presenta metástasis disminuye la supervivencia global y libre de enfermedad. A su vez, el resultado positivo de receptores hormonales de progesterona y estrógeno indican un factor pronóstico desfavorable. ²⁰

La sobreexpresión de HER2 representa uno de los tumores más agresivos y con mal pronóstico, porque suele avanzar de manera rápida y es causante de una mayor mortalidad, ya que es habitual la recurrencia de la neoplasia aún después del tratamiento.

²⁰

1.4. Características clínicas

Al inicio de la enfermedad, las pacientes no suelen presentar síntomas ni signos, hasta que esta va progresando y al realizar el autoexamen son notorios estos cambios y es cuando deciden consultar. Puede observarse como signo frecuente la presencia de una masa en la región de la mama, la cual se caracteriza por tener bordes irregulares y consistencia firme y no es dolorosa; esta masa suele ser palpable, tanto en la mama, como en la axila y mayormente en el cuadrante superior externo. Con menos frecuencia, algunas

pacientes refieren rubor y edema de la mama, costras, descamación de la piel o de la areola, en algunos casos, puede darse retracción del pezón, úlceras en la piel, presencia de adenopatía, piel de naranja la cual se observa con hoyuelos cutáneos.^{9, 14}

En otros casos, puede haber salida de secreción de líquido seroso o sangre del pezón al realizar el examen de mama, independientemente de la presencia de masa. En algunos casos, se observa aumento del tamaño y de la sensibilidad. Con menos frecuencia, puede encontrarse un engrosamiento de los nódulos de manera asimétrica y dolor en la región del seno afectado. Se pueden presentar síntomas como la pérdida de peso no secundaria a actividad física ni a otra causa, dolor de mama y dolor óseo.^{14, 21}

1.4.1. Examen físico

El profesional de salud, al evaluar a la paciente, puede notar una asimetría en el tamaño al comparar ambos senos, distinta dirección de los pezones y rubor. Se pueden encontrar fístulas, úlceras, edema, retracción y a veces eccemas. La palpación debe realizarse de manera adecuada para un buen diagnóstico. Se pueden encontrar nódulos duros, no móviles y sin bordes definidos, así como retracción espontánea de la piel del seno afectado. Al encontrar estos signos, suele considerarse una neoplasia maligna por lo que el apoyo con métodos de diagnóstico por imagen y realización de biopsia de manera temprana son de gran importancia.²²

1.4.2. Manifestaciones de metástasis

Cuando el cáncer ha progresado a metástasis, se pueden presentar signos como un aumento de tamaño de los nódulos de la región axilar y mastitis sin un foco infeccioso. La metástasis ósea es la más frecuente y las pacientes suelen referir dolor óseo persistente de localización específica con predominio nocturno.²³

Con menos frecuencia se da la metástasis visceral, aunque esta no suele presentar signos ni síntomas hasta estadios avanzados y suele diagnosticarse por estudios de imagen. En cuanto a la diseminación cerebral de la neoplasia mamaria, suele darse dependiendo del subtipo, presentando cefaleas constantes. También pueden identificarse manifestaciones a nivel pulmonar, tales como tumores en región torácica, linfangitis carcinomatosa y derrame pleural, siendo la disnea el síntoma que refieren las pacientes.²³

El cáncer de mama por su alta complejidad representa un problema en salud pública a nivel mundial, por lo cual es indispensable conocer los factores de riesgo y la presentación clínica para realizar una identificación oportuna, así como trabajar en la prevención y concientización en el personal médico, desde los niveles de atención primaria, hasta los centros de atención de tercer nivel, con el objetivo de disminuir la incidencia y mejorar la calidad de vida a nivel global.

CAPÍTULO II. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y DE TAMIZAJE DISPONIBLES EN CÁNCER DE MAMA.

SUMARIO

- Métodos diagnósticos
- Programas de tamizaje

Los avances tecnológicos han beneficiado en gran medida al campo de la medicina, a través de la creación y actualización de métodos diagnósticos y el desarrollo de nuevas terapéuticas como el receptor molecular HER2, que representa un tipo específico de tumor mamario y, a su vez, es diana terapéutica. También se han implementado estudios de imagen como la mamografía, la cual se ha vuelto accesible y se utiliza como método de tamizaje gracias a su especificidad y sensibilidad altas. Sin embargo, para brindar un mejor tratamiento, es importante conocer más a fondo sobre las opciones diagnósticas y su implementación en los programas de tamizaje, que son los pilares de la prevención primaria y detección temprana.

2.1 Métodos diagnósticos

2.1.1. Utilidad diagnóstica del oncogén HER2

El oncogén HER2 también conocido como erbB-2 o Neu, que codifica la oncoproteína receptora de factores de crecimiento transmembrana, se ha utilizado como diana terapéutica y se le ha hallado un importante valor predictivo y pronóstico del cáncer de mama positivo para HER2. ²⁴

En aproximadamente 15 % de los cánceres de mama, el receptor del factor de crecimiento epidérmico HER2 se encuentra sobreexpresado, dicha sobreexpresión se asocia a una enfermedad agresiva con alto grado mitótico, nodos linfáticos positivos y pronóstico pobre, hallándose en un 45 % en enfermedad metastásica. ¹

Actualmente, en la clínica el oncogén HER2 se utiliza como diana terapéutica, biomarcador, predictor de pronóstico y progresión del cáncer y como indicador de respuesta terapéutica. ²⁴

2.1.2 Estudios clínicos

2.1.2.1. El dominio extracelular de HER2 como biomarcador sérico en cáncer de mama

El receptor HER2 se activa mediante homodimerización o hetero-dimerización con otro miembro de la familia de receptores HER o por escisión proteolítica del dominio extracelular (ECD). La activación por ECD incrementa la actividad de tirosina cinasa asociada al receptor truncado, el cual se vuelve de 10 a 100 veces más oncogénico que el receptor completo, lo cual permite el crecimiento y proliferación de las células malignas.²⁴

Los niveles de HER2 ECD se encuentran elevados en pacientes con cáncer de mama, por lo tanto, el ECD se puede detectar en el plasma, por lo que se le ha propuesto como un marcador de recurrencia de la enfermedad y para el monitoreo del estadio del cáncer que sobreexpresan HER2.²⁴

Actualmente, el antígeno carcinoembrionario y antígeno del cáncer 15-3 son los principales marcadores tumorales utilizados para el monitoreo durante el tratamiento oncológico; en estudios realizados, se ha concluido que la medición del dominio extracelular de HER2 en suero (sHER2) no se ha logrado correlacionar del todo con los niveles de HER2 en tejido, por lo que no se puede establecer como reemplazo de los marcadores tumorales estándar. Según ensayos clínicos, se hallaron niveles elevados de sHER2 en pacientes con sobreexpresión de HER2 con metástasis, por lo que su medición se puede utilizar como signo de enfermedad metastásica, lo cual sería útil para encaminar el diagnóstico.²⁴

2.1.3 Estudios de imagen

El cáncer de mama representa un desafío global en la salud pública, por lo que realizar un diagnóstico temprano y oportuno brinda mayor oportunidad para un manejo adecuado. Se ha demostrado en múltiples estudios que la ecografía mamaria y la mamografía son exámenes que, a pesar de evidenciar las lesiones iniciales, no proporcionan respuesta específica, por lo tanto, se busca realizar distintos estudios más específicos, los cuales son de difícil accesibilidad y no se realizan de manera rutinaria.²⁵

La mamografía es un método diagnóstico no invasivo, pero muchas de las lesiones benignas encontradas suelen ser indistinguibles por lo que se recurre al diagnóstico citológico o histológico para una adecuada clasificación; sin embargo, es la herramienta más conocida y utilizada a nivel mundial de detección de cáncer de mama. Consiste en la visualización del tejido mamario a través de una pequeña dosis de radiación. Se recomienda su uso en mujeres de 50 a 70 años, pero su uso se contraindica en mujeres menores de 40 años, debido al tejido glandular denso y a la exposición a radiación ionizante. Por lo tanto, en mujeres más jóvenes está recomendado el uso del ultrasonido que se describe más adelante.^{25, 26}

La biopsia con aguja gruesa permite una identificación y valoración más precisa de las lesiones, pero por su alto costo y complicaciones que puede presentar, no se suele utilizar como un estudio de rutina. También se puede realizar el método de biopsia por aspiración con aguja fina, el cual es una alternativa para dar un diagnóstico precoz basado en citología, aunque su sensibilidad y especificidad no son superiores a la biopsia de aguja gruesa.²⁵

Las últimas campañas de screening radiológico que se realizaron en las últimas décadas en la población mundial detectan lesiones cada vez menores, ya sea premalignas o en estadios preinvasivos, haciendo que el diagnóstico histológico se dificulte. El problema secundario a la imposibilidad de diferenciar citológicamente entre carcinoma in situ o infiltrante, y los diagnósticos de atipia citológica, han hecho que disminuya el uso de esta técnica; con esto potenciado el uso de biopsia con aguja gruesa.²⁵

La biopsia quirúrgica es el estándar de oro para el diagnóstico, porque ha demostrado que, mediante el análisis histológico, se obtiene una mejor clasificación, permitiendo diferenciar con mayor precisión lesiones benignas de las malignas.²⁵

El principal estudio de imagen empleado para el diagnóstico de cáncer de mama es la mamografía, la cual presenta una sensibilidad del 67.8 %. Existe también la mamografía digital, la cual se caracteriza como un método ideal para el diagnóstico oportuno.⁹

El ultrasonido mamario tiene una especificidad del 98 %, aun así, este se utiliza como una herramienta diagnóstica dependiente de la mamografía, porque complementa a la mamografía cuando se pueden dar errores en sus resultados o se utiliza en caso de

mamas densas, implantes mamarios, mujeres menores de 35 años o embarazadas. En el caso de pacientes jóvenes que presentan factores de riesgo elevados, se opta por realizar resonancia magnética, la cual tiene una especificidad del 67 al 100 % y una sensibilidad del 70 al 96 %. Cuando se sospecha de metástasis, se recurre a una tomografía computarizada, la cual presenta especificidad de 93 % y sensibilidad de 91 %.⁹

La mamografía es el estudio más específico con el 97 al 99.8 % y tiene una sensibilidad del 88.8 %, seguido del ultrasonido mamario, con una especificidad máxima de 96 % y sensibilidad de 33 %.²⁷ (Ver tabla 3).

2.1.4. Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica es de gran importancia y utilidad, porque es una herramienta económica y sencilla, que permite realizar diagnósticos diferenciales de las lesiones, conocer el pronóstico de las pacientes y elegir el tipo de tratamiento de cada subtipo de cáncer de mama.²⁸

Los tumores de mama primarios comprenden el 97 % de las neoplasias y el 3% son metástasis cuyos orígenes de mayor a menor importancia son, seno contralateral, linfomas, cáncer de pulmón y melanomas¹⁴

La clasificación inmunohistoquímica se realiza con base en los receptores hormonales y si estos se expresan o no en el carcinoma. Los subtipos se dividen en: luminal A, luminal B, HER2/Neu y tipo basal o triple negativo.¹⁰

Los indicadores de crecimiento celular ideales para un tratamiento óptimo y específico son Ki-67, Ciclina D, Ciclina E, Topoisomerasa. El Ki-67, P27, P21, Timidina cinasa y el PCNA, los cuales son indicativos de realizar tratamiento con quimioterapia.^{29,30}

La clasificación de Saint Gallen en inmunohistoquímica se basa en el hallazgo de receptores hormonales, receptores HER2 y el porcentaje de Ki67. (Ver tabla 4)

2.1.4.1. Ki67

El Ki67 es un antígeno proteico nuclear, cuya función intracelular es mantener condensados los cromosomas que se dispersan en el citoplasma durante la mitosis. Su aplicación en cáncer de mama es medir la proliferación celular o fracción de crecimiento de un tumor, al utilizar técnicas de inmunohistoquímica como la citometría de flujo y la determinación de timidina 3H. ³¹

La técnica más reciente es el proceso de clonación de anticuerpos que dio origen a la molécula MIB 1 (Molecular Borstol Index) que se une al antígeno, para determinar el índice Ki67 tras fijar la pieza de tejido en parafina. ³¹

La importancia de Ki67, es que se expresa en grandes cantidades durante el ciclo celular, excepto en la fase de reposo y el ciclo celular temprano, por lo tanto, su marcaje con anticuerpos anti-Ki67 indica proliferación celular activa. ³¹

Además del cáncer de mama, se utiliza en otras neoplasias como neoplasias hematológicas, linfoides, cáncer de colon, astrocitomas y oligodendrogliomas, ya que ha demostrado también valor predictivo y pronóstico. ³¹

2.4.1.2. Análisis de Inmunohistoquímica en HER2

Entre los métodos para diagnóstico del gen de HER2, están las técnicas de inmunohistoquímica, que constituyen el método preferido, y la hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés). ³²

En inmunohistoquímica, la cantidad de moléculas HER2 se califica con una puntuación de 0 a 3 cruces. Se clasifica negativo cuando la puntuación es de 0 a 1 cruz, dudoso o ambiguo con 2 cruces, siendo necesaria una confirmación con la técnica FISH y se establece positivo con 3 cruces. Para ello, se toman en cuenta tres características que son: membrana, porcentaje e intensidad de la tinción de las células. ³² (Ver tabla 5)

2.1.5. Hibridación *in situ* (ISH)

Es la técnica de elección en los tumores de mama con una puntuación inmunohistoquímica de 2 cruces (2+), es decir, casos ambiguos o dudosos, en los que ayuda a confirmar la positividad para HER2 a través de cuantificar la proporción de sondas HER2 sobre sondas del cromosoma 17, donde se toma negativo un valor menor de 1.8 y positivo un valor mayor de 2.2.³³

Existen varios métodos como fluorescencia, reacción de cadena en polimerasa (PCR), cromógenos y multicolor. De estos métodos, la técnica de hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) es el método preferido por su sensibilidad de 98% y especificidad de 100 %. El único inconveniente³³

Sin embargo, según un estudio realizado en Perú, el costo de los estudios de inmunohistoquímica e hibridación *in situ* son elevados, lo que los ha convertido en inaccesibles para pacientes con bajos ingresos económicos.³⁰

2.2. Programas de tamizaje

En estudios realizados en Argentina, durante 11 años de evaluación y control, se ha demostrado que en países desarrollados ha disminuido en un 20 % la mortalidad por CA de mama, gracias a los programas de tamizaje, los cuales tienen como meta el diagnóstico en estadios iniciales.³⁴

El Programa Nacional de Control de Cáncer de Mama (PNCM) realizó investigaciones y control de los centros de atención y de tamizaje para CA de mama de todas las provincias de Argentina, para valorar el estado del equipo diagnóstico, capacitación del personal de salud y el tiempo entre la realización de pruebas y diagnóstico con el resultado e inicio de tratamiento; se identificó que el equipo no se encontraba en las condiciones adecuadas para un diagnóstico oportuno, ya que no todos los mamógrafos funcionaban óptimamente y no recibían mantenimiento. Se observó que, posterior al diagnóstico realizado, llegaban a pasar hasta 150 días para que las pacientes recibieran el tratamiento necesario. Además, se encontró que en estos centros no se contaba todo el tiempo con radiólogos de manera presencial y los técnicos en radiología no realizaban la

prueba de mamografía de manera adecuada. Asimismo, no contaban con el conocimiento para realizar un diagnóstico acertado. Al finalizar la investigación y evaluar las deficiencias encontradas, se inicia con programas para mejorar la atención en estos centros, con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad causada por el CA de mama y brindar un diagnóstico y tratamiento temprano. Estos programas tienen como objetivo el control de calidad en todas las provincias, del cual todos los centros de atención carecían, capacitación de médicos radiólogos, técnicos de radiología y demás equipo de salud. ³⁴

Los estudios han encontrado que, de los 33 países de Latinoamérica y El Caribe, únicamente 14 tienen disponibles centros de atención con equipo para realizar tamizaje y diagnóstico temprano de CA de mama y de estos, Cuba, Brasil y Uruguay han logrado la meta de cubrir al 70 % de la población. A nivel regional, solo 14 de 33 países en América Latina y el Caribe informan que poseen servicios de mamografía para el tamizaje y detección temprana de cáncer de mama, y solo tres países (Brasil, Cuba y Uruguay) reportaron que han alcanzado la cobertura necesaria (de 70 % o más) de la población objetivo. ³⁴

Existe una gran variedad de métodos diagnósticos que pueden ser utilizados como métodos de tamizaje, siempre y cuando sean accesibles para las pacientes. Pero, también es importante que se amplíe el conocimiento del autoexamen de mama, para identificar señales de alerta. Si bien, este no es un método diagnóstico, sí permite la detección temprana y oportuna de la enfermedad.

CAPÍTULO III. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO, COSTO, EFECTIVIDAD Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2/NEU

SUMARIO

- HER2 como diana terapéutica
- Anticuerpos monoclonales
- Inhibidores de la tirosina cinasa
- Tratamiento combinado
- Vacunas Anti-HER2
- Inhibidores de las vías PI3K/AKTm/TOR
- Quimioterapia
- Pronóstico
- Costo del tratamiento

A diferencia de otros subtipos de cáncer de mama, según la clasificación inmunohistoquímica, el tipo HER2 ha sido todo un reto para el desarrollo de fármacos antineoplásicos, pero desde que se ha descubierto y estudiado el receptor HER2, se han creado nuevas terapéuticas como los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de la tirosina cinasa, los anticuerpos conjugados, entre otros que aún están pendientes de su aprobación, los cuales han sido de gran utilidad al crear un impacto favorable en la salud de las pacientes.

3.1. HER2/Neu como diana terapéutica

Varios estudios han establecido al receptor HER2 como diana terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama. HER2 es un receptor transmembrana, cuyo ligando es el factor de crecimiento (VEGF) y al unirse, activa la cascada de señalización que utiliza la vía de la tirosinkinasa, cuya función consiste en estimular el crecimiento celular y la angiogénesis. En el cáncer de mama HER2 positivo, existe una sobreexpresión de dicho receptor, por lo cual las células aumentan su proliferación de forma descontrolada lo que provoca el aumento del tamaño tumoral y la aparición de metástasis. Como ya se mencionó

previamente, este receptor se utiliza como un marcador pronóstico de la enfermedad y como diana terapéutica.³⁵

3.2. Anticuerpos monoclonales

3.2.1. Trastuzumab

Trastuzumab se conoce como el primer anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2 el cual representa uno de los avances más significativos en el tratamiento de cáncer de mama (36), es un anticuerpo murino monoclonal humanizado de clase igG1 que se une al dominio extracelular (ECD) del receptor transmembrana HER2. Fue el primer agente terapéutico dirigido a cáncer HER2 positivo en etapa temprana. Su mecanismo de acción es a través de la unión del fármaco al dominio extracelular del receptor HER2, la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos y por el bloqueo de la dimerización de HER2.^{1,35}

Con la unión de trastuzumab al dominio extracelular de HER2, se impide la activación de la vía de la tirosina cinasa y con ello la inhibición de la angiogénesis, detención del ciclo celular y la apoptosis y la interferencia con la reparación del ADN.¹

La vía de administración es a través de perfusión intravenosa semanalmente o un ciclo cada tres semanas cuya dosis se calcula con base en el peso corporal. El efecto adverso más importante es la toxicidad cardíaca, en especial en pacientes que han tomado antraciclinas.¹

En conclusión, trastuzumab mejora la supervivencia y calidad de vida en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo avanzado y la combinación del mismo con pertuzumab y con otros agentes quimioterapéuticos ha aumentado la supervivencia libre de enfermedad y disminuido la mortalidad a 1 año y se ha logrado aumentar la duración de la respuesta terapéutica de 9.1 a 6.1 meses.¹

Entre los efectos adversos están la toxicidad aguda cardíaca en pacientes con falla cardíaca congestiva, síntomas gastrointestinales, deficiencias hematológicas y síntomas pulmonares. La toxicidad severa ocurre en 1% de pacientes siendo más prevalente la toxicidad cardíaca siendo una característica limitante del uso de trastuzumab. Además, el

uso previo o simultáneo de antraciclinas aumenta el riesgo de daño cardíaco irreversible, por lo que se recomienda su uso combinado con otros agentes citotóxicos como vinorelbine, taxanos y platino. ^{1,35}

Respecto a la duración del tratamiento, cuando es mayor a 1 año la toxicidad cardíaca aumenta y cuando es menor a 1 año, se ha demostrado una mejoría inicial, pero con resultados desfavorables, por lo que, a pesar de la cardiotoxicidad, la duración según las guías se ha establecido a 1 año cada 3 semanas. ¹

3.2.2. Trastuzumab-DM1

Es un anticuerpo monoclonal que une a dicho anticuerpo la molécula DM1 cuya función es antimicrotubular, con lo cual se refuerza el efecto anti HER2. Se ha demostrado mayor eficacia en monoterapia y aumenta la supervivencia libre de enfermedad de 9.2 meses a 15.7 meses frente a la combinación de trastuzumab con docetaxel. Su efecto adverso más importante es la trombocitopenia la cual es evidente a las 2 semanas de tratamiento. ¹

3.2.3. Pertuzumab

Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, cuyo mecanismo de acción es prevenir la heterodimerización de HER2 y HER3 interfiriendo en la vía de señalización del ligando dependiente de HER3 mediante la inactivación de la vía del fosfatidilinositol 3 quinasa (PIK3) y la proteína cinasa activada por mitógenos, de este modo inhibiendo la proliferación de las células tumorales. Además, pertuzumab se une a HER2 en un sitio de unión extracelular diferente al de trastuzumab y se ha demostrado que este posee un efecto sinérgico al ser combinado con trastuzumab. ¹

Para el año 2012, la Food and Drug Administration (FDA), aprobó como tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico HER2 positivo la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel y para el año 2013, pertuzumab fue aprobado como la primera droga con un punto final de respuesta patológica completa en la quimioterapia neoadyuvante. ¹

3.2.4. Bevacizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado, inactiva al VEGF-A uniéndose con todas sus isoformas. En ensayos preclínicos se demostró que al combinarse con quimioterapia a base de taxanos, inhibe el crecimiento tumoral y la metástasis de células cancerígenas, por lo que actualmente se recomienda únicamente su uso combinado con paclitaxel para en cáncer de mama metastásico. Además, se ha evidenciado un aumento en supervivencia libre de enfermedad a más del doble de lo esperado con quimioterapia sola. Se ha demostrado un aumento de supervivencia global de la enfermedad a 2 meses. Entre sus efectos adversos están: neutropenia febril, mucositis y peritonitis. ^{1,36}

3.3. Inhibidores de la tirosina cinasa (TKIs)

3.3.1. Lapatinib

Bloqueador intracelular que actúa como inhibidor de la tirosina cinasa que bloquea las vías de señalización de los receptores HER2, al activarse las vías MAPK/ERK1 y PI3K/AKT. Actualmente está indicado para pacientes con cáncer de mama en estadio avanzado HER2 positivo y ha demostrado sinergismo cuando se combina con anticuerpos anti-HER2 como trastuzumab. ¹

La eficacia de lapatinib parece estar limitada a pacientes que presentan sobreexpresión de HER2, como ocurre con trastuzumab. La combinación de lapatinib y capecitabina mostró una eficacia significativa en comparación con la capecitabina sola en la aparición de metástasis. Varios ensayos han demostrado que la combinación de lapatinib y trastuzumab tuvo una mayor eficacia que el lapatinib solo en la progresión de la enfermedad de pacientes resistentes a trastuzumab. ¹

Eventos adversos: diarrea 65 %, alteración eritro-sensorial 53 %, náuseas, erupción cutánea, vómitos y fatiga. La toxicidad cardíaca parece ser menor con lapatinib que con trastuzumab. ¹

3.3.2. Neratinib

Es un inhibidor irreversible no competitivo de la tirosina cinasa de molécula pequeña con vida media prolongada, el cual se utiliza como tratamiento adyuvante en pacientes que han recibido tratamiento previo con trastuzumab. Su mecanismo de acción consiste en la unión al receptor del factor de crecimiento epidérmico y al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, inhibiendo la vía de señalización de la tirosina cinasa.³⁷

Su efecto adverso principal es la diarrea y el antagonismo del EGFR se considera el mecanismo que explica dicha toxicidad, ya que los receptores HER se encuentran en las membranas basolaterales de las células epiteliales del intestino grueso y están involucrados en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal. Este aparece tras la administración de dicho medicamento, sin embargo, se recomienda el uso conjunto de loperamida para evitar la ocurrencia del mismo. Otros efectos adversos observados son: neuropatía, alopecia y náusea.³⁷

La característica más importante de neratinib es que ha presentado mayor actividad en la inhibición de la proliferación celular de las líneas celulares con niveles altos de HER-2. Entre otras características, neratinib también inhibe las vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y la fosfatidilinositol-3 quinasa/Akt.³⁷

Algunos estudios demostraron un fuerte efecto anti-proliferativo, al combinar neratinib con un fármaco inhibidor de microtúbulos y de la ADN polimerasa como paclitaxel y vinblastina. Hasta ahora, se han demostrado beneficios tempranos y estadísticamente significativos con el uso de neratinib como terapia adyuvante tardía; al mismo tiempo, se continúan estudiando medidas preventivas para reducir la tasa del efecto adverso más común, la diarrea.³⁷

3.3.3. Pazopanib

Pazopanib es un inhibidor multi-tirosina cinasa de molécula pequeña, el cual actúa en las vías de señalización del receptor HER2. En un estudio aleatorio de fase 2, se comparó la tasa de progresión de la enfermedad utilizando la terapia combinada de pazopanib más lapatinib y la monoterapia con lapatinib en pacientes con cáncer de mama

metastásico HER2+, el tiempo del estudio fue de 12 semanas durante las cuales no hubo diferencia en la tasa de progresión (36.2 % terapia combinada y 38.9 % monoterapia). Respecto a los efectos adversos, se observaron al doble de frecuencia en la terapia combinada y entre ellos están: diarrea, hipertensión y fatiga. En otro estudio se analizó a 88 pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico quienes fueron tratados con pazopanib más lapatinib comparados con un subgrupo que recibió monoterapia con pazopanib y lapatinib en el cual se halló mayor respuesta en los pacientes con tratamiento combinado representando 58 % de personas en el estudio. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 16 semanas para la terapia combinada y de 11.3 semanas en la monoterapia con pazopanib. ³⁶

En conclusión, la terapia combinada tuvo una tasa más alta de eventos adversos que la monoterapia con lapatinib. Hasta hoy en día no hay otros ensayos clínicos que demuestren la efectividad de pazopanib en cáncer de mama. ³⁶

3.3.4. Pirotinib

Conocido como Irene según su nombre comercial, es un fármaco anti-HER2. En el año 2018 en China se aprobó su uso combinado con capecitabina para pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o que han recibido quimioterapia previa con antraciclinas o taxanos. ³⁸

Mecanismo de acción: es un inhibidor de tirosina cinasa de molécula pequeña dual irreversible con actividad contra HER1 y HER4. Se une de forma covalente con los sitios de unión de ATP de las proteínas cinasa intracelulares inhibiendo la formación de heterodímeros y la autofosforilación de la familia HER, bloqueando la activación de las vías de señalización RAS/RAF/MEK/MAPK, PI3K/AKT y las células tumorales en la fase del ciclo celular G1 restringiendo de este modo el desarrollo tumoral. ³⁸

También según estudios se encontró que la combinación de este fármaco con palbociclib, un inhibidor de CDK4/6, tienen un efecto sinérgico en la supresión de la proliferación y formación de colonias en las líneas celulares de cáncer de mama HER2 positivo resistentes y sensibles a trastuzumab, al activar las vías celulares que llevan a la detención del ciclo celular y finalmente la apoptosis. ³⁸⁾

Pirotinib también se ha combinado con capecitabina, lo cual reveló una eficacia antitumoral excelente tanto en la recurrencia como en la metástasis del carcinoma de mama HER2 positivo. Entre los efectos adversos encontrados en los pacientes están: diarrea, náusea, úlceras orales, astenia y leucopenia. ³⁸

3.4. Tratamiento combinado

3.4.1. Anticuerpos conjugados

3.4.4.1. Trastuzumab emtansine (T-DM1)

Fue el primer anticuerpo conjugado aprobado como terapia dirigida a HER2, para el tratamiento del cáncer de mama HER2 avanzado. Contiene las propiedades principales de trastuzumab unido a emtansine (DM1), un potente inhibidor de microtúbulos. Además, cabe destacar que recientemente se aceptó su uso en pacientes de alto riesgo en estadio temprano con enfermedad residual después de haber recibido tratamiento neoadyuvante. En este conjugado se conserva la actividad citotóxica de trastuzumab y la inhibición de la señalización, además de los efectos antitumorales. Este fármaco está indicado como tratamiento de segunda línea en el cáncer de mama HER2 metastásico. En ensayos clínicos también, se ha demostrado que trastuzumab emtansine tiene actividad en cánceres con mutaciones HER2, lo que le da un interés particular ya que cubriría una necesidad aún no satisfecha. ¹

Entre los efectos adversos más importantes están: toxicidad gastrointestinal, neuropatía y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Otros efectos menos frecuentes son trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas y hepatopatía.

39

3.4.4.2. Trastuzumab deruxtecan

Es el segundo anticuerpo combinado aprobado por la FDA para el manejo del cáncer de mama HER2 positivo en etapa avanzada, específicamente en pacientes tratados previamente. Al igual que trastuzumab emtansine, contiene las propiedades de trastuzumab, las cuales se combinan con la actividad citotóxica del exatecan, el cual es un potente inhibidor de la topoisomerasa I. También trastuzumab deruxtecan, forma un

conector reversible en las células cancerosas, sobre el cual actúan las catepsinas, enzimas lisosomales que se regulan al alza. Añadiendo a lo anterior, se ha demostrado que la concentración farmacológica útil, es permeable a la membrana, lo que permite su actividad incluyendo a tumores con expresión heterogénea o baja de HER2, por lo que dichas características lo hacen eficaz en tumores refractarios a T-DM1.³⁹

Los efectos adversos más comunes asociados son: náuseas y supresión de la médula ósea, y también se puede presentar toxicidad pulmonar, definida como enfermedad pulmonar intersticial la cual varía en gravedad.⁴⁰

3.4.2. Anticuerpos trifuncionales

3.4.2.1. Ertumaxomab

Ertumaxomab es un anticuerpo trifuncional específico, el cual se dirige a HER2 en las células tumorales, a su vez se une a CD3 en las células T y al mismo tiempo actúa como citotóxico mediado por células dependiente de anticuerpos a través de la activación de las células accesorias en el fragmento Fc. De acuerdo con estas características ertumaxomab actúa como un puente que vincula las células inmunitarias con las células tumorales, mejorando así, su actividad antitumoral.⁴¹

Según ensayos clínicos, se ha demostrado que para los pacientes con tumores HER2 refractarios a trastuzumab, ertumaxomab demuestra ser prometedor, ya que actúa a través de la activación de células efectoras inmunitarias, las cuales inducen una destrucción bastante eficaz de las células tumorales, lo que se demostró en pacientes que habían recibido quimioterapia y radioterapia estándar previa.³⁹

Los efectos secundarios graves se suelen manifestar a altas dosis en rangos de 150-200 ug/kg e incluyen, hipotensión, síndrome de distrés respiratorio, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, falla renal aguda y falla cardíaca. Se recomienda una dosis máxima tolerada de 100ug, aunque hasta el día de hoy no hay una conclusión clara, se sabe que ertumaxomab podría ser un adyuvante efectivo para la terapia anti-HER2.⁴¹

3.4.3 Anticuerpos biespecíficos

3.4.3.1. MM-111

Consiste en un nuevo anticuerpo biespecífico que consta de anticuerpos anti-HER2 y anti-HER3 humanos unidos por albúmina sérica humana modificada. Los receptores HER2 y HER3 tienen un papel crucial en la regulación de la transcripción, la proliferación, la metástasis y la quimio y radiorresistencia de las células tumorales. La unión simultánea de MM-111 a HER2 y HER3 forma un complejo trimétrico inhibitorio que bloquea la vía de HER3 y de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), en los cánceres que sobreexpresan HER2.

41

Según la evidencia actual que se tiene, la combinación de este fármaco con trastuzumab o lapatinib, inhibe de forma exponencial el crecimiento de tumores con sobreexpresión de HER2 tanto in vivo como in vitro, por lo que dichas combinaciones podrían ser una opción terapéutica muy prometedora para los pacientes con cánceres de tipo HER2 positivos. ⁴¹

Hasta el momento únicamente se han realizado estudios preclínicos en fases 1 y 2, los cuales han demostrado la seguridad y factibilidad en su uso para el tratamiento de tumores HER2 positivos, sin embargo, se requieren de más estudios para evaluar la efectividad de los anticuerpos bioespecíficos. ⁴¹

3.5. Vacunas anti-HER2

En ensayos clínicos previos se ha demostrado que las vacunas dirigidas a HER2 generan inmunidad activa. ³⁹

3.5.1. NeuVax

NeuVax consiste en una vacuna a base de péptidos. Actúa a través de la estimulación de las células T CD8+ promoviendo la citólisis y destruyendo las células tumorales. Hasta el momento es la única vacuna dirigida a HER2 que ha completado un ensayo clínico de fase III; sin embargo, la limitante principal es que en los resultados se halló un alto riesgo de recurrencia. ³⁹

3.5.2. AVX901

AVX901 es una vacuna basada en virus que expresa de forma conjunta el antígeno tumoral y los genes del virus, activando así las células T auxiliares que desencadenan las respuestas inmunitarias celulares y humorales específicas a HER2. El riesgo de infección de los usuarios es nulo, ya que es un virus atenuado con baja toxicidad. Esta vacuna ha completado un ensayo en fase I el cual ha certificado su factibilidad. ³⁹

3.5.3. ETBX-021

Es una vacuna hecha a base de virus que contiene un adenovirus 5 modificado el cual se inserta en el gen de HER2. Hasta el momento, solo ha completado un ensayo clínico en fase I, en donde se ha evaluado de forma satisfactoria su seguridad e índices preclínicos. ³⁹

3.6. Inhibidores de las vías PI3K/AKTm/TOR

La vía PI3K/AKT/mTOR desempeña un papel vital en el desarrollo de cáncer de mama HER2 positivo, ya que, al activarse esta vía, se promueve la proliferación celular, la supervivencia y la angiogénesis de las células tumorales y como resultado una progresión del tumor, por lo que el objetivo de estos fármacos es detener o retrasar dicho avance al inhibir esta vía. ³⁹

3.6.1 Everolimus

Es un inhibidor de mTOR, únicamente se tienen resultados de ensayos clínicos los cuales han confirmado que el uso de este fármaco en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo es bastante beneficioso. En otro ensayo que completó fase III, se encontró un nuevo régimen de everolimus más trastuzumab y vinorelbina, mejoró los resultados de las estadísticas en comparación con el grupo placebo prolongando la supervivencia de 7 meses frente a 5.78 meses respectivamente. ³⁹

3.6.2. Buparlisib

Inhibidor de las vías de señalización de fosfaditilinositol-3-cinasa y de mTOR. En un ensayo de fase II, se ha comprobado que al combinar buparlisib más trastuzumab y paclitaxel tuvo un riesgo relativo más alto de 69% frente a 33% y una disminución en la medición de Ki67 de 75% frente a 27% en comparación con un grupo placebo. ³⁹

3.7. Quimioterapia

En la actualidad, los medicamentos quimioterapéuticos más utilizados son las antraciclinas y los taxanos tanto en quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, los cuales se describen a continuación.^{39, 41}

3.7.1. Taxanos

Los taxanos de primera generación, paclitaxel y docetaxel, son potentes agentes anticancerígenos. Su mecanismo principal consiste en la inducción de la estabilización de los microtúbulos, la muerte celular apoptótica y la detención mitótica.⁴²

Son fármacos antineoplásicos clásicos del tratamiento de primera línea en cáncer de mama. Actúan como antimitóticos estabilizando los microtúbulos, por lo que la mitosis no puede continuar y se detiene el ciclo celular en fase G2 o M, lo que lleva a las células cancerígenas a la apoptosis. Su actividad persiste 48 horas después de la eliminación del fármaco y continúa afectando a los microtúbulos libres y a los centros mitóticos, por ende, la efectividad de este medicamento depende de la concentración en el interior celular.⁴³

En los tumores HER2 positivos, activan la proteína supresora de tumores p35, sin embargo, debido al desarrollo de resistencia al fármaco, su uso es combinado en los regímenes de terapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, los cuales han logrado disminuir la tasa de recurrencia y muerte en 10 años.⁴³

La quimiorresistencia es un problema importante del tratamiento del cáncer asociado con una respuesta deficiente, recurrencia tumoral y metástasis y representa la principal causa de mortalidad en pacientes con cáncer de mama.⁴³

Los principales efectos secundarios son hipersensibilidad (disnea, broncoespasmo, urticaria, eritema, hipotensión y dolor abdominal) y neuropatías que aparecen dentro de los primeros 10 minutos tras la administración, pero la premedicación con dexametasona, difenhidramina o cimetidina puede atenuar las manifestaciones de hipersensibilidad.⁴³

3.7.2. Antraciclinas

Antraciclinas son quimioterapéuticos que actúan en las topoisomerasas las cuales son esenciales en la replicación de ADN y realizan su acción en todas las fases del ciclo celular. Entre las antraciclinas más utilizadas, están la doxorubicina y la epirubicina. ⁴⁴

Estos fármacos actúan interrumpiendo las señales que manda el receptor HER2 a las cascadas de señalización intracelulares como fosfatidil-inositol-3-cinasa (PI3K), serina-treonina proteinasa B, quinasa relacionada con la señal extracelular y protein-cinasa activada por mitógenos (MAPK), lo que impide el crecimiento y la proliferación de las células neoplásicas. ⁴⁵

Sin embargo, estos agentes presentan varios efectos secundarios como mielosupresión transitoria, alopecia, mucositis, y cardiotoxicidad la cual es el más importante de todos ya que puede permanecer y progresar causando más daño que beneficio e interfiriendo con la calidad de vida del paciente. ⁴⁵

La cardiotoxicidad aguda es causada por el efecto potencial de las dosis acumuladas y por el mecanismo de acción del fármaco, que ataca a los miocitos cardíacos del mismo modo que las células neoplásicas, con riesgo elevado de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. ⁴⁶

No se recomienda la administración de trastuzumab con antraciclina de un régimen de quimioterapia, debido al potencial de aumento de la cardiotoxicidad. Debido a la falta de beneficios en los resultados clínicos y al aumento de la cardiotoxicidad, no se recomienda la administración concomitante de antraciclinas y trastuzumab. De hecho, trastuzumab debe administrarse de forma simultánea con un régimen de quimioterapia sin antraciclinas.

⁴⁷

3.7.3. Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante que pertenece a la familia de las mostazas nitrogenadas. Se utiliza principalmente en cáncer de mama, neoplasias hematológicas, sarcoma de Ewing, entre otros. ⁴⁸

Ciclofosfamida interfiere con los procesos de transcripción y replicación del ADN mediante la ruptura de su cadena y el emparejamiento entre bases nitrogenadas. Además, producen efecto citotóxico durante todo el ciclo celular en particular fases G1 o S de las células que se encuentran en rápida división.¹⁷

Entre sus efectos adversos frecuentes están la mielo-supresión, emesis, y la cistitis hemorrágica. Aunque también se ha descrito casos como el síndrome de Stevens Jonhson y la necrólisis epidérmica tóxica las cuales son reacciones adversas potencialmente mortales, por lo que, al administrar este fármaco, se debe tener precaución.⁴⁸

3.7.4. Derivados del cisplatino

Son fármacos derivados del platino, el cual se une de forma covalente a las bases nitrogenadas del ADN, particularmente a guanina y adenina lo que resulta en un emparejamiento incorrecto de bases. Actúa en cualquier fase del ciclo celular, por lo que todo el tiempo actúa en las células neoplásicas, con el fin de inhibir la replicación y transcripción causando rupturas en zonas de la cadena de ADN donde no se emparejó bien, lo que lleva a errores en la codificación; por último, ocurre la apoptosis. La dosis se calcula con base en el aclaramiento de creatinina de la persona y de la tasa de filtración glomerular, ya que es un medicamento nefrotóxico.^{49, 50}

Sus efectos adversos derivan del metabolismo oxidativo de estas sustancias, formando especies reactivas de oxígeno que se acumulan dentro de las células provocando la apoptosis. Sin embargo, al existir concentraciones elevadas de estas moléculas tóxicas puede afectar a otras células de otros órganos y tejidos causando los efectos secundarios como nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad, mielo-supresión, fiebre, flebitis, náuseas y vómitos.⁴⁹

Debido a los efectos adversos graves, se desarrollaron derivados del cisplatino como el carboplatino, utilizado en quimioterapia en cáncer de mama, el cual se prefiere por ser menos nefrotóxico, pero su principal efecto secundario es la mielo-supresión. Otros fármacos de esta familia son oxaliplatino, lobaplatino, heptaplatino, entre otros.⁴⁹

3.7.5. Metotrexato

El metotrexato forma parte del grupo farmacológico de las antimetabolitos. Actúa bloqueando la síntesis proteica esencial para la construcción de material genético y la posterior duplicación celular, mediante la unión reversible del dihidrofolato reductasa inhibiendo la síntesis de tetrahidrofolato. También impide la síntesis de purinas bloqueando la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa (ATIC), enzima que conforma el último eslabón de esa ruta metabólica.⁵¹

Entre las reacciones adversas están alopecia, estomatitis e intolerancia gastrointestinal, las cuales se pueden disminuir con el uso de ácido fólico o ácido folínico. Otras menos frecuentes son la mielosupresión que desaparece al retirar el fármaco, el daño hepático con elevación de las transaminasas hepáticas y la neumonitis que es la reacción más grave y puede llegar a ser mortal, por lo que se recomienda llevar un control frecuente de laboratorios como hematología y química sanguínea con pruebas de función hepática en los pacientes tratados con este agente.⁵¹

3.7.6. Terapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante está indicada y es la base del tratamiento contra el cáncer de mama localmente avanzado, con el objetivo de disminuir el tamaño tumoral y de ser posible, la realización de cirugías conservadoras. Dos de las características más importantes de este fármaco son que permite evaluar sensibilidad a la quimioterapia y la capacidad de transformar lesiones inoperables en operables.⁵²

El tratamiento neoadyuvante a lo largo del tiempo se ha ido modificando, de este modo, se ha designado al anticuerpo monoclonal trastuzumab como tratamiento estándar. Además, se ha incluido otros medicamentos como pertuzumab, lapatinib y algunos fármacos quimioterapéuticos, lo que ha mejorado las tasas de respuesta patológica completa. Al utilizar esta quimioterapia en pacientes, se utiliza como predictor de buen pronóstico la respuesta patológica completa, la cual se define como la remisión completa células tumorales en las mamas y nódulos linfáticos después de haber recibido tratamiento neoadyuvante.⁵³

La terapia neoadyuvante está indicada en pacientes con cáncer de mama primario local temprano sin metástasis a ganglios y a distancia. Las guías de la red nacional integral de cáncer (NCCN, según sus siglas en inglés) recomiendan la quimioterapia neoadyuvante en un régimen que consiste en una combinación que contiene taxanos y un bloqueo dual de trastuzumab y pertuzumab. ⁵⁴

Otros regímenes que la NCCN recomienda son:

1. Quimioterapia con doxorubicina más ciclofosfamida más paclitaxel más trastuzumab con o sin pertuzumab.
2. Ó quimioterapia con docetaxel y carboplatino más trastuzumab con o sin pertuzumab.

Posterior a cualquiera de los regímenes mencionados previamente, se debe administrar trastuzumab hasta completar un año de tratamiento. El uso de pertuzumab está indicado en pacientes con estadio TNM, T2 o N1 con cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana. ⁵⁴

Las directrices alemanas de 2016 recomiendan el tratamiento sistémico previo a la cirugía, es decir, terapia neoadyuvante. Los regímenes que sugieren son una combinación de terapia dirigida a HER2 más un régimen posterior que consiste en antraciclinas y/o taxanos con fármacos dirigidos a HER2 administrados al mismo tiempo con el taxano y/o un régimen que contiene carboplatino sin antraciclinas combinado con terapia HER2.3 ⁵⁴

3.7.7. Terapia adyuvante

La terapia adyuvante con inhibidores de la aromatasa está indicada desde el inicio en pacientes de alto riesgo como Her2 positivo, pacientes con invasión de ganglios linfáticos y en pacientes con contraindicación para Tamoxifeno por comorbilidad. ⁵⁵

La administración de terapia adyuvante más quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana, depende del tratamiento previo y de los criterios de elegibilidad del paciente, los cuales se mencionan a continuación: ⁵⁵

Son pacientes elegibles para terapia adyuvante si padecen de cáncer de mama HER2 positivo definido como:

1. Tinción inmunohistoquímica de 3+, definida como tinción de membrana intensa uniforme para HER2 en el 10 por ciento o más de las células tumorales.
2. Una proporción de amplificación de hibridación in situ fluorescente de HER2/sonda de enumeración cromosómica $\geq 2,0$ y señales de número de copias de HER2 ≥ 4 .⁵⁵

Consideraciones especiales:

- Los pacientes con cáncer HER2 positivo no metastásico generalmente necesitan terapia adyuvante o neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab.
- Pacientes con cáncer de mama HER2+ en etapa II o III recibirán terapia neoadyuvante.
- El tratamiento quirúrgico inicial está indicado para pacientes con tumores más pequeños y con ganglios negativos.
- Se recomienda la quimioterapia más trastuzumab para aquellas mujeres con ganglios linfáticos positivos y para quienes presentan ganglios linfáticos negativos pero el tamaño del tumor es $>5\text{mm}$. Aunque, en ocasiones, se puede ofrecer quimioterapia y trastuzumab en tumores más pequeños de 3 a 4 mm, en especial si son negativos para receptores hormonales.
- Trastuzumab se debe administrar de forma conjunta con quimioterapia que no conlleve el uso de antraciclinas.⁵⁶

En pacientes tratados previamente con quimioterapia neoadyuvante y trastuzumab con o sin pertuzumab, se deben tratar con terapia dirigida a HER2 como terapia adyuvante. En mujeres con enfermedad residual con tratamiento neoadyuvante dirigido a HER2 previo, se recomienda cambiar a ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) como fármaco adyuvante y continuar este último por 14 ciclos. No es necesario administrar más quimioterapia conjunta o después de terminar el régimen con T-DM1.⁵⁶

En casos de no haber enfermedad residual, es decir, aquellos con respuesta patológica completa a la terapia dirigida a HER2, se continúa el uso de trastuzumab como terapia adyuvante con o sin pertuzumab, para completar un año de terapia dirigida. En el caso de pacientes que tuvieron cáncer de mama HER2+ con receptores de estrógenos positivos, se recomienda añadir neratinib al tratamiento adyuvante.⁵⁶

En pacientes que nunca recibieron terapia neoadyuvante, como mujeres con ganglios linfáticos negativos, el tratamiento quirúrgico inicial suele estar indicado seguido de terapia adyuvante. En individuos con tumores con tamaño menor a 2 centímetros y ganglios negativos, se les ofrece terapia adyuvante con paclitaxel más trastuzumab por 12 semanas, luego se deja únicamente trastuzumab hasta terminar un año de tratamiento.⁵⁶

3.8. Pronóstico

Según el Instituto Nacional del Cáncer Surveillance Epidemiology and End Results Program, se encontró, en el año 2017, que, respecto al cáncer de mama, el país con la mayor tasa de supervivencia de 5 años es Estados Unidos. El cáncer de mama *in situ* representa la tasa más alta de sobrevida a 5 años, siendo esta del 98.9 %. Al diseminarse el cáncer hacia ganglios linfáticos cercanos, la sobrevida disminuye al 85.2 % y en caso de metástasis la tasa es del 26.9 %. Al evaluar la tasa de sobrevida a 10 y 15 años, en el caso de cáncer de mama localizado, esta es del 83 % y 78 % respectivamente.²⁹

A lo largo de la historia, el cáncer de mama HER2 positivo se ha asociado a un mal pronóstico con una mediana en la supervivencia de 15 meses con el uso de quimioterapia tradicional. Hoy en día, han sido aprobados ocho fármacos anti HER2 dirigidos y la mediana de supervivencia es mayor o igual a 5 años en pacientes con cáncer de mama HER2 en etapa avanzada. La máxima actividad antitumoral se ha visto en combinación con agentes quimioterapéuticos, los cuales han sido eficaces frente a los mecanismos de resistencia de las células tumorales.⁴⁰

En pacientes con cáncer de mama Her2 positivo y receptores hormonales positivos, se ha demostrado que en Estados Unidos la supervivencia a 5 años es del 89.8 %. Mientras que en pacientes Her2 positivos y receptores hormonales negativos, la tasa es del 83.4 %. Se ha encontrado un aumento de la tasa de sobrevida en pacientes Her2 negativo, la cual, a 5 años es del 94 %. La sobrevida relativa a 5 años en pacientes Her2 positivo y receptores hormonales positivos se ve alterada según la etapa, ya que, al encontrarse el cáncer localizado, la tasa es del 98 % mientras que al diseminarse de manera regional la tasa es del 89% y al progresar a metástasis la tasa disminuye al 41.8 %.²⁹

En los últimos 20 años en España, debido al diagnóstico temprano, así como el mayor acceso a información sobre métodos de tamizaje y tratamiento oportuno, la sobrevida por cáncer de mama ha aumentado en un 1.4 % anualmente. La misma situación ha contribuido a que a nivel global la supervivencia a 5 años sea de 82.8% desde el momento en que se obtiene resultado positivo para este carcinoma.²⁹

3.9. Costo del tratamiento

Una de las barreras más importantes para el inicio y el apego del tratamiento establecido en los pacientes que requieren tratamiento farmacológico para cáncer de mama HER2 es el costo de los medicamentos, el cual debe ser parte en el momento de tomar decisiones entre el médico y el paciente. Los médicos deben ofrecer a los pacientes otras opciones menos costosas que sean efectivas y que estén disponibles en el país donde se encuentren. Sin embargo, al hablar sobre el tema de financiamiento, es importante que los pacientes conozcan servicios de asesoramiento en estos casos para poder cubrir el costo del tratamiento.⁵⁷ (Ver tabla 6)

En España no se cuenta con estudios profundos y detallados a nivel personal sobre el gasto que realizan los pacientes que padecen cáncer de mama para financiar su tratamiento, pero existe un estudio en el cual se recogen únicamente gastos sanitarios que conlleva esta enfermedad.³⁵

En dicho estudio se concluye que el trastuzumab es el elemento del tratamiento más costoso, llegando a alcanzar un valor de 29.754 € por paciente, es decir, 1.653€ por cada sesión, cuando cada uno de ellos requieren 18 sesiones en total.³⁵

También se analizó el costo de la radioterapia en la cual se necesitan en total 30 sesiones con un costo de 227€ cada una. A pesar de todo, el tratamiento con mayor precio es la quimioterapia y el trastuzumab.³⁵

Además, se encontró una asociación entre los gastos y el estadio del tumor, con un mayor gasto en los estadios IV, el cual requiere una combinación de quimioterapia más trastuzumab que tienen un coste anual de 13.213€, lo que hace que el tratamiento

en conjunto eleve su valor monetario a 50.061€, ya que añade 2.8 años de vida media a las mujeres en este estadio.³⁷

En Tailandia el programa de fondos de seguro médico nacional, asociado con una clínica certificada en tratamiento de cáncer, les brindan la oportunidad a las pacientes que necesitan terapia dirigida anti-HER2, a inscribirse y tener acceso a trastuzumab, lo que lo convierte en un fármaco rentable en el país. Sin embargo, es importante mencionar que la terapia representa un costo de \$15560 al gobierno por cada paciente inscrita; el objetivo, es beneficiar a las mujeres con dicha enfermedad, a través de alcanzar como meta el incremento de 4.5 años de vida ajustados por calidad.¹²

Desde que el receptor epidérmico humano (HER2), se ha utilizado como diana terapéutica, varios laboratorios alrededor del mundo, han creado diferentes opciones terapéuticas, siendo las primeras, el tratamiento dirigido con anticuerpos monoclonales; con el paso del tiempo y el estudio a fondo de HER2, surgieron los inhibidores de las vías de señalización, anticuerpos conjugados, biespecíficos y trispecíficos y actualmente además de otros fármacos que continúan en investigación, se están realizando ensayos clínicos con vacunas anti-HER2, lo cual busca la innovación, la respuesta patológica completa de esta enfermedad y una mejora en la calidad de vida de las pacientes. Sin embargo, entre los inconvenientes que se han presentado están los efectos secundarios y la accesibilidad limitada en muchos países por los altos costos que los distintos regímenes de tratamiento representan, lo cual ha llevado a crear programas de acceso en algunas naciones, pero se necesita realizar mayor conciencia en los gobiernos para disponer de fondos y así hacer del tratamiento, algo más accesible en las poblaciones.

CAPÍTULO IV. COMPARACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON CARCINOMA MAMARIO HER2/NEU EN LATINOAMÉRICA Y PAÍSES DESARROLLADOS.

Sumario

- Pronóstico y supervivencia global y libre de enfermedad en América Latina
- Pronóstico y supervivencia global y libre de enfermedad en Europa y Estados Unidos.

En Latinoamérica, cada año se diagnostican nuevos casos de cáncer de mama. Los subtipos más frecuentes han sido el Luminal A y B que contienen receptores hormonales, pero se ha visto un incremento en casos de HER2 positivo el cual ha sido un reto para el tratamiento, ya que suele tener un pronóstico poco favorable. Recientemente con el surgimiento de los fármacos anti-HER2, la esperanza de vida en las pacientes que lo padecen ha mejorado, por lo que en este capítulo se comparan los años de supervivencia global y libre de enfermedad en los países latinoamericanos, con los resultados de estudios realizados en ciudades de primer mundo.

4.1. Pronóstico y supervivencia global y libre de enfermedad en América Latina

En América Latina, debido a que el cáncer de seno constituye una de las causas principales de mortalidad, se han realizado varios estudios respecto a la incidencia, pronóstico y supervivencia a 5 y 10 años en mujeres que han recibido distintos tipos de tratamiento, a continuación, se describen algunos estudios recientes en los cuales se le dio seguimiento a casos de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.⁵⁸

En Venezuela, durante el año 2019 según un artículo publicado en la Revista Venezolana de Oncología, se registró que para el año 2014 hubo 2204 y para el 2015 la incidencia de cáncer mamario fue de 6293 casos, por lo que se hizo un estudio cuya población fue conformada por pacientes con los subtipos receptor hormonal positivo, HER2/neu y triple negativo con la finalidad de evaluar el riesgo de recurrencia con metástasis a distancia en los siguientes 10 años. Dicho grupo fue tratado con quimioterapia, anticuerpos monoclonales y mastectomía radical y conservadora. De los distintos

regímenes de tratamiento combinado, las pacientes con metástasis tratadas con pertuzumab asociado a trastuzumab, antraciclina y taxanos alcanzaron una supervivencia global de 5 años.⁵⁸

También se comprobó que, en caso de resistencia a alguno de estos fármacos, el trastuzumab-emtansina (TDM1), puede alcanzar un incremento en la supervivencia global, siendo el tratamiento de elección en enfermedad residual en mama y/o axila. (58)

Otro régimen utilizado es la combinación de ciclofosfamida y antracilinas más taxanos, del cual la tasa de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama a 10 años fue del 10 a 15 %, pero se debe tener precaución de uso por los efectos cardíacos de las antracilinas.⁵⁸

En Guatemala, se realizó una tesis en pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante, la cual determinó que la recurrencia fue de una tasa del 41.18%, con una recaída del 27.9 % y una recurrencia local del 13.23 %.⁵⁹

A su vez, se obtuvo que el período libre de enfermedad presentaba una media de 29 meses, mientras que la media de supervivencia en esta misma patología fue de 38 meses. Posteriormente se realizó un análisis a través de Kaplan-Meier para determinar la supervivencia, concluyendo que el peor pronóstico en estadio IV siendo el período libre de enfermedad de 4 meses y una supervivencia de 10 meses, a diferencia del estadio II que obtuvo un período sin enfermedad de 33 meses y el estadio III con 26 meses. Tanto las pacientes en estadio II como estadio III obtuvieron una supervivencia de 41 meses. En cuanto al estadio I, las pacientes no presentaron recaída ni mortalidad por este carcinoma. De esta manera se concluye que los estadios avanzados de cáncer de mama tienen una tasa de mortalidad elevada tras los 5 años de haber obtenido un diagnóstico.⁵⁹

Otra tesis realizada en Guatemala, la cual se orientó a la caracterización clínica, morfológica e inmunohistoquímica, determinó que los inmunofenotipos reportados fueron luminal B con 104 casos (26.20 %), basal 92 casos (23.17 %, y luminal A 70 casos (17.63 %). La prevalencia de Her2/Neu fue de 67 casos (16.88 %). 43 de las pacientes no fueron ser tipificadas por no poder realizar estudio de inmunohistoquímica. En 2007 otro estudio determinó que, en Guatemala, únicamente eran tipificados el 20 % de los casos diagnosticados con cáncer de mama.⁶⁰

A su vez, se determinó la prevalencia según lugar de procedencia, siendo el área con mayor prevalencia la región metropolitana con 163 casos equivalentes al 41.06 %, región suroccidente 65 casos presentados por el 16.37 % y región suroriente con 43 casos ósea el 0.83%. Al determinar la prevalencia según la residencia la región metropolitana siguió representando el mayor porcentaje con 189 casos que equivalen al 47.61 %, seguida de la región suroccidente con 59 casos, el 14.86 % y con menor porcentaje la región suroriente con 40 casos representados por el 10.08 %.⁶⁰

En Chile, en un análisis de la terapia personalizada en cáncer de mama temprano, se halló que la supervivencia ha mejorado a través del tiempo lo cual se relacionó con el tamizaje temprano y la mejora en la terapia sistémica. Pero, a pesar de los esfuerzos se estimó que más del 30% de pacientes presentarán algún tipo de recurrencia a 10 años y más del 10% fallecerá por enfermedad a pesar del tratamiento. En el subtipo HER2 neu debido a la alta proliferación de genes, tienden a presentar un número mayor de mutaciones, por lo que representa un reto en el tratamiento de las pacientes portadoras de este subtipo de cáncer.⁶¹

Durante el año 2014 y 2018, en el Hospital Militar Central de Colombia, se realizó un estudio en el departamento de Hematooncología Clínica en la supervivencia global de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio IV en donde se incluyó a 21 pacientes con una mediana de edad de 59 años, de las cuales un 52.2% tenía tratamiento previo, el 42.8% fueron diagnosticadas en estadio IV de la enfermedad sin tratamiento previo y un 4.7% no recibió terapia por contraindicaciones médicas.⁶²

En relación con los esquemas farmacológicos, el 42.85 % fue tratado con quimioterapia, las combinaciones utilizadas fueron docetaxel más trastuzumab más pertuzumab y capecitabina más lapatinib y el 22.2 % recibió pertuzumab más trastuzumab y trastuzumab más paclitaxel. Sin embargo, el 33.3 % de los pacientes necesitaron recurrir al régimen de segunda línea con trastuzumab emtansine.⁶²

Al estudiar la supervivencia, a través de un seguimiento de las pacientes, durante 23 meses, los resultados fueron el fallecimiento del 33.33 %, una mediana de supervivencia global de 18.5 meses y a los 12 meses el 77 % de las pacientes estaban con vida. Se calculó la probabilidad de sobrevivir a 42 meses la cual fue del 38 %.⁶²

A través del tiempo la expresión de HER2 se asocia a recurrencia y mal pronóstico por lo que su presencia no es alentadora. Según datos internacionales, el estudio reportó que la supervivencia global fue menor en este país a comparación del resto. ⁶²

Un factor relevante al estudiar la supervivencia del cáncer de mama es el tiempo que tardan las pacientes en ir a consulta, por lo que en el Instituto de Oncología doctor Heriberto Pieter en República Dominicana, se realizó un estudio sobre el retraso de la primera consulta y la relación con la supervivencia en pacientes con cáncer de mama. ⁶³

Se encuestó a 234 pacientes mujeres hallando que el 51.3 % postergó la cita médica por más de doce meses desde el apareamiento del primer síntoma. También se tomó en cuenta el tiempo de camino de la casa al consultorio médico donde el 41.3 % tuvo un tiempo de llegada entre 60 y 120 minutos. De esta muestra, el 95.5 % contaba con seguro social, el 30.3 % se encontraba entre los 50 y 59 años y el 41.4 % cursó solamente hasta la primaria ⁶³

De las participantes del estudio, la supervivencia global fue del 93.6 % a los dos años, 86.4 % a cinco años y 81.3 % a diez años con una media de 3.14 años. Además, se demostró que el retraso en la primera consulta y los años de supervivencia tenían relación con el estadio de la enfermedad en el cual acudían a consulta. A pesar de esto, los resultados fueron favorables con una supervivencia global alta. La supervivencia libre de enfermedad a los dos años fue de 83.7%, a los cinco años de 70.6 % y a los diez años de 59.6% con una media de 3.3 años. ⁶³

Es importante resaltar que las pacientes solteras y con edades entre 50 y 59 años fueron quienes acudieron tarde a la primera cita médica, lo que refleja la importancia del apoyo social en el tratamiento de la enfermedad. También en este estudio se documentó que la distancia y el tiempo en llegar a la clínica más cercana tiene relación directa con el estadio de la enfermedad y el retardo de la consulta. ⁶³

En Ecuador, en una tesis con estudio de campo realizado durante los años 2010 a 2014, se determinó el cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab a través de la revisión de expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con el objetivo de determinar la supervivencia global y libre de enfermedad de 114 sujetos. ⁶⁴

Se trató de un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal cuyos resultados fueron que el diagnóstico HER2 positivo representó el 24.6 % de todos los tipos de cáncer diagnosticados donde predominó el estadio III y el 60 % de pacientes HER2 positivo cumplieron con la terapia monoclonal con trastuzumab por el tiempo y número de ciclos recomendados. Al analizar la supervivencia global a 5 años, esta fue del 33.3 %, sin embargo, es importante mencionar que el cumplimiento de la terapia monoclonal fue del 60 %.⁶⁴

En Argentina, se realizó un análisis de una muestra de resultados de inmunohistoquímica en donde se incluyó tres subtipos de cáncer de mama positivos para receptores de estrógeno, progesterona y HER2.⁶⁵

Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para la evaluación de factores pronósticos de la supervivencia global. La edad media de los pacientes fue de 56 años y un rango entre 23 a 87 años. En los resultados se encontró que el 17.5% de pacientes se diagnosticó en estadio I, 44.9% estadio II, 18.8% estadio III, 5.5% estadio IV y 2.6% presentó carcinoma In situ, por lo que la mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas en estadios tempranos.⁶⁵

De las pacientes diagnosticadas, el 27.52 % fueron tratadas con quimio y radioterapia más hormonoterapia y el 72.35 % utilizó una combinación de las 3 opciones anteriores. La supervivencia a 5 años según el perfil inmunohistoquímico fue de 91.7% para subtipo Luminal A, 80.6% para luminal B y 69 % para HER2/neu positivo, presentando este último un menor resultado a pesar de haber cumplido con el tratamiento.⁶⁵

En Colombia en una publicación realizada en la Revista Colombiana De Hematología y Oncología se menciona que la incidencia de cáncer de mama en jóvenes latinoamericanas corresponde a 20 %, sin embargo, en Colombia durante el intervalo de 2007 y 2016 el porcentaje ha fluctuado entre 10 y 24 %.⁶⁶

La gravedad de la enfermedad se asocia al estadio avanzado en el momento del diagnóstico y al subtipo, en especial el tipo triple negativo y HER2 positivo. En dicho estudio un total de 89 pacientes fueron HER2 positivas, la mayor parte recibieron terapia multimodal con quimioterapia, cirugía y radioterapia. El 90% de las pacientes recibieron quimioterapia y de estas el 58.9% fue quimioterapia neoadyuvante. La remisión completa fue en el 19.2% de las pacientes.⁶⁶

La supervivencia global a cinco años fue del 74.8 % para HER2 positivo, de 85.5 % en luminal B con HER2 positivo y 67.7 % en el triple negativo. Como dato adicional se comparó con países como Estados Unidos, México, Costa Rica y Perú los cuales presentaron una incidencia de 16% de tumores HER2 positivos, cifra que es muy similar en Colombia, sin embargo, en este país el número de casos es menor a comparación del resto de Latinoamérica.⁶⁶

En un estudio realizado en Colombia en el año 2018 en donde se revisaron 698 historias clínicas de las cuales se tomaron a 101 mujeres, en la que 23 pacientes equivalentes al 22.8 %, pertenecían al grupo de pacientes a las que se les hizo diagnóstico de cáncer cuando ya tenían metástasis de novo y 78 pacientes, 77.2 % al de recaída con cáncer de mama, se les mantuvo en observación en la que 70 de ellas, el 69.3 % fallecieron, de las cuales: 17 pacientes, equivalente al 73,9 %, eran del grupo a quienes se les hizo diagnóstico de cáncer cuando ya tenían metástasis y 53 pacientes, el 67,9 %, hacían parte del grupo de recaída. De este grupo, siete pacientes estaban vivas sin evidencia de enfermedad metastásica activa.⁶⁷

Las 53 pacientes fallecidas representadas por el 76 %, pertenecían en su mayoría al grupo de recaída, 41 de ellas, 58,5 %, tenían más de 50 años cuando se les diagnóstico la metástasis, 40 (57,1 %) pertenecían al régimen contributivo, 56 (80 %) vivían en el área metropolitana, 43 (61,4 %) tenían cáncer de seno estadio III, 47 (67 %) tumores con grado histológico alto y 44 (63 %) se encontraban menopáusicas. La mediana del tiempo de seguimiento fue 46,6 meses, con una supervivencia global de 52 %. La supervivencia global a 5 años fue de 41 % y a 10 años fue de 13 %.⁶⁷

La supervivencia global fue significativamente mayor en las pacientes con enfermedad en recaída que en las pacientes a los que se les hizo diagnóstico de cáncer cuando ya tenían metástasis y en las pacientes con estadios I y II en comparación con las de estadio III. Las pacientes mayores de 40 años, menopaúsicas, con tumores de grado histológico bajo y con co-expresión de receptores hormonales tuvieron mejor supervivencia global, aunque las diferencias no fueron significativas.⁶⁷

Al comparar la supervivencia libre de enfermedad según las características clínicas, se encontró una mayor supervivencia en las pacientes con grado histológico bajo, que recibieron trastuzumab neo y/o adyuvante y hormonoterapia; esta diferencia fue significativa

ya que se observó una tendencia a tener un mayor tiempo de supervivencia en los pacientes estadios I y II, no menopaúsicas y en aquellas, sin invasión linfovascular, diferencias no estadísticamente significativas. ⁶⁷

Una tesis en República Dominicana, realizada en el Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Tavares durante los años del 2016 al 2019, la cual se enfocó en el estudio de la supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama her2 positivo en pacientes con terapia adyuvante y neoadyuvante quienes recibieron un esquema de tratamiento basado en antraciclicos, taxanos secuencial y la adición de trastuzumab, determinó que en una población de 47 pacientes, sobrevivieron 30 de ellas, representadas por 63.8 %, mientras que 17 pacientes fallecieron, representadas por un 36.2 % ²⁹

A su vez, dicho estudio informó que, en cuanto a los años libres de progresión de dicha enfermedad, el 40.4 % equivalente a 19 pacientes, tuvieron de 4 a 6 años de remisión, el 27.7 %, es decir, 13 casos obtuvieron de 1 a 3 años y el 25.5 % representando a 12 pacientes, demostró más de 7 años sin progresión. ²⁹

En Argentina se realizó un estudio bajo el modelo Markov que se basa en el tiempo tanto en la progresión del tumor como en el fallecimiento en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, las cuales nunca habían recibido tratamiento hormonal. Se tomó una muestra de 10,000 pacientes quienes se estudiaron por 10 años. Mediante esta investigación se determinó que al administrar Pertuzumab en conjunto con Trastuzumab y Docetaxel en pacientes en estadios avanzados y metástasis, la supervivencia libre de progresión tuvo una mediana de 6.1 meses y diferencia media de 11 meses en comparación del tratamiento con solo con Trastuzumab y Docetaxel para una supervivencia global de 16 meses sin progresión del cáncer. ⁶⁸

La Universidad Nacional de Colombia realizó un estudio en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en quienes el tratamiento fue con quimioterapia neoadyuvante durante los años del 2005 al 2014, teniendo una muestra de 350 casos, dando un resultado de sobrevida del 76.86 % y fallecimiento del 20 % en el seguimiento realizado. ⁶⁹

4.2. Pronóstico y supervivencia global y libre de enfermedad en Europa, Asia y Estados Unidos.

En un estudio realizado en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER2 positivo RH negativos que el Hospital Universitario Virgen de Valme, en Sevilla, España durante los años 2015 a 2018, se observaron 2 grupos con terapia neoadyuvante, el cual utilizó como variable la respuesta patológica completa, la cual indica la ausencia de células cancerígenas en una muestra de tejido. El primer grupo de 13 pacientes bajo tratamiento con trastuzumab más quimioterapia (T-QT) y el segundo de 10 pacientes con terapia con pertuzumab más trastuzumab y quimioterapia. En el primer grupo se determinó que el 30.8 % obtuvo una respuesta patológica completa, mientras que el segundo grupo obtuvo una respuesta completa patológica del 70%, lo cual concluye que el uso de pertuzumab como neoadyuvante, no solo es seguro, sino que representa eficacia en la recuperación y un mejor pronóstico.⁷⁰

En Noruega se ha estimado que la sobrevida global a 5 años en pacientes con cáncer de mama Her2 tratadas con terapia neoadyuvante es del 84% y en Estados Unidos del 84%.⁶⁹

En el 2008, la Agencia Europea del Medicamento permitía el uso condicionado de Lapatinib para tratamiento en HER2, lo cual cambió en 2015 para uso total en conjunto con trastuzumab o inhibidores de la aromatasa. Luego de distintos estudios, las nuevas guías europeas han indicado el uso de tratamiento diana con uso de neoadyuvantes para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 en etapa de metástasis.⁷¹

Esta terapéutica puede administrarse sola o en combinación con terapia hormonal o quimioterapia luego de demostrar alta evidencia de eficacia en casos de receptores hormonales positivos y no presentar contraindicaciones⁷¹

En Italia el estudio Cher-lob, se enfocó en la supervivencia libre de recurrencia (RFS), supervivencia completa y la respuesta patológica completa. Este estudio incluyó de manera aleatoria a 121 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER2, de los cuales, al grupo A se asignaron 36 pacientes con tratamiento único con trastuzumab, el grupo B lo conformaron 39 pacientes tratados con lapatinib y el grupo C de 46 pacientes que recibieron trastuzumab en conjunto con lapatinib. De estos en el seguimiento se contaron con 36 pacientes para el grupo A, 35 para el grupo B y 43 para el grupo C. En el seguimiento a 5

años la supervivencia libre de recurrencia fue del 77.8 % en pacientes del grupo A, 77.1 % en el grupo B y del 85.8% en el grupo C. A los 9 años se realizó una actualización en los casos, demostrando 15 fallecimientos y 32 casos de supervivencia libre de recurrencia, de los cuales, la supervivencia sin recurrencia fue de 14 casos que corresponden al 39% en pacientes con tratamiento único con trastuzumab, 10 pacientes equivalentes al 29% con tratamiento con lapatinib y 8 casos, es decir, 19 % tratados con trastuzumab y lapatinib.⁷²

En un estudio publicado por la revista New England Journal of Medicine (NEJM por sus siglas en inglés) realizado en Texas, Estados Unidos, se incluyó una muestra aleatoria de 612 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas previamente con trastuzumab, pertuzumab y trastuzumab-emtansine con o sin metástasis a cerebro, el total de la muestra recibió trastuzumab y capecitabina, pero únicamente la mitad se combinó con trastuzumab y a la población restante se le administró placebo.⁷³

Los dos objetivos del estudio fueron valorar la supervivencia libre de enfermedad en las primeras 480 pacientes seleccionadas al azar, y la supervivencia global y libre de enfermedad, la tasa de respuesta y la seguridad del tratamiento del total de las pacientes.⁷³

La supervivencia libre de enfermedad a un año fue de 33.1 % en el grupo de pacientes que recibió tucatinib y de 12.3% en el grupo que recibió placebo y la mediana de tiempo en meses fue de 7.8 y 5.6 meses respectivamente. La supervivencia global a dos años fue de 44.9 % en la combinación de tucatinib y 26.6 % en el grupo de placebo, con una mediana de 17.4 meses. Entre las pacientes con metástasis cerebral, la supervivencia libre de enfermedad a un año fue de 24.9 % en el grupo tratado con tucatinib y de 0 % en el grupo placebo, con una mediana de 7.6 y 5.4 meses respectivamente.⁷³

Se concluyó en el estudio que las pacientes con tratamiento previo dirigido a HER2 incluyendo aquellas con metástasis en cerebro que fueron tratadas posteriormente con tucatinib más trastuzumab y capecitabina, presentaron mejores resultados que el grupo que recibió placebo.⁷³

En China, en la provincia de Hunan, se realizó un estudio retrospectivo de los meses de junio 2018 a agosto 2019, donde se utilizó una muestra de 168 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico tratadas con pirotinib como tratamiento de primera línea de 400 y 320 miligramos una vez al día cada 21 días, en el que se analizó la supervivencia

libre de enfermedad con una mediana en general de 8.07 meses. En las pacientes que presentaron metástasis a cerebro, vivieron libres de enfermedad un promedio de 8.8 meses.

74

Además, pirotinib se utiliza también como tratamiento de segunda y tercera línea y en estos casos la supervivencia libre de enfermedad fue de 8.10 y 7.6 meses respectivamente.⁷⁴

Sin embargo, en pacientes quienes llevaron tratamiento con lapatinib y utilizaron pirotinib como tratamiento de tercera línea tuvieron menor tiempo libre de enfermedad con una mediana de 6.47 meses en comparación con quienes no recibieron lapatinib.⁷⁴

En otro estudio publicado en la revista *New England Journal of Medicine* patrocinado por AstraZeneca y Daiichi Sankyo, el cual fue un análisis multicéntrico de fase 2, se evaluó a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratados previamente con trastuzumab emtansina, en quienes se les administraría trastuzumab deruxtecan, un anticuerpo conjugado dirigido a HER2.⁷⁵

En la primera parte del estudio, se evaluaron tres regímenes de trastuzumab deruxtecan para establecer una dosis óptima. En la segunda parte del estudio se analizó la eficacia y seguridad de la dosis recomendada. El objetivo del estudio fue evaluar la respuesta al tratamiento, los beneficios clínicos, la duración de la respuesta y la supervivencia libre de enfermedad. Se tomó una muestra de 184 pacientes que se habían sometido a un promedio de seis tratamientos previos, que recibieron la dosis recomendada de trastuzumab deruxtecan de 5.4 mg por kilo de peso.⁷⁵

Entre los resultados se obtuvo que la respuesta al tratamiento fue de 112 pacientes, es decir, un 60.9%, la duración media de la respuesta fue de 14.8 meses y la duración de la supervivencia libre de progresión fue de 16.4 meses. La supervivencia global en este grupo de personas fue de 93.9% a seis meses y 86.2% a 12 meses.⁷⁵

En Italia, se realizó un estudio retrospectivo observacional en 23 centros de atención a pacientes con cáncer, sobre la eficacia de trastuzumab emtansine (T-DM1) en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con metástasis y en quienes habían sido tratados previamente con pertuzumab. El seguimiento se realizó durante 15 meses con una duración de tratamiento de 4 meses. De esto se obtuvieron los siguientes resultados: una mediana

de supervivencia global de 17 meses en pacientes tratados previamente con pertuzumab y de 22 meses en quienes no habían recibido pertuzumab. ⁷⁶

En pacientes que recibieron trastuzumab emtansine como tratamiento de segunda línea tuvieron una mediana de progresión libre de enfermedad y supervivencia global de 3 y 12 meses respectivamente. En contraste, cuando este medicamento se utilizó como tratamiento de tercera línea y más, la mediana de enfermedad libre de progresión y supervivencia global fue de 16 y 18 meses en los pacientes tratados previamente con pertuzumab y de 6 y 17 meses en quienes no recibieron pertuzumab respectivamente. ⁷⁶

Por lo que en este estudio se puede concluir que la efectividad de trastuzumab emtansine, no es óptima como tratamiento de segunda línea después de pertuzumab, pero en el resto de situaciones, se ha considerado una opción rentable. ⁷⁶

En Corea del Sur se realizó la convocatoria para participar en un ensayo en el cual se inscribieron 106 pacientes de siete institutos de dicho país. En dicho estudio, se evaluó la supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva y la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico, que recibieron monoterapia con poziotinib, un inhibidor irreversible de la tirosina kinasa del receptor ERBB2, después de terapia previa con fármacos dirigidos a HER2 como trastuzumab, lapatinib y pertuzumab. El intervalo de tiempo de estudio fue desde abril de 2015 a febrero 2016. La mediana de la enfermedad libre de progresión fue de 4.04 meses y una supervivencia global media a un año de tratamiento fue de 63%, por lo que se concluyó que poziotinib podría funcionar ante la resistencia de HER2, sin embargo, al utilizarse se debe de realizar un seguimiento especial a los pacientes. ⁷⁷

En Reino Unido la Universidad de Cambridge realizó un estudio multicéntrico prospectivo de fase tres llamado PERSEPHONE cuyo objetivo fue probar que el tratamiento acortado de trastuzumab a 6 meses es tan efectivo como el tratamiento estándar de doce meses. Para llevar a cabo este ensayo clínico se seleccionaron de forma aleatoria 4000 pacientes de 152 hospitales del país que entre los criterios incluyeron mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2. ⁷⁸

Todas las pacientes tenían indicación de tratamiento con quimioterapia, por lo que se eligió al azar que grupo de pacientes recibirían 6 y 12 meses con 9 y 18 ciclos de

trastuzumab respectivamente. El seguimiento de las pacientes se llevó a cabo durante 10 años cada 6 meses después del segundo año. El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años que se calculó desde la fecha de la biopsia diagnóstica hasta la primera recaída de cáncer de mama invasivo local o a distancia o la muerte.⁷⁸

El análisis histórico de la supervivencia libre de enfermedad incluyó a las pacientes que permanecieron vivas y libres de enfermedad seis meses posteriores al inicio de trastuzumab. La supervivencia libre de enfermedad a 4 años fue del 88.3% en los pacientes con el régimen de 12 meses y del 88.2% para el grupo que recibió tratamiento por 6 meses, por lo que se demostró que el tratamiento acortado resulta igual de efectivo que el estándar.⁷⁸

En Japón, para el año 2021, se publicó un estudio retrospectivo sobre los beneficios clínicos del uso de cuatro esquemas terapéuticos en pacientes que habían recibido previamente tratamiento con trastuzumab emtansine, en la investigación se incluyó a 17 hospitales con una muestra de 325 mujeres con cáncer de mama metastásico con una mediana de edad de 59 años, durante el periodo comprendido entre el 15 de abril de 2015 y el 31 de diciembre de 2018 en donde una variable objetivo fue la supervivencia global.⁷⁹

Los cuatro esquemas incluidos fueron, quimioterapia combinada con trastuzumab y pertuzumab, quimioterapia en concomitancia con trastuzumab, lapatinib más capecitabina y otras combinaciones que no se mencionan. El número de pacientes padeciendo por primera vez cáncer de mama etapa IV HER2 fue 124 y hubo 61 casos con metástasis cerebral.⁷⁹

La mediana de la supervivencia global obtenida fue de 23.7 meses en un intervalo de uno a tres años con un porcentaje de 75.4 % y 33.4 % del total de los pacientes respectivamente.⁷⁹

Las pacientes tratadas con trastuzumab y pertuzumab más quimioterapia obtuvieron el índice de supervivencia global más alto mientras que el más bajo lo obtuvo la combinación de lapatinib más capecitabina. Por lo tanto, se concluye que la combinación de dos anticuerpos monoclonales más la ayuda de la quimioterapia son altamente efectivas en el tratamiento en casos avanzados de cáncer de mama HER2.⁷⁹

En Japón el tratamiento de primera línea para cáncer de mama HER2 positivo recurrente o metastásico consiste en el uso de pertuzumab y trastuzumab más taxanos según las guías establecidas de la Sociedad Japonesa de Cáncer de mama y la Red Nacional Integral de Cáncer.⁸⁰

Según el estudio CLEOPATRA, se investigó el uso de pertuzumab y trastuzumab más docetaxel como fórmula de primera línea en este mismo subtipo de cáncer mamario y demostró ser óptimo en sus resultados de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, al sumar 6.8 meses más de vida en el grupo de pacientes estudiadas, por lo que en Japón se decidió realizar un estudio similar con el mismo régimen de tratamiento.⁸⁰

Para realizar este estudio, se incluyeron un total de 132 pacientes femeninas de diferentes partes de Japón, mayores de 20 años con cáncer de mama HER2 positivo inoperable y/o recurrente confirmado citológica e histológicamente o que hayan alcanzado la etapa IV por primera vez. Todas las pacientes recibieron una dosis de carga de 840 mg de pertuzumab y 8 mg/kg de trastuzumab seguido de una dosis de mantenimiento de 420 mg y 6 mg/kg respectivamente cada tres semanas.⁸⁰

La supervivencia global a 1 año fue del 97.7% de las pacientes y el 88.5% y 79.1% respectivamente alcanzaron los 2 y 3 años. Por lo tanto, se comprobó la eficacia del tratamiento alcanzado donde se pudo observar que tuvo resultados similares a los de las pacientes estudiadas en CLEOPATRA, por lo que se ha convertido en una opción más de tratamiento en este contexto.⁸⁰

Según los datos de los estudios recopilados previamente, en los países desarrollados, la supervivencia global y libre de enfermedad es superior a los países de américa latina, esto se debe a distintas causas; en los países primermundistas, el campo de la investigación en medicina es muy amplio, por lo que se realizan constantemente estudios como ensayos clínicos con nuevos fármacos, reportes de casos, casos y controles y seguimientos de caso para evaluar los efectos de los esquemas terapéuticos y su impacto en la supervivencia. A pesar de esto, en América Latina con todas las limitaciones que siempre han estado presentes, la sobrevida global y libre de enfermedad no se encuentra muy por debajo, pero los datos que se tienen son pocos, por lo que se debe continuar con la realización de investigaciones.

CAPÍTULO V. ANÁLISIS

El cáncer de mama es una de las principales causas de mortalidad en mujeres, tanto en Latinoamérica como en Europa, Asia y Estados Unidos. Como se ha mencionado anteriormente en esta investigación, el cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 es de los subtipos más agresivos y se conoce como una neoplasia con recurrencia y poca esperanza de sobrevivida.^{29, 35, 40}

Tomando en cuenta la alta tasa de incidencia y mortalidad que representa esta patología, hemos realizado la presente monografía con el propósito de analizar distintos estudios sobre la supervivencia global y libre de enfermedad comparando la información obtenida entre los países de primer mundo con los países en vías de desarrollo, llamados también de tercer mundo como la mayoría de los países de Latinoamérica, por tener un índice de desarrollo humano bajo.^{29, 40}

Actualmente, diversos países latinoamericanos priorizan este tipo de estudios, brindando información reciente sobre la incidencia, prevalencia, métodos diagnósticos y de estadificación, así como de las nuevas posibilidades terapéuticas y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama HER 2, principalmente Colombia, Perú y Argentina, países en los cuales no solo se han realizado investigaciones sobre la caracterización de las pacientes diagnosticadas según el subtipo de CA de mama, sino también del tratamiento y seguimiento que han recibido para valorar la respuesta patológica completa y la sobrevivida que tienen las pacientes con CA de mama HER2 y cómo influye el tratamiento que han tenido en esta recuperación.^{1, 7, 9, 11, 14, 22, 21, 24, 25}

Se han evaluado los programas de tamizaje, donde se evidencia falta de mantenimiento del equipo diagnóstico, técnica incorrecta para mamografía y falta de capacitación al personal de estos centros de atención a la salud. A su vez, se encontró que desde el diagnóstico pasan hasta 150 días para que las pacientes reciban tratamiento. Esto es una problemática de gran importancia ya que no todos los programas están realizando el tamizaje adecuado, lo cual perjudica en obtener un diagnóstico correcto y tratamiento eficaz, mostrando que, de los 33 países de Latinoamérica y El Caribe, únicamente 14 de estos tienen centros de atención con equipo para diagnóstico. La carencia de un diagnóstico oportuno no solo trae consecuencias en la oportunidad de un tratamiento preventivo, sino también afecta en el pronóstico de estas pacientes, ya que, al no tener la terapéutica

adecuada, la neoplasia crece rápidamente llegando a afectar otras estructuras, avanzando a otros estadios y con esto disminuye la tasa de supervivencia. ^{29,34,40}

En Guatemala, como en otros países en vías de desarrollo, no se han realizado investigaciones o estudios recientes sobre cáncer de mama y no se cuenta con estudios sobrevida en pacientes con el subtipo HER2/Neu, a pesar de contar con pacientes con dicho diagnóstico. Realizando la recopilación de información, se encontró que los estudios más recientes realizados en Guatemala son de los años 2017 y 2018, los cuales no se centran en el estudio de los subtipos ni en el éxito del tratamiento según la supervivencia luego de este. ^{59, 60}

En comparación con los estudios de otros países latinoamericanos, se ve una disminución en los casos control, lo cual puede deberse a una menor cantidad de población que consulta y que es diagnosticada, ya sea por factores económicos y socioculturales, también por escasez de centros especializados en el interior del país o por falta de seguimiento de estos. El lugar de origen, así como la residencia, tienen un impacto en la tasa de diagnóstico, donde la región metropolitana tiene mayor incidencia, seguida por la región de suroccidente y con menos casos la región suroriente, esto es consecuente al nivel de población de cada región, ya que al analizar diversos factores cabe mencionar que la región metropolitana tiene mayor población, más accesos a centros especializados de salud y más acceso a otros niveles de educación, mientras que en las otras dos regiones no solo la población es menor, sino la cultura influye en la ausencia de consulta al médico, por creencias culturales que buscan resolver los síntomas con medicina alternativa; así mismo, el nivel económico que no permite realizar los gastos para consultar a hospitales en la región urbana del país y, menos aún, costear el tratamiento necesario. En este país y en otros países subdesarrollados, el acceso al tratamiento con anticuerpos monoclonales es escaso, principalmente por los altos costos y ausencia de estos en el sistema público de salud. ^{8, 11, 14,15, 35, 37, 59, 60}

Al comparar estudios de Latinoamérica, como los publicados en República Dominicana, que muestra las ventajas de la terapia adyuvante y neoadyuvante, obteniendo una sobrevida de las pacientes con cáncer de mama HER2 del 63.8%; en Colombia, que presenta una supervivencia global del 52% y Venezuela, que, gracias al uso de tratamiento

con anticuerpos monoclonales, ha disminuido la recurrencia y mortalidad a 10 años en un 10 a 15%, podemos concluir que esta opción terapéutica es efectiva.^{58, 63, 66, 67}

Según diversos estudios previamente mencionados, muchas pacientes esperan de meses hasta años para consultar luego del primer síntoma, muchas de ellas por la lejanía desde sus domicilios hacia los centros médicos; por lo que el cáncer de mama pudo progresar y el tratamiento en estadios avanzados ya no es tan eficaz. A pesar de que el subtipo HER2 suele tener mal pronóstico, se ha demostrado que, si el cáncer se detecta a tiempo, la respuesta a estos medicamentos, tales como trastuzumab, pirotinib, neratinib, lapatinib, metrotexato, ciclofosfamida, antraciclinas, taxanos, entre otros, es bastante favorable y dan esperanza de supervivencia y respuesta libre de enfermedad durante un período más amplio.^{1, 35, 37, 38, 42, 63}

En las investigaciones de los países desarrollados incluidas en este análisis, las cuales poseen numerosos datos recientes acerca de la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con y sin metástasis, nos permite percibir la realidad de esta enfermedad en dichas regiones.^{70, 72- 74, 77}

A diferencia de la región latinoamericana, los resultados en los países desarrollados han demostrado una respuesta más favorecedora al tratamiento de esta afección, esto secundario a la disponibilidad de recursos para la realización de amplias investigaciones realizadas en torno a ensayos clínicos y estudios de diversos regímenes de tratamiento de primera, segunda y tercera línea.^{72- 75, 79, 80}

En el continente europeo se han realizado numerosos estudios sobre el carcinoma mamario HER2 incluyendo a pacientes con metástasis, principalmente a cerebro. Entre los países con más reportes de casos se encuentran España, Italia y Reino Unido.^{70, 72, 76,}

Gracias al mayor acceso a diversos medicamentos y la ubicación en estos países de los grandes laboratorios fabricantes de los mismos, que alrededor del mundo se utilizan para el tratamiento de los distintos tipos de cáncer. Se realizan al año múltiples estudios clínicos de tipo ensayo para comprobar la eficacia y efectividad de estas terapéuticas y sus combinaciones en la supervivencia global y libre de enfermedad, entre otras características. El tumor mamario HER2 positivo es uno de los subtipos con más estudios en estos países

debido a su alta mortalidad, por lo que a continuación se presenta un análisis de los resultados obtenidos en esta recopilación. ^{76, 79, 80}

El principal tratamiento dirigido a HER2 a nivel mundial es el anticuerpo monoclonal trastuzumab, el cual ha venido siendo estudiado a través de los años, tanto su uso en monoterapia como combinado con quimioterapia u otros anticuerpos monoclonales, en donde ha demostrado su eficacia al incrementar los años de vida libre de enfermedad en las pacientes, pero uno de los problemas a los que se ha enfrentado es la resistencia de las células tumorales a este fármaco, por lo que se han creado distintos anticuerpos monoclonales como pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan entre otros que han ayudado a reducir la farmacoresistencia. Siendo esta enfermedad un objeto de estudio complejo, se continúan realizando investigaciones que incluyen otros tipos de tratamientos dirigidos con el objetivo de maximizar los años de supervivencia global y libre de enfermedad en las mujeres que padecen esta patología. ^{1, 35, 39, 41}

Trastuzumab ha sido combinado con otras sustancias antineoplásicas, como la combinación de este mismo con lapatinib la cual demostró mayor eficacia al incrementar la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en un 85% de las pacientes, y también se demostró su actividad en pacientes con metástasis cerebral al combinarse con tucatinib prolongando la supervivencia global a 8 meses. ^{1, 35-37}

En España el mayor acceso a información sobre tamizaje ha permitido un diagnóstico temprano, el cual se ve reflejado en el incremento de sobrevida del 1.4% por año, esto en conjunto con el tratamiento adecuado que consiste en el régimen de trastuzumab, pertuzumab en conjunto con quimioterapia, logró demostrar una respuesta patológica completa en el 70% de las pacientes por lo que en ese país se ha considerado que la combinación de trastuzumab más pertuzumab, es eficaz para la recuperación y un pronóstico más favorable. ^{1, 70}

En los países asiáticos, como Corea, China y Japón, se han realizado varias investigaciones sobre la supervivencia de pacientes con este subtipo de carcinoma, donde además de las diversas combinaciones de trastuzumab, se han estudiado otros grupos farmacológicos que han sido igual de efectivos que los anticuerpos monoclonales, como los inhibidores de la tirosina quinasa y los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico 1 y

2 (ErbB1,2). Estos nuevos grupos de fármacos tuvieron resultados bastante favorables en los estudios descritos, el más importante fue pirotinib el cual fue investigado en China como tratamiento de primera, segunda y tercera línea con un mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad de 8 meses, que además demostró ser más efectivo como fármaco de segunda línea en pacientes con cáncer HER2 metastásico a distancia.^{74, 79, 80}

En Corea, se estudió pozotionib, un inhibidor de la tirosina quinasa el cual aún no es aprobado por la FDA, sin embargo, presentó buenos resultados en la supervivencia global a un año en el 63% de las pacientes, por lo que parece ser una sustancia prometedora para combatir la resistencia de otros fármacos en tumores HER2 positivo.^{36, 77}

En Japón, a nivel nacional, se han enfocado en el análisis de las combinaciones preestablecidas de tratamiento, así como sus efectos positivos en la enfermedad al utilizarlos con nuevos medicamentos. Esto se suma a los estudios previos para mantener una actualización constante de los beneficios de dichas drogas en la supervivencia global de las pacientes.^{79, 80}

CONCLUSIONES

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia y mortalidad en las mujeres mayores de dieciocho años a nivel mundial, donde entran en juego varios factores de riesgo, entre estos podemos mencionar los factores epidemiológicos, como el país y área de procedencia y residencia; genéticos, como antecedentes familiares de CA mamario, tipo de sangre A positivo; ambientales, incluyendo la exposición a radiación, químicos y toxinas; demográficos, como el sexo femenino y edad mayor a 50 años, menarquia temprana y menopausia tardía; y culturales, como la obesidad, multiparidad, el tabaquismo y alcoholismo.

La clasificación inmunohistoquímica de los tumores mamarios mediante la muestra de una biopsia, según el tipo de receptores encontrados en el momento de la realización del estudio, es de gran utilidad para la elección del tratamiento adecuado y oportuno.

El carcinoma mamario HER2/Neu positivo, se caracteriza por su mal pronóstico ya que su progresión a estadios avanzados es rápida y tiene una alta tasa de mortalidad, por lo que representa un desafío en los profesionales de salud y ha motivado al desarrollo de nuevas terapéuticas que se actualizan de forma continua.

En América Latina han disminuido los años de sobrevida global y libre de enfermedad de las pacientes debido tanto a la falta de programas de tamizaje y de seguimiento a los casos sospechosos y diagnosticados con cáncer de mama, así como a la falta de acceso a centros especializados por la lejanía de la residencia de a estos centros y la inversión económica que representa el transporte.

A pesar de contar con opciones farmacológicas recientes, en disantos países, principalmente en los de Latinoamérica, tales como: México, Colombia, Guatemala, República Dominicana y Argentina; no se tiene acceso a las nuevas terapéuticas, ya que estos fármacos implican un alto costo de producción al requerir laboratorios con equipo de alto nivel y su adquisición conlleva a una alta inversión financiera.

Los anticuerpos monoclonales son el tratamiento de elección en cáncer de mama HER2, sin embargo, en los países de primer mundo se siguen desarrollando nuevas

opciones de tratamiento anti-HER2, como los bloqueadores de vías de señalización alternas o inhibidores que se unen a otros sitios de unión de los receptores de la familia HER.

En algunos países de Latinoamérica como Colombia, Argentina y Ecuador, presentaron una supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años de 70.6%, 69% y 33.3% respectivamente cuyas cifras son menores a comparación de ciertos países de primer mundo como Estados Unidos, España e Italia que poseen datos favorables de 84%, 70% y 85.8% respectivamente lo que comprueba una mejor tasa de sobrevida en los países desarrollados.

Se demostró que el régimen de trastuzumab más pertuzumab más quimioterapia ha incrementado la respuesta patológica completa en un 39.2% en comparación con la combinación de quimioterapia más trastuzumab.

La monoterapia con trastuzumab o lapatinib presenta una menor tasa de supervivencia libre de recurrencia, siendo del 77.8% y 77.1% respectivamente; mientras que el tratamiento en conjunto de trastuzumab más lapatinib aumenta la tasa al 85.8%.

RECOMENDACIONES

A los profesionales médicos y estudiantes, se recomienda fomentar la investigación en general y en especial, en el tema de cáncer de mama, haciendo estudios en distintas instituciones de salud sobre la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama HER2/Neu positivo en Guatemala, abarcando los regímenes de tratamiento que reciben; ya que, en el momento de la realización de la presente monografía, no se encontró bibliografía actualizada respecto a este tema

Al personal de salud, principalmente a los médicos, se les recomienda concientizar sobre la importancia de realizar el autoexamen de mama, a las pacientes que consultan para evaluación y con esto detectar a tiempo alguna anomalía; y al médico tratante al realizar un diagnóstico hacer un análisis socioeconómico de la paciente para referirla a la institución más accesible para ella, tomando en cuenta la lejanía de su vivienda y su situación económica.

Evaluar la implementación del uso de terapia con trastuzumab-emtansine, en los distintos departamentos de oncología de Guatemala, para aumentar la tasa de supervivencia, específicamente en las pacientes con cáncer de mama en estadios avanzados o que han presentado recaída, y que hayan sido tratadas previamente con los anticuerpos monoclonales trastuzumab y pertuzumab. También se recomienda en cáncer de mama HER2 positivo con metástasis cerebral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Sig Transduct Target Ther* [en línea]. 2019 [citado 1 jun 2022]; 34 (4): 4-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0069-2>
2. Cobox P. Escleroterapia con tetraciclina y seromas post mastectomía radical modificada. [tesis de Maestría en línea]. Ciudad de Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Postgrado; 2014. [citado 17 May 22]. Disponible en: http://www.repositorio.usac.edu.gt/1744/1/05_9360.pdf
3. Asif H, Sultana S, Ahmed S, Akhtar N, Tariq M. HER-2 Positive Breast Cancer a Mini Review. *Asian Pac J Cancer Prev* [en línea]. 2016 [citado 26 May 2022]; 17 (4): 1609-1615. Disponible en: http://journal.waocp.org/article_32284_3a1ea235422b9b16e3dfd3dedbb0640.pdf
4. Ramírez M, de León J. Tipos moleculares de cáncer de mama en el Hospital Roosevelt, Guatemala. *Rev méd Col Méd Cir Guatem* [en línea]. 2021 Ago [citado 26 May 2022]; 160 (2): 129-132. Disponible en: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/317>
5. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Dovepress* [en línea]. 2019 [citado 15 May 2022]; 11: 151-164. Disponible en: <https://www.dovepress.com/epidemiological-characteristics-of-and-risk-factors-for-breast-cancer--peer-reviewed-fulltext-article-BCTT>
6. Ríos-Guzmán R. ¿Cómo elaborar una monografía? [en línea]. 2020 [citado 5 May 2022]; Disponible en: <https://radd6.virtual.usac.edu.gt/cienciasmedicas/mod/folder/view.php?id=27828>
7. Organización mundial de la salud. Cáncer de mama. [en línea]. 2021 Mar [citado 3 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

8. Cuéllar Parra M, Olaya Sanmiguel L, Vera Gutiérrez P. Cáncer de Mama en Menores de 50 años: Epidemiología y factores que intervienen en la prevención y tratamiento. *Revista Navarra Médica*. [en línea] 2019 [citado 5 Jun 2022]; 5 (1): 14-19. Disponible en: <https://journals.uninavarra.edu.co/index.php/navarramedica/article/view/217/90>
9. Palmero PJ, Lassard RJ, Juárez AL, Medina NC. Cáncer de mama: una visión general. *Acta Med Grupo Ángeles* [en línea]. 2021 [citado 5 May 2022]; 19 (3): 354-360. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/amqa/v19n3/1870-7203-amqa-19-03-354.pdf>
10. García Pérez R, Llanes García L, Agüero Arboláez M, Sánchez L, La Rosa Reyes JL, Rodríguez RS. Sobreexpresión del Her2-Neu en el Carcinoma Mamario Estudio anatómico-estadístico. *Morfovirtual* [en línea]. 2022 [citado 6 Jun 2022]. Disponible en: <http://www.morfovirtual2020.sld.cu/index.php/morfovirtual/morfovirtual2020/paper/view/600/850>
11. Smolarz B, Nowak A, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers* [en línea]. 2022 May [citado 6 May 2022]; 14 (10): 2569. doi: 10.3390/cancers14102569
12. Chuaychai A, Sriplung H. A rapid rise in hormone receptor-positive and HER2-positive breast cancer subtypes in Southern Thai women: A population-based study in Songkhla. *PLOS ONE* [en línea]. 2022 Mar [citado 6 May 2022]; 17 (3): 1-17. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265417>
13. Lukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. An Updated Review. *Cancers* [en línea]. 2021 Ago [citado 1 Jun 2022]; 13(17): 1-17. Doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
14. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology*. 3 ed. United States New York.: McGraw-Hill 2016.

15. López Sanchez I, Casado Méndez P, Santos Fonseca R, Méndez Jiménez O, Estrada Sosa R, Guzmán Gonzáles A. Prevalencia de factores de riesgo del cáncer de mama en población rural femenina. Rev. Arch Med Camagüey [en línea]. 2019 [citado 28 Ago 2022]. 23 (5): 1-10. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v23n5/1025-0255-amc-23-05-563.pdf>
16. Bedoya AM, López Arcila A, Cardona Arias J. Factores de riesgo para el cáncer de mama. Rev cubana Obstet Ginecol [en línea]. 2019 [citado 27 Jul 2022]; 45 (2): 370. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X201900020002
17. Cuellar Rodríguez S. Antineoplásicos. Aspectos generales. Antineoplásicos activos sobre ADN. Rev. Trastornos Oncológicos [en línea]. 2017 [citado 20 Jul 2020]; 1: 29-59. Disponible en: https://www.academia.edu/51873775/Antineopl%C3%A1sicos_Aspectos_generales_Antineopl%C3%A1sicos_activos_sobre_ADN?from=cover_page
18. Marker K, Zavala V, Vidarrue T, Lott P, Navarro J, Zambrano S, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer Is Associated with Indigenous American Ancestry in Latin American Women. Cancer Res [en línea]. 2020 May [citado 11 Ago 2022]; 80 (9): 1893–901. Doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3659>
19. Eketunde AO. Diabetes as a Risk Factor for Breast Cancer. Cureus [en línea]. 2020 May [citado 28 Jul 2022]; 12(5): 2-4. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/30352-diabetes-as-a-risk-factor-for-breast-cancer>
20. Arnedo Franco G. Análisis de sobrevida relacionada con factores pronósticos en mujeres con cáncer de mama tratadas en un centro cancerológico de la ciudad de Barranquilla 2011-2016. [tesis maestría en Salud Pública en línea]. Colombia: Universidad Del Norte, División de Ciencias de la Salud; 2018. [citado 16 May 2022]. Disponible en: <https://manqlar.uninorte.edu.co/bitstream/handle/10584/8123/132842.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

21. Espinoza M. Cáncer de mama. Rev Médica Sinergia. [en línea] 2018 [citado 29 Jul 2022]; 2 (1). 8-12. Disponible en: <https://1library.co/document/1y9p72dq-cncer-de-mama.html>
22. Garelo NC, Mariconde JM, Valfré R, Castillo A. Cáncer de mama: Concepto, etiopatogenia, anatomía patológica y clínica. Campos PA. Obstetricia y ginecología. España: Elsevier; 2022 p. 460 – 467.
23. Sciuto Varela P. Cáncer de mama. Clin Quir Fac Med U de la R [en línea]. 2018 [citado 29 Jul 2022]. 1-10 Disponible en: https://www.quirurgicab.hc.edu.uy/images/C%C3%A1ncer_de_mama_CQFM.pdf
24. Perrier A, Gligorov J, Lefèvre G. The extracelular domain of Her2 in serum as a biomarker of breast cancer. Lab Invest [en línea] 2018 [citado 30 Jul 2022]; 98 (6), 696–707. doi: <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0033-8>
25. Pérez Parra M, Peña Pérez O, Batista-Ferrer A, Álvarez Yabor V, Ricardo Peña A. Caracterización clínica y anatomopatológica de pacientes con cáncer de mama atendidas en el hospital “Ernesto Guevara de la Serna”. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [en línea]. 2018 [citado 1 Ago 2022]; 43 (5): 1-7. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1382>
26. Tajammal AS, Shaista SG. Breast cancer screening programs: Review of merits, demerits, and recent recommendations practiced across the world. Journal of Microscopy and Ultrastructure. [en línea]. 2017 Jun [citado el 26 May 2022]; 5 (2): 59-69. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213879X16300712>
27. Serna Macías JA, Cabezas Ortiz CA, Carpinteyro PR, Méndez García M, Ramírez Arias JL. Tomografía por emisión de positrones/tomografía computada en tumores mamaros. Acta Médica Grupo Ángeles [en línea]. 2016 Dic [citado 31 Jul 2022]; 14 (1): 13-14. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2016/ams161c.pdf>

28. Peng Y, Butt Y, Chen B, Zhang X, Tang P. Update on Immunohistochemical Analysis in Breast Lesions. Arch Pathol Lab Med [en línea]. 2017 [citado 27 Jul 2022]; 141 (8): 1033–1051. Disponible en: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/141/8/1033/194442/Update-on-Immunohistochemical-Analysis-in-Breast>
29. Paredes Brito NQ., Supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama Her2 positivo en Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez Tavare en Periodo agosto 2016-agosto 2019 [tesis de Post Grado Oncología Médica en línea]. República Dominicana: Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Facultad de Ciencias de la Salud;2002. [citado 26 Jul 2022]. Disponible en: <https://acortar.link/dVeIRu>
30. Gamarra Manrique RR. Evaluación de la Sobreexpresión Molecular del Receptor Her2/Neu en Cáncer de Mama Humano, Mediante Inmunohistoquímica por Anticuerpos Monoclonales y su Correlación Pronóstica con el Sistema de Estadaje TNM [tesis Doctorado en Biología y Celular en línea] Perú: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Facultad de Ciencias Biológicas; 2018 [citado 27 Jul 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/5995/BIDgamarr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
31. Van den Berg EJ, Duarte R, Dickens C, Joffe M, Mohanlal R. KI67 immunohistochemistry quantification in breast carcinoma: A comparison of visual estimation, counting and Immunoratio. Appl Immunohistochem Mol Morphol [en línea]. 2021 Feb [citado 28 Jul 2022]; 29 (2): 105–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755692/pdf/nihms-1601575.pdf>
32. Ismael JC, Pesce V, Diaz MC. Cáncer de mama avanzado: terapia anti-HER2/Neu. Guía de Práctica Clínica [en línea]. Buenos Aires Instituto Nacional de Cáncer; 2015. [citado 29 Jul 2022] p. 11-14. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000699cnt-52-cancer-de-mama-avanzado-her2neu.pdf>

33. Meléndez Guevara RA, Aguedo Asencio AY. Factores clínico-patológicos asociados a la amplificación del gen HER2/neu en pacientes con cáncer de mama HER2 2+. *An Facmed*. [en línea]. 2017 Jul [citado 29 Jul 2022]; 78(4):381-385. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v78n4/a02v78n4.pdf>
34. Blanco S, Andisco D, Jiménez P, Luciani S. Calidad de la mamografía y tamizaje del cáncer de mama en Argentina. *Rev Panam Salud Publica*. [en línea]. 2019 [citado 9 Jul 2019];43: 1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668659/pdf/rpsp-43-e63.pdf>
35. Vicente A. Cáncer de mama: tratamientos inmunológicos. *Rev Universidad Valladolid* [en línea]. 2019 [citado 5 Jun 2022]; 27 (1): 33-41 doi: <https://doi.org/10.24197/cl.27.2019.33-41>
36. Chaititkun S, Saleem S, Lim B, Valero V, Ueno T N. Update on systemic treatment for newly diagnosed inflammatory breast cancer. *Journal Advanced Research* [en línea]. 2021 [citado 4 Jun 2022]; 29 (1): 1-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220302009>
37. Chan A. Neratinib in HER-2-positive Breast cancer: results to date and clinical usefulness. *Ther Adv Med Oncol* [en línea]. 2016 [citado 16 Jul 2022]; 8(5): 339–350. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1758834016656494>
38. Xuhong JC, Qi X, Zhang Y, Jiang J. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. *Am J Cancer Res*. [en línea]. 2019 [citado 17 Jul 2022]; (9): 2109-2112. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6834479/pdf/ajcr0009-2103.pdf>
39. Xie J, Zou Y, Gao T, Xie L, Tan D, Xie X. Therapeutic Landscape of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. *Cancer Control* [en línea]. 2022 [citado 19 Jul 2022]; 29: 1-12. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/10732748221099230>

40. Ferraro E, Drago J, Modi S. Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions. *Breast Cancer Research* [en línea]. 2021 [citado 18 Jul 2022]; (23) 13: 1-9. Disponible en: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13058-021-01459-y.pdf>
41. Yu S, Liu Q, Han X. Development and clinical application of anti-HER2 monoclonal and bispecific antibodies for cancer treatment. *Exp Hematol Oncol* [en línea]. 2017 [citado 19 Jul 2022]; 6 (31): 1-15. Disponible en: <https://ehoonline.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40164-017-0091-4.pdf>
42. Iqbal J, Abassi B, Mahmood T, Kanal S. Plant-derived anticancer agents: A green anticancer approach. *Rev Asian Pac J Trop Biome.* [en línea]. 2017 [citado 21 Jul 2022]; 7:1129-1150. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169117308730>
43. Abu Samaan TM, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Efectos clínicos y mecánicos de Paclitaxel sobre el cáncer de mama. *Rev Biomoléculas* [en línea]. 2019 [citado 22 Jul 2022]; 9 (12): 1-20. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/12/789>
44. Ariza Márquez Y, Briceño Balcázar I, Ancízar Aristizábal F. Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética. *Rev. Colomb. Biotecnol.* [en línea]. 2016 [citado 23 Jul 2022]; 18 (1): 121-134. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/biote/v18n1/v18n1a14.pdf>
45. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* [en línea]. 2017 Feb [citado 18 Jul 2022]; 31 (1): 63-75. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10557-016-6711-0>
46. Cai F, Falar ML, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies

and treatment. *Mol Clin Oncol* [en línea]. 2019 [citado 18 Jul 2022]; 11 (1): 15-23. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2019.1854>

47. Denduluri N, Somerfield M, Eisen A, Holloway J, Hurria A, King T, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy Regimens for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative and Adjuvant Targeted Therapy for HER2-Positive Breast Cancers: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [en línea]. 2016 Abr [citado 18 Jul 2022]; 34(20): 2416-2427. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2016.67.0182>
48. Jeldres M, De Boni D, García F, Melo F, Cálvelo E, Amarillo D. Síndrome de Stevens-Johnson en una mujer con cáncer de mama en tratamiento con doxorubicina-ciclofosfamida. *Rev Arg Med* [en línea]. 2020 [citado 25 Jul 2022]; 8(1): 76-79. Disponible en: <http://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/383/341>
49. Rodríguez Gómez M. Uso de cisplatino y derivados de platino en quimioterapia. [tesis de Química Bióloga en línea]. España: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2017. [citado 21 Jul 2022] Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/55244/>
50. Rodríguez Barrera A. Farmacoterapia del cáncer de ovario epitelial. Posibles interacciones entre carboplatino y suplementos alimenticios. [tesis de Química Farmacéutica en línea]. España: Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia; 2020. [citado 22 Jul 2022] Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/103440>
51. Goicoechea García C. Metotrexato: novedades sobre un clásico. *Reumatol Clin Supl.* [en línea]. 2016 [citado 24 Jul 2022]; 11(1): 3-7. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-X1699258X16545643>
52. Sánchez J, Díaz S, Guzmán L, Gonzalez D, Quiroga A, López D. Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, basada en el esquema ciclofosfamida, doxorubicina, taxanos con y sin trastuzumab, de

acuerdo con la sobreexpresión de HER2. Rev Col Hematol Onco [en línea]. 2020 Feb [citado 24 Jul 2022];7(1): 34-40. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/18>

53. Hurtado V. Tratamiento Neoadyuvante en cáncer de mama HER2 positivo. La era de la terapia dirigida. Rev Oncol Ecu [en línea]. 2020 [citado 24 Jul 2022]; 30(3): 237-248. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/01/1145729/493-textos-fuente-2006-1-10-20210112.pdf>
54. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. Recent Clinical Trials [en línea]. 2017 Ene [citado 19 Jul 2022]; 12 (2): 81-90. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/rrct/2017/00000012/00000002/art00006?crawler=true&mimetype=application/pdf>
55. Draganescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. Rev Chirurgia [en línea]. 2017 Jul [citado 25 Jul 2022]; 112(4):413-417. Disponible en: <http://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2017-4-413.pdf>
56. Burstein HJ, Hayes DF, Vora SR. Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer. [en línea]. Waltham, MA: UpToDate 2022 Abr [citado 20 Jul 2022]; 18-24. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-her2-positive-breast-cancer/print>
57. Giordano SH, Franzoi MA, Temin S, Carey KA, Chandarlapaty S, Crews JR. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology [en línea]. 2022 May [citado 28 Jul 2019]; 40 (23): 2612-2635doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00519>
58. Contreras Castillo AC. Cáncer de mama ¿Qué cambios impactaron su perspectiva en 2019? Revista Venezolana de Oncología [en línea]. 2020 [citado 6 Ago 2022] 32(2):98-105. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375662363003>

59. Godoy Gonzales LR. Análisis de supervivencia de pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante. [tesis de Maestría en Ginecología y Obstetricia en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2017. [citado 8 Ago 2022]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10297.pdf
60. Pellecer Cano JB, Sosa Suruy AG, Guity Girón RE, Ramírez Álvarez CA, Morales Márquez RM, Letona García NJ. Caracterización clínica, morfológica e inmunohistoquímica de pacientes con cáncer de mama. [tesis de grado Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2018. [Citado 8 Ago 2022]. Disponible en: <https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/pre/2018/087.pdf>
61. Acevedo F, Sánchez C, Walbaum B. Terapia personalizada en cáncer de mama precoz. Implicancias prácticas. Rev Médica Las Condes [en línea]. 2022 Feb [citado 10 Ago 2022]; 33(1) 17-20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864022000013>
62. Espinosa D. Supervivencia global de los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo avanzado estadio IV atendidos en el Hospital Militar Central de Colombia entre el año 2014 y 2018. [tesis de Maestría en Hematología y Oncología Clínica en línea]. Colombia: Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina; 2021. [citado 11 Ago 2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10654/39881>
63. Castillo Guerrero M, Lima Martínez L. Retraso de primera consulta y supervivencia en pacientes con cáncer de mama tratados en la unidad de tumores mamarios del Instituto de Oncología doctor Heriberto Pieter, marzo-julio, 2021. [tesis de grado en Medicina General en línea]. República Dominicana: Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Facultad de Ciencias de la Salud; 2021. [citado 13 Ago 2022] Disponible en: <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/4387>
64. Cueva Tutillo JR. Cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo diagnosticadas en el instituto del cáncer SOLCA núcleo de Loja y su relación con la supervivencia durante el 2010 al

2014. [tesis de grado en Medicina General en línea]. Ecuador: Universidad Técnica Particular de Loja, Área Biológica y Biomédica; 2017. [citado 7 Ago 2022]. Disponible en:

<https://dspace.utpl.edu.ec/bitstream/20.500.11962/20754/1/Cueva%20Tutillo%2c%20Jhonnathan%20Rodrigo..pdf>

65. Dalla Fontana F, Seiref S, Costa L, Pizzi J, Schiaffino R, Bernardi SA. Análisis de Supervivencia y Causa de Muerte en Pacientes con Cáncer de Mama Rev Fasgo Arg [en línea]. 2020 [citado 10 Ago 2022];7: 1-12 Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/index.php/enlaces/ministerio-de-salud/111-revista-fasgo/n-7-2020/2054-analisis-de-supervivencia-y-causa-de-muerte-en-pacientes-con-cancer-de-mama>
66. Montoya M, Barcenas C, Gómez R, Cock A, Castaño-Vasquez M, García-García H. Supervivencia de mujeres jóvenes con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología Las Américas entre 2007 y 2016. Rev Col de Hematol Oncol [en línea].2020 [citado 20 Ago 2022]; 7(2): 26-32. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/78>
67. Montoya-Restrepo ME, Gómez Wolf LR, Sánchez Jiménez AV, García García HI. Características y supervivencia de pacientes con cáncer de seno metastásico HER2-positivo en la era post-trastuzumab. Rev Col Canc [en línea]. 2018 [citado 20 Ago 2022]; 22(3): 112-118. Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/243/100>
68. Pesci S, Diaz M C, Gabay C, Caldano J. Pertuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo. [en línea]. Argentina, Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer 2019 [citado 19 Ago 2022]; Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1017078/pertuzumab_tratamiento_cancer_mama_metastasisico_her2_positivo.pdf
69. Ramos Guette PL, Ramos Escalante MA, Silva D, Gonzales M, García M. Supervivencia de cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante. Rev Col

Hem y Onc [en línea]. 2018 [citado 20 Ago 2022]; 6(1): 23 – 28. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/6/5>

70. Díaz Acedo R, Artacho Criado S, Galván Banqueri M, López Álvarez P. Estudio del mundo real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia versus trastuzumab-quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama. Granja Hosp. [en línea]. 2020 [citado 16 Ago 2022]; 44(3): 96-99. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v44n3/es_2171-8695-fh-44-03-96.pdf
71. Colomer R, Sala P, Szkulstecka-Debek M, Bondi RC, Flinois A, Auziere S, Le Cleac'h JY. Real world treatment in patients with HER2+ metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat [en línea]. 2018 [citado 20 Ago 2022]; 168 (1): 197-205. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10549-017-4567-z.pdf>
72. Guarneri V, Dieci MV, Griguolo G, Miglietta F, Girardi F, Bisagni G, et al. Trastuzumab-lapatinib as neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Survival analyses of the CHER-Lob trial. Rev Eur Can [en línea]. 2021 [citado 20 Ago 2022]; 153 (1): 133 – 141. Disponible en: <https://www.ejca.com/action/showPdf?pii=S0959-8049%2821%2900327-0>
73. Murthy R, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz S, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med [en línea]. 2020 [citado 21 Ago 2022]; 382 (7): 597-607. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1914609?articleTools=true>
74. Chen Q, Ouyang D, Anwar M, Xie N, Wang S, Fan P, et al. Effectiveness and Safety of Pyrotinib, and Association of Biomarker With Progression-Free Survival in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Real-World, Multicentre Analysis. Analysis Front Oncol [en línea]. 2020 [citado 22 Ago 2022]; 10 (811): 2-9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00811/full>
75. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med [en

línea]. 2020 [citado 24 Ago 2022]; 382 (7): 610-621. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1914510>

76. Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, Sperduti I, Natoli C, Mentuccia L, et al. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real world experience. *Oncotarget* [en línea]. 2017[citado 22 Ago 2022]; 8 (34): 56921-56931. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593613/pdf/oncotarget-08-56921.pdf>
77. Park YH, Lee KH, Sohn JH, Lee KS, Jung KH, Kim JH, et al. A phase II trial of the pan-HER inhibitor poziotinib, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who had received at least two prior HER2-directed regimens: results of the NOV 120101-203 trial. *Int J Cancer* [en línea]. 2018 [citado 23 Ago 2022]; 143 (12): 3240-3247. Doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.31651>
78. Earl H, Hiller L, Vallier A, Loi S, McAdam K, Hughes L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The lancet* [en línea]. 2019[citado 23 Ago 2022]; 393 (10191): 2599-2612. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619306506>
79. Yokoe T, Kurozumi S, Nozawa K, Ozaki Y, Maeda T, Yazaki S, et al. Clinical Benefit of treatment after trastuzumab emtansine for HER2-positive metastatic breast cancer: a real-world multi-centre cohort study in Japan Breast Cancer. *Breast Cancer* [en línea]. 2021 [citado 24 Ago 2022]; 28: 581–591. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01192-y>
80. Takahashi M, Ohtani S, NagaiSE, Takashima S, Yamaguchi M, Tsuneizumi M, et al. The efficacy and safety of pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel as a first-line therapy in Japanese patients with inoperable or recurrent HER2-positive breast cancer: the COMACHI study. *Breast Cancer Res Treat*[en línea]. 2021 [citado 24 Ago 2022]; 185: 125–134. doi <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05921-x>

81. Kondov B, Milenkovikj Z, Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients. Open Access Maced J Med Sci [en línea]. 2018 Jun [citado 11 Ago 2022]; 6(6):961-967. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026408/>

ANEXOS

Tabla No. 1 Matriz consolidativa de según tipo de estudio.

Tipo de estudio	Término Utilizado	Número de artículos
Artículos utilizados	-----	81
Artículos de revisión en revistas indexadas.	Estudios de casos" (DeCS) "Case-Control Studies" (MeSH) Reporte de casos" (DeCS) "Case reports" (MeSH) "breast cancer" OR "cancer breast COVID" OR "breast neoplasm" AND "trastuzumab" [MeSH]	64
Analíticos	"Case reports" (MeSH) Estudio retrospectivo de cohorte" (DeCS) "Retrospective cohort study" (MeSH) WITH breast with neoplasm AND breast and neoplasm Neoplasm WITH survival with disease free AND disease free and survival disease and disease free and breast neoplasm	52
Descriptivos	Reporte de casos" (DeCS) WITH survival with disease free AND disease free and survival disease and disease free	7
Experimentales	Monoclonal antibodies" OR "TKI inhibitors" OR "trastuzumab" [MeSH] "trastuzumab-emtansine" OR "pozotionib study" [DeCS] "new TKIs" OR "update of treatment breast cancer" OR tratamiento actual en cáncer de mama.	2
Revisión bibliográfica		

Literatura gris	Breast cancer” OR “breast neoplasm” OR “breast cancer free survival” [MeSH] “overall survival breast cancer” [DeCS] “Chemotherapy toxicity” OR “secondary effects of anti-HER2” OR “anti-HER2 regimens” WITH survival with disease free AND disease free and survival disease and disease free and breast neoplasm	20
------------------------	---	----

Fuente: construcción propia adaptado de Ríos-guzmán RE. ⁶

Tabla No. 2 Matriz de literatura gris utilizada.

Título	Acceso	Localización en línea
Libros		
Williams Gynecology	McGraw-Hill	
Cáncer de mama: Concepto, etiopatogenia, anatomía patológica y clínica. Campos PA. Obstetricia y ginecología.	Elsevier	
Cáncer de mama avanzado: terapia anti-HER2/Neu. Guía de Práctica Clínica	Bancos salud buenos aires	https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000699cnt-52-cancer-de-mama-avanzado-her2neu.pdf
Tesis de grado		
Uso de cisplatino y derivados de platino en quimioterapia.	Eprints ucm	https://eprints.ucm.es/id/eprint/55244/
Farmacoterapia del cáncer de ovario epitelial. Posibles interacciones entre carboplatino y suplementos alimenticios.	Universidad de Sevilla idus	https://idus.us.es/handle/11441/103440
Caracterización clínica, morfológica e inmunohistoquímica de pacientes con cáncer de mama.	Biblioteca medicina USAC	https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/pre/2018/087.pdf
Retraso de primera consulta y supervivencia en pacientes con cáncer de mama tratados en la unidad de tumores mamarios del Instituto de Oncología doctor Heriberto Pieter, marzo-julio, 2021.	Repositorio unphu	https://repositorio.unphu.edu.d/handle/123456789/4387
Cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo diagnosticadas en el instituto del cáncer SOLCA núcleo de Loja y su relación con la supervivencia durante el 2010 al 2014.	Universidad técnica particular de Loja.	https://dspace.utpl.edu.ec/bitstream/20.500.11962/20754/1/Cueva%20Tutillo%2c%20Jhonnathan%20Rodrigo..pdf
Tesis de postgrado		
Escleroterapia con tetraciclina y seromas post mastectomía radical modificada.	Repositorio USAC	http://www.repositorio.usac.edu.gt/1744/1/05_9360.pdf
Análisis de sobrevida relacionada con factores	Manglar Uninorte	https://manglar.uninorte.edu.co/bitstream/handle/10584/8123/

pronósticos en mujeres con cáncer de mama tratadas en un centro cancerológico de la ciudad de Barranquilla 2011-2016.		132842.pdf?sequence=1&isAllowed=y
Supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama Her2 positivo en Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez Tavares en Periodo agosto 2016-agosto 2019.	Repositorio Unphu	https://acortar.link/dVeIRu
Análisis de supervivencia de pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante.	Biblioteca usac	http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10297.pdf
Evaluación de la Sobreexpresión Molecular del Receptor Her2/Neu en Cáncer de Mama Humano, Mediante Inmunohistoquímica por Anticuerpos Monoclonales y su Correlación Pronóstica con el Sistema de Estadaje TNM.	Repositorio Unsa	http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/5995/BI_Dgamarr.pdf?sequence=1&isAllowed=y
Supervivencia global de los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo avanzado estadio IV atendidos en el Hospital Militar Central de Colombia entre el año 2014 y 2018.	Universidad de granada.	http://hdl.handle.net/10654/39881
Congresos		
Sobreexpresión del Her2-Neu en el Carcinoma Mamario Estudio anatómico-estadístico.	Morfovirtual	http://www.morfovirtual2020.sld.cu/index.php/morfovirtual/morfovirtual2020/paper/view/600/850
Sitios web		
Cáncer de mama	Organización mundial de la Salud	https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer
Cáncer de mama	Quirúrgica CQFM	https://www.quirurgicab hc.edu.uy/images/C%C3%A1ncer_de_mama_CQFM.pdf
Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer.	UpToDate	https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-her2-positive-breast-cancer/print

Guías		
¿Cómo elaborar una monografía?	Radd virtual USAC	https://radd6.virtual.usac.edu.gt/cienciasmedicas/mod/folder/view.php?id=27828
Pertuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo.	Docs bvsalud	https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1017078/pertuzumab_tratamiento_cancer_mama_metastasico_her2_positivo.pdf

Fuente: construcción propia adaptado de Ríos-guzmán RE. ⁶

Tabla No. 3 Sensibilidad y especificidad de los diagnósticos por imagen.

Métodos diagnósticos por imagen en cáncer de mama			
Estudio	Descripción	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Mastografía	De tamizaje: en pacientes asintomáticas. Diagnóstica: está indicada cuando en una mastografía de tamizaje se obtienen resultados anormales o en pacientes sintomáticos.	88.8-62.2	97-99.8
Ultrasonido mamario	Complementa a la mastografía diagnóstica y sirve para caracterizar lesiones nodulares.	33	91-96
Resonancia magnética	Se utiliza después de la mastografía y el ultrasonido para evaluación morfológica y funcional del tumor.	77-100	95-99
Mamografía por emisión de positrones.	Es útil para contemplar el metabolismo de las lesiones tumorales. Se utiliza 2-18 Fluorodesoxiglucosa D (FDG) intravenoso.	91.3	100
Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo	Se administra FDG intravenoso y se obtienen imágenes de cuerpo entero y se usa en estadificación, reestadificación y respuesta al tratamiento.	80-96	90-100

Fuente: Serna Macías JA, Cabezas Ortiz CA, Carpinteyro PR, Méndez García M, Ramírez Arias JL. Tomografía por emisión de positrones/tomografía computada en tumores mamarios. ²⁷

Tabla No. 4 Clasificación inmunohistoquímica de Saint Gallen.

Subtipos de cáncer de mama	RP o RE	HER2	Ki67
Luminal A	RP y/o RE +	HER2-	<14%
Luminal B con HER2 negativo	RP y/o RE +	HER2-	<14%
Luminal B con HER2 positivo	RP y/o RE+	HER2 +	Indiferente
HER2 enriquecido	RP y RE -	HER2 +	Indiferente
Basal-like/triple negativo	RP y RE-	HER2 -	Indiferente

RP (Receptor de progesterona), RE (Receptor de estrógenos), HER2 (Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2).

(81)Fuente: Ref.: Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected by Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients. ⁸⁵

Tabla No. 5 Puntuación inmunohistoquímica según receptores HER2

Puntuación inmunohistoquímica HER2 según actualización ASCO/CAP 2013			
Intensidad	Membrana	Porcentaje de células.	Resultado
+++	Completa	>10%	Positivo (3+)
-/+	Incompleta	≤10%	Negativo (0-1+)
+ / ++	Completa/Incompleta	>10%	Dudoso (2+)
+++	Completa	≤10%	Dudoso (2+)

Fuente: Ismael JC, Pesce V, Diaz MC. Cáncer de mama avanzado: terapia anti-HER2/neu. Guía de Práctica Clínica.³²

Tabla No. 6 Costos de terapia anti-HER2

Medicamento	Concentración	Dosis	Costo de 1 ciclo de tratamiento
Ado Trastuzumab	34.151/1 mg	Una dosis de 3.6 mg/kg IV cada 21 días.	\$10,327.26
Trastuzumab	86.41/10 mg	Dosis de carga 8 mg/kg	\$5,806.75
Trastuzumab	86.41/10 mg	Dosis de mantenimiento, 6 mg/kg IV cada 21 días.	\$4,355.06
Herceptin subcutáneo	71.494/10 mg	600 mg subcutánea cada 21 días.	\$4,289.64
Margetuximab-cmkb IV	43.75/5 mg	15 mg/kg IV cada 21 días.	\$11,026.76
Pertuzumab IV	13.555/1 mg	Una dosis de carga de 840 mg IV	\$11,386.20
Pertuzumab IV	13.555/1 mg	420 mg IV cada 21 días.	\$5,693.10

Fuente: Giordano SH, Franzoi MA, Temin S, Carey KA, Chandarlapaty S, Crews JR. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. ⁵⁷