



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

CÁNCER DE MAMA: RETOS Y OPORTUNIDADES

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN
DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

KARIN VELIZ INGA

LIMA – PERÚ

2025

ASESORA

Mg. Tatiana Vidaurre Rojas

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO

PRESIDENTE

MG. MONICA CALDERON ANTICONA

VOCAL

MG. JOE LUCERO CHUQUISTA

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mi familia por acompañarme
y apoyarme permanentemente.

AGRADECIMIENTOS.

A mis maestros por su apoyo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	02	MAYO	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	KARIN VELIZ INGA		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2019		
TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	CÁNCER DE MAMA: RETOS Y OPORTUNIDADES.		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Portafolio de trabajos		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	994558034		
E-mail	karin.veliz.i@upch.pe		



Firma del Egresado
DNI:42730037

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	DESARROLLO DE LOS TRABAJOS.....	1
1.1.	Trabajo 1.....	1
1.2.	Trabajo 2.....	23
1.3.	Trabajo 3.....	51
II.	CONCLUSIONES.....	992
III.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16; 40; 81
IV.	ANEXOS.....	

RESUMEN

Se ha visto un incremento marcado en la incidencia de metástasis cerebral, en pacientes con cáncer de mama metastásico Her2 llega al 50%, representando un factor pronóstico adverso de sobrevida y calidad de vida, lo cual genera la necesidad de múltiples terapias secuenciales con actividad sobre el SNC, ello representa una necesidad médica no satisfecha y un reto que incentiva a desarrollar estrategias de tratamiento secuenciales con el objetivo de prolongar el beneficio clínico. El primer trabajo de nuestro portafolio reporta el caso de una paciente joven con cáncer de mama Her2 puro EC IV de novo con progresión oligometastásica cerebral asintomática a pesar de respuesta parcial de la enfermedad extracraneal en el séptimo mes de bloqueo dual más docetaxel, el tratamiento multimodal incluyó radioterapia holocraneal y terapia sistémica con capecitabina y trastuzumab, logrando un adecuado control de la enfermedad intra y extracraneal a los 36 meses del diagnóstico inicial y 29 meses de la metástasis cerebral. El segundo trabajo tiene como objetivo analizar los estudios clínicos existentes que evalúan la eficacia de agentes terapéuticos sobre la metástasis cerebral de cáncer de mama Her2, lo cual permitirá tener un panorama para establecer terapias secuenciales. Finalmente, existen factores modificables y no modificables con influencia en los resultados clínicos de los tratamientos, en el tercer trabajo presentamos un proyecto de investigación cuyo objetivo es evaluar si el tiempo de espera de 60 días a más entre la última quimioterapia neoadyuvante y la cirugía se asocian a menor sobrevida global en pacientes con cáncer de mama Her2 y triple negativo tratadas en un Hospital del Perú; el demostrar dicha asociación representa una oportunidad al

evidenciar un factor modificable sobre el cual se pueden elaborar estrategias para la optimización de este factor.

PALABRAS CLAVES

Cáncer de mama, metástasis cerebral, tratamiento anti Her2, quimioterapia neoadyuvante, tiempo a la cirugía.

ABSTRACT

There has been a marked increase in the incidence of brain metastases, reaching 50% in patients with Her2-positive metastatic breast cancer. This represents an adverse prognostic factor for survival and quality of life. This generates the need for multiple sequential therapies with CNS activity. This represents an unmet medical need and a challenge that encourages the development of sequential treatment strategies that prolong the benefit. The first work in our portfolio reports the case of a young patient with de novo pure Her2-positive breast cancer (EC IV) who developed asymptomatic brain oligometastatic despite a partial response of extracranial disease in the seventh month of dual blockade plus docetaxel. Multimodal treatment, which included whole-brain radiotherapy and systemic therapy with capecitabine and trastuzumab, achieved adequate control of intracranial and extracranial disease 36 months after initial diagnosis and 29 months after brain metastasis. The second paper aims to analyze existing clinical studies evaluating the efficacy of therapeutic agents against brain metastasis from Her2-positive breast cancer, providing a framework for establishing sequential therapies that prolong clinical benefit. Finally, modifiable and non-modifiable factors can influence the clinical outcomes of treatments. In the third work we present a research project that aims to evaluate whether the waiting time of 60 days or more between the last neoadjuvant chemotherapy and surgery is associated with lower overall survival in patients with Her2 and triple negative breast cancer treated in a Hospital in Peru; Demonstrating this association represents an opportunity to demonstrate a modifiable factor on which strategies can be developed to optimize this factor.

KEY WORDS

Breast cancer, brain metastasis, anti-Her2 therapy, neoadjuvant chemotherapy, time to surgery.

I. DESARROLLO DE LOS TRABAJOS

1.1.Trabajo 1: REPORTE DE CASO

LARGA REMISIÓN EN PACIENTE JOVEN CON CÁNCER DE MAMA HER2 PURO CON METÁSTASIS CEREBRAL

RESUMEN:

La incidencia del cáncer de mama ha ido en incremento y en la actualidad ocupa el primer lugar en las mujeres de Perú, la sobrevida global de estas pacientes ha mejorado gracias al avance en las técnicas de diagnóstico y tratamiento, esto es más relevante en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de la proteína Her2, en donde la mejora en la sobrevida con la introducción de terapias dirigidas contra la proteína Her2, nos enfrenta a un nuevo reto en relación al incremento en la incidencia de metástasis cerebral. El uso de estrategias multimodales para el manejo de la metástasis cerebral: cirugía, radioterapia y tratamiento médico, han permitido una mejora progresiva en los resultados.

Presentamos el caso de una paciente joven con cáncer de mama Her2 y alta carga tumoral local y metastásica pulmonar, hepática y ósea con excelente respuesta al tratamiento con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel; sin embargo, luego de 7 meses del diagnóstico (10 ciclos de tratamiento) se detectó progresión oligometastásica asintomática y aislada a nivel cerebral y cerebelar. El uso de tratamiento multimodal con radioterapia holocraneal y terapia sistémica con trastuzumab y capecitabina, permitió lograr la remisión completa de la enfermedad intra y extracraneal con un seguimiento de 36 meses desde el diagnóstico.

El uso de la terapia sistémica con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel logró un efectivo control de la enfermedad en la paciente, sin embargo, a pesar del adecuado

control de la enfermedad extracraneal, se desarrolló metástasis cerebral y cerebelar asintomática que pudo controlarse efectivamente con la combinación de radioterapia holocraneal y el uso de trastuzumab y capecitabina; esta combinación fue activa en el control de la enfermedad craneal y extracraneal y la paciente ha logrado remisión completa prolongada a pesar de los múltiples factores pronóstico adversos presentes desde el diagnóstico.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres de países desarrollados y no desarrollados, en el Perú tiene una incidencia anual de 39.3 casos por 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad anual de 9.4 casos por 100,000 habitantes (1), este afecta a menos del 5% de mujeres jóvenes (menores de 40 años). El subtipo Her2, caracterizado por la sobreexpresión del receptor de glicoproteína transmembrana con similitudes de secuencia con el receptor de crecimiento epidérmico, afecta al 12 – 20% de mujeres con cáncer de mama (2), en mujeres latinas este porcentaje es mayor, en el Perú el estudio PEGEN-BC halló este subtipo en el 30% de mujeres con cáncer de mama (3), y se relaciona con un comportamiento agresivo y alta tasa de recurrencia a distancia. El 5 a 11% de pacientes con cáncer desarrollan metástasis cerebral (4,5), siendo la mama la segunda causa más frecuente después del cáncer de pulmón (5). La incidencia de metástasis cerebral en cáncer de mama Her2 metastásico es mayor al de otros subtipos y va del 30 al 50% (6–11), con una incidencia anual de 13% (7); esta incidencia puede ser mayor, ya que los estudios no consideran el cribado de metástasis cerebrales. Miller halló lesiones ocultas en 15% de pacientes (12).

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama Her2 metastásico son: edad menor de 50 años, receptores hormonales negativos y alta carga de enfermedad (≥ 2 sitios metastásicos) (8). Diversos autores coinciden en señalar un incremento en esta incidencia debido a los avances en las técnicas de diagnóstico como la resonancia magnética y la mejora de la sobrevida global conferido por las terapias anti Her2 (13). Los estudios describen un mayor tiempo a la presentación de la metástasis cerebral en la era post trastuzumab, 10 meses en la era pre trastuzumab vs 15 meses en la era post trastuzumab (14), Ahn también halló mayor tiempo con el uso de trastuzumab (5.8 vs 13.7 m) (15), en el estudio registHer se halló 13.3 meses (8), en CLEOPATRA el tiempo fue mayor con el uso de pertuzumab (15 meses vs 11.9 meses), aunque la incidencia fue similar en ambos grupos (13.7 vs 12.6%) (16).

También se ha hallado mejor sobrevida global (SG) desde el diagnóstico de la metástasis cerebral con el uso de terapias blanco, el estudio registHER halló mejora de la SG con uso de trastuzumab de 3.8 vs 17.5 meses (8), el estudio de Park halló mejora de la SG de 4.9 vs 14 meses (14), los estudios de Laakmann y Riecke hallaron 13.2 meses (10,17); el estudio de Gori halló 23.46 meses (18); Mounsey halló una SG desde el diagnóstico de la metástasis cerebral de 18.24 meses y se mantuvo estable entre los años desde la introducción de trastuzumab, lapatinib y pertuzumab, sin embargo esta fue mayor en el grupo de tratamiento dirigido (25.2 m vs 7.8 m) (19). En el estudio de Riecke analizaron un subgrupo de largos respondedores con SG mayor a 15 meses, con promedio de SG de 33.9 meses (17), estos grandes respondedores tenían más frecuentemente ECOG 0-1, edad menor de 60 años, subtipo Her2, 1 metástasis cerebral, no presentaban enfermedad

extracraneal y recibieron quimioterapia posterior a la metástasis cerebral. En el estudio CLEOPATRA no hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global, pero sí tendencia a mejor SG en el grupo de pertuzumab (34.4 vs 26.3 m, HR= 0.66, IC95%: 0.39 – 1.11). A pesar de la mejoría en los resultados del tratamiento, la metástasis cerebral limita esta mayor supervivencia (7,20), un estudio halló 50% de muertes por enfermedad cerebral activa (9).

Las razones para el alto riesgo de metástasis cerebral en el cáncer de mama Her2 son objetos de continuo debate, el tropismo de las células tumorales con sobreexpresión de Her2 y la pobre penetración de trastuzumab en una barrera hematoencefálica intacta (21), hacen del SNC un sitio santuario.

Los mejores resultados en este escenario han despertado un mayor interés en el enfoque de tratamiento multimodal que incluye la cirugía, diferentes modalidades de radioterapia y tratamiento médico, los cuales han logrado una mejora notable en los resultados durante las últimas décadas y el reporte de pacientes largos sobrevivientes en este escenario.

Los tratamientos locales para las metástasis cerebrales, pueden conferir 6 a 12 meses de duración de respuesta, sin embargo, un porcentaje de respondedores largos presentará deterioro cognitivo como complicación de la radioterapia, haciendo necesario la búsqueda de opciones de tratamiento sistémico secuenciales con actividad tanto intra como extracraneal.

Los tratamientos sistémicos se han ensayado en variados escenarios, las recomendaciones de las guías clínicas generalmente tienen un bajo nivel de evidencia, sin embargo, fármacos como tucatinib y trastuzumab deruxtecán demuestran actividad en las metástasis cerebrales de cáncer de mama HER2; a pesar

de ello, la necesidad de múltiples terapias secuenciales con actividad sobre el SNC representa una necesidad médica no satisfecha.

El pronóstico de las pacientes con progresión cerebral varía de acuerdo a ciertas características clínicas, se han desarrollado algunas escalas basadas en la Escala pronóstica graduada de mama desarrollada por Sperduto (22), estas ayudan a predecir los resultados de paciente con cáncer de mama y metástasis cerebral; incluyen las variables edad, subtipo de cáncer de mama y puntaje Karnofsky; la escala de Evaluación pronóstica graduada de mama modificada (23,24) agrega la variable de número de metástasis cerebrales (menor a 3 vs mayor igual a 3); nuevas escalas introducen la variable de características de las metástasis extracraneales (25,26). Los factores asociados a mayor sobrevida luego de la metástasis cerebral en paciente con cáncer de mama Her2 son edad menor de 60 años, ECOG 0 – 1, control de la enfermedad extracraneal, uso de terapia antiHer2 (14,17) y ausencia de sintomatología de la metástasis cerebral (27–29).

Presentamos el caso de una paciente con características de alto riesgo y progresión oligometastásica temprana, pero aislada y asintomática a nivel cerebral luego de 7 meses de haber recibido bloqueo dual más docetaxel, fue tratada en un Hospital Nacional de EsSalud con trastuzumab más capecitabina en la progresión y presenta respuesta completa a 29 meses del diagnóstico de la metástasis cerebral y 36 meses del diagnóstico inicial, se considera una larga respondedora.

REPORTE DE CASO:

Una mujer premenopáusica de 38 años, procedente de Huánuco, sin historia familiar de cáncer de mama, fue atendida en el Hospital Nacional Ramiro Prialé en enero del 2022, presentaba una masa en la mama izquierda y dolor limitante en la

cadera derecha. En el examen físico se halló un tumor extenso de 16 por 14 cm sobre los 4 cuadrantes de la mama izquierda, asociaba piel de naranja y retracción del pezón, además presentaba adenopatías en la axila ipsilateral, la mayor de ellas de 4 cm de diámetro. La biopsia de dicha masa informó un carcinoma mamario ductal invasivo, grado histológico 2, receptor de estrógeno y receptor de progesterona negativos, sobreexpresión de Her2 y ki-67: 60%.

Los estudios tomográficos no evidenciaron compromiso cerebral, se evidenció una extensa masa de 14 por 12 cm en la mama izquierda, adenopatías axilares ipsilaterales, 3 nódulos pulmonares en el lóbulo superior derecho, el mayor de 8 x 6 mm; además múltiples lesiones metastásicas hepáticas diseminadas en todos los segmentos, también lesiones de aspecto lítico en los cuerpos vertebrales lumbares L4, L5 y sacro, así como en huesos iliacos de mayor compromiso derecho. La gammagrafía ósea evidenció lesión blástica a nivel de acetábulo derecho. La analítica previa al primer curso de quimioterapia evidenció una función hematológica y renal adecuadas, función hepática alterada con niveles incrementados de fosfatasa alcalina (1988 U/L), TGO (344 U/L) y TGP (300 U/L), niveles de bilirrubina en rango normal (crisis visceral hepática inminente (30)), nivel de Ca^{15.3}: 161 U/L.

La paciente recibió tratamiento con pertuzumab 800 mg y trastuzumab 8 mg/kg dosis de carga seguido de 6 mg/kg asociados a docetaxel 75 mg/m² y ácido zoledrónico, además, recibió radioterapia en hueso iliaco derecho en dosis de 20 Gy en 5 fracciones, con rápida mejoría sintomática, normalización de valores de enzimas hepáticas luego del segundo curso y reducción notoria de la tumoración de mama. Luego del décimo ciclo, 7 meses después d

e iniciado el tratamiento, el control tomográfico evidenció gran regresión de la enfermedad a nivel local, ósea y hepática, pero informó imagen nodular en la base del hemisferio cerebeloso izquierdo de 8 x 7 mm, sospechoso de secundarismo. La resonancia magnética nuclear de cerebro con contraste informó 3 pequeñas lesiones focales, una en lóbulo frontal derecho, de 2 x 2 mm, y las otras 2 en el hemisferio cerebeloso izquierdo de 4 x 2.8 mm y de 6.5 x 4.2 mm, estas mostraban realce en anillo, las 3 de aspecto metastásico. Además, se realizó una ecografía de mamas, la cual no evidenció lesión residual en mama izquierda. Debido a las normas de uso de pertuzumab en EsSalud, se suspendió el uso de éste y la paciente continuó recibiendo trastuzumab asociado a capecitabina 1000 mg/m². A 6 meses de evidenciada la progresión cerebral y cerebelar asintomática, recibió radioterapia holocraneal con dosis de 30 Gy en 10 fracciones. Los estudios de control tomográfico luego de 3 meses de haber concluido la radioterapia y luego de 12 cursos de capecitabina, informaron respuesta completa a nivel cerebral, lesión hipodensa en hígado de 22 x 21 mm y lesiones óseas escleróticas; la resonancia magnética de cerebro verificó la respuesta completa a nivel cerebral. Hasta el momento, a 36 meses del diagnóstico, la paciente ha recibido 52 cursos de trastuzumab y 41 cursos de capecitabina, mantiene la remisión completa cerebral y sólo presenta una lesión hipodensa hepática en segmento VI que se ha mantenido sin cambios desde el control a los 3 meses de finalizada la radioterapia cerebral (las imágenes de la evolución tomográfica se adjuntan en el anexo 1). Además, presenta buena tolerancia al tratamiento, un buen estado funcional con ECOG 0 y no ha

presentado déficit neurológico secundario a la radioterapia ni toxicidad cardíaca asociada a trastuzumab.

DISCUSIÓN:

La historia del cáncer de mama Her2 ha cambiado con la introducción de los agentes antiHer2, ello ha permitido una mejora sustancial en la sobrevida de las pacientes, sin embargo, también ha significado una mayor oportunidad de desarrollar metástasis cerebral como primera o futura recurrencia, al representar el sistema nervioso central un sitio santuario para las células tumorales con sobreexpresión de Her2, y puede ser comprometido incluso si la enfermedad extracraneal está controlada. El cáncer metastásico de novo representa el 6 – 20% de NM mama todos los subtipos EC IV, sin embargo, sobre el 50% de NM de mama HER 2 EC IV representan enfermedad de novo (31,32).

Factores de Riesgo:

La paciente presentada debutó con enfermedad metastásica con alta carga tumoral. Los factores de riesgo para desarrollar metástasis cerebral son edad menor de 50 años, receptores hormonales negativos y alta carga de enfermedad (≥ 2 sitios metastásicos) (8), el estudio de Swain describió la carga tumoral (≤ 3 vs > 3 sitios metastásicos) como principal factor de riesgo (16). La paciente presentaba los 3 factores de riesgo; tenía 38 años, metástasis hepática con compromiso de cerca del 70% del hígado, metástasis ganglionar mediastinal, pulmonar y ósea con dolor e impotencia funcional controlada con analgésicos, presentando un ECOG 1 inicial con crisis visceral hepática inminente. Existen nomogramas para estimar la probabilidad de metástasis cerebral evaluando variables clínicas y patológicas, las cuales incluyen la edad, el grado histológico, el subtipo de acuerdo a receptores

hormonales y Her2, el tiempo entre el diagnóstico y la metástasis cerebral y el número de sitios metastásicos extracraneales (33), basado en este nomograma, nuestra paciente tenía 25% de probabilidad de desarrollar metástasis cerebral. El cáncer de mama en mujeres jóvenes menores de 40 años corresponde a menos de 5%, en diversos estudios se ha hallado que la edad menor de 40 años no es un factor pronóstico adverso en el cáncer de mama triple negativo y con sobreexpresión de Her2 cuando es evaluado de forma aislada (34).

Presentación Clínica:

En cuanto a la presentación clínica, un estudio describe 93% de pacientes con metástasis cerebral con presencia de síntomas neurológicos (9); nuestra paciente no presentó síntomas neurológicos, la metástasis cerebral fue detectada en el segundo control tomográfico trimestral realizado como requisito por el uso de medicamentos de alto costo; se realizó una resonancia magnética para confirmar las metástasis y evaluar la extensión de estas, hallando 3 lesiones de 2; 4 y 6.5 mm, la primera en el lóbulo frontal y las otras en el cerebelo. Los estudios que por algún motivo consideraron realizar tomografía de cerebro como tamizaje de metástasis cerebral, hallan un mayor porcentaje de pacientes asintomáticos, Laakmann halló 22.4% de pacientes asintomáticas, ello se asoció significativamente a un bajo número de lesiones (70 vs 56%), un menor diámetro de las lesiones (1.5 vs 2.2 cm), mayor porcentaje de pacientes con metástasis extracraneal (86.7 vs 81.5%) y menor porcentaje de metástasis leptomeníngea (6.3 vs 10.9%) respecto a los pacientes sintomáticos (29); Morikawa analizó 100 pacientes con cáncer de mama Her2 con metástasis cerebral, el 23% no presentó síntomas neurológicos, la ausencia de síntomas neurológicos se asoció a un bajo número de lesiones, menor uso de

radioterapia holocraneal y larga sobrevida (HR 3.69, IC95% 1.69 – 8.07). Maurer reportó 40.5% de pacientes asintomáticas en un grupo de 72 pacientes con cáncer de mama Her2 EC IV con metástasis cerebral, este mayor porcentaje debido a un mayor número de pacientes con estudios de imagen de tamizaje (27). Como en los estudios, nuestra paciente presentó un número bajo de lesiones metastásicas cerebrales, con diámetros menores a 10 mm, y creemos que el hallazgo temprano de estas lesiones ha tenido grandes implicancias en los resultados de sobrevida. La metástasis cerebral Her2 tiene como uno de los sitios predilectos a la fosa posterior (10), en nuestra paciente fue afectado por 2 lesiones.

Cuando se halló la metástasis cerebral, la paciente presentaba respuesta parcial extracraneal; Bendell halló 50% de pacientes con metástasis cerebral respondedoras o con al menos enfermedad estable con trastuzumab (9); los estudios que evalúan la metástasis cerebral como primer sitio de recaída, nos muestran el impacto de las intervenciones sobre el desarrollo de las metástasis cerebrales en pacientes con enfermedad extracraneal controlada. Nuestra paciente desarrolló metástasis cerebral asintomática, como primer sitio de progresión, a los 7 meses de haber iniciado el tratamiento con bloqueo dual y docetaxel; lo cual es un tiempo menor al promedio descrito; el tiempo a la progresión a la metástasis cerebral desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica de novo es variable, el estudio RegistHer halló 13.3 meses (8), el estudio de Park halló mayor tiempo en la era post trastuzumab (15 vs 10 m) (14), Swain halló en el subanálisis de metástasis cerebrales del estudio Cleopatra un mayor tiempo a la progresión con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel de 15 m vs 11.9 meses en el grupo de trastuzumab más docetaxel y placebo, con un HR de 0.58 (16).

Tratamiento:

El tratamiento estándar en enfermedad metastásica con sobreexpresión de Her2 consiste en pertuzumab más trastuzumab y docetaxel, basado en el estudio CLEOPATRA, el cual reportó mejoría en la sobrevida global de 15.7 meses con este tratamiento vs el uso de trastuzumab más docetaxel y placebo (40.8 vs 56.6 meses) (35), el análisis de las metástasis cerebrales en el estudio CLEOPATRA (16), halló una SG de 34.4 vs 26.3 meses (HR= 0.66, IC95% 0.39 – 1.11) con una tendencia favorable en el grupo de pertuzumab. En el estudio, los pacientes con metástasis cerebral, recibieron tratamientos locales, corticoides y diferentes opciones de medicamentos que incluyeron trastuzumab, lapatinib, neratinib, TDMm-1, capecitabina y quimioterapia, por el tiempo en el cual se realizó el estudio, no se usaron T-Dxd o tucatinib.

El tratamiento de la metástasis cerebral generalmente es multimodal y depende de diversos factores: número, tamaño y localización de lesiones, síntomas neurológicos, estado funcional del paciente y estado de la enfermedad extracraneal. Nuestra paciente presentó 3 lesiones en áreas distantes como son el lóbulo frontal y el cerebelo, se encontraba asintomática, las 3 lesiones fueron menores a 7 mm. En estos casos las opciones de tratamiento son las siguientes: 1. Radiocirugía estereotáctica, la cual concentra altas dosis de radiación hacia áreas específicas, minimizando el daño de los tejidos saludables circundantes (36); 2. Terapias target, de acuerdo a las guías de ASCO-SNO-ASTRO, recomendación 2.7: se puede ofrecer tucatinib más trastuzumab y capecitabina si presentan metástasis cerebrales asintomáticas y han progresado a un tratamiento previo basado en trastuzumab, pertuzumab o trastuzumab emtansina; si se utilizan estos agentes, el tratamiento

local puede retrasarse mientras no se observe evidencia de progresión intracraneal (36), dicha recomendación está basada en los resultados del estudio HER2CLIMB, el cual incluyó 44 pacientes con metástasis activas (22.2%) sin tratamiento local previo y se compararon con 22 pacientes en el brazo control; la supervivencia libre de progresión en el sistema nervioso central (SLP SNC) fue de 8.1 frente a 3.1 meses, la tasa de respuestas objetivas intracraneales (TRO IC) fue de 47.1% frente a 16.7%, y la SG media fue de 16.5 frente a 11.2 meses, todos a favor del brazo de tucatinib (37). De acuerdo a la guía NCCN, el régimen preferido es Tucatinib más trastuzumab más Capecitabina (categoría 1), otros regímenes recomendados son T-DXd, TDM-1, capecitabina más lapatinib, Capecitabina más neratinib, pertuzumab más altas dosis de trastuzumab o paclitaxel más neratinib (38). También existe la recomendación de realizar el control local de la metástasis cerebral y continuar con el mismo esquema de tratamiento sistémico en caso de adecuado control extracraneal.

Nuestra paciente presenta un escenario particular en el que presentaba respuesta parcial de la enfermedad extracraneal cuando presentó la oligometástasis cerebral asintomática, la radioterapia holocraneal no era la mejor opción de tratamiento debido al riesgo de deterioro cognitivo en una paciente joven con posibilidades de control prolongado; la radiocirugía está indicada en casos como el de la paciente, en cuyo caso se pudo haber continuado el tratamiento con bloqueo dual anti Her2 asociado a docetaxel en vista del adecuado control de la enfermedad extracraneal. En caso de diferir el tratamiento local nos enfrentamos ante la elección del mejor tratamiento sistémico: tucatinib asociado a trastuzumab y capecitabina, o TDM-1 o T-DXd, ya sustentamos el uso de tucatinib asociado a trastuzumab y capecitabina;

el ensayo DESTINY-Breast03 (39) demuestra la superioridad de T-DXd sobre T-DM1 en todos los grupos, incluidos aquellos con metástasis cerebral tratada y no tratada, lo cual es confirmado por los estudios, DEBBRAH (40), el estudio exploratorio de DESTINY-Breast01/-02/-03 (41) y el DESTINY-Breast12 (42) con altas tasas objetivas de respuesta intracraneal en metástasis cerebral activa y no tratada con radioterapia previa (47 a 62%) y SG de 8.1 hasta 30.2 meses; estos resultados son superiores a los hallados con tucatinib más trastuzumab y Capecitabina, sin embargo no existen estudios que comparen directamente estos tratamientos.

En nuestro caso, en la institución no se realiza Radiocirugía estereotáctica y en el tiempo de la metástasis cerebral no teníamos aprobado el uso de trastuzumab deruxtecán ni se tenía disponible Tucatinib, tampoco se contaban con radioterapia en ese momento, por ello se decidió iniciar tratamiento con capecitabina y continuar con trastuzumab 6 mg/kg y se realizó referencia a un centro de mayor complejidad para el tratamiento con radioterapia.

Llegó a recibir radioterapia holocraneal 30 Gys en 10 fracciones a los 6 meses de diagnosticada la metástasis cerebral, manteniéndose asintomática y sin presentar complicaciones durante el tratamiento. La radioterapia holocraneal tiene una media de SG de 4.2 meses para metástasis cerebral de todos los subtipos (43). En las pacientes con subtipo Her2, frecuentemente la radioterapia se asocia a terapia target, con trastuzumab se pueden lograr una SG media de 12,8 a 34 meses, en cambio la SG media de los pacientes que reciben WBRT solo es ≤ 10 meses (44–46).

Pronóstico

El pronóstico de las pacientes con progresión cerebral varía de acuerdo a ciertas características clínicas, la escala más usada en la actualidad incluye las variables edad, subtipo de cáncer de mama, puntaje Karnofsky, número de metástasis cerebrales (menor a 3 vs mayor igual a 3) y la características de las metástasis extracraneales (25). Ingresamos los datos de nuestra paciente a la calculadora del “índice pronóstico de metástasis cerebral” basado en la versión más reciente de la escala de mama GPA (26) , hallando un índice de 3.5, con una sobrevida global de 25.3 meses (https://qxmd.com/calculate/calculator_357/brain-metastases-prognostic-index?reg=1&icd=login_success_email_match_norm#), nuestra paciente ha presentado una excelente respuesta al tratamiento y lleva un seguimiento de 36 meses desde el diagnóstico del cáncer de mama Her2 metastásico de novo y 29 meses desde el diagnóstico de la metástasis cerebral. Creemos que, al no considerar la variable de presencia o ausencia de síntomas neurológicos, se pierde el impacto de la ausencia de sintomatología en los resultados positivos de la paciente. Riecke y Laakmann hallaron limitación en la sensibilidad y especificidad de las escalas pronósticas existentes (29,47), por lo cual los pacientes pueden ser categorizados en grupos que no reflejan su pronóstico al calcular puntajes con parámetros clínicos (17). En un estudio de largos respondedores, entre los pacientes con SLP mayor a 15 meses, la mediana de sobrevida global fue de 33.9 meses y, a los 2 años, el 70% de pacientes seguían vivos, reflejando la presencia de un grupo de pacientes poco conocidos, y creando la necesidad de realizar ensayos que permitan identificar a estas pacientes de forma temprana para probar la intensidad de las estrategias de tratamiento. Se han hallado factores asociados a mayor sobrevida luego de la metástasis cerebral en paciente son cáncer de mama Her2, los

cuales son edad menor de 60 años, ECOG 0 – 1, control de la enfermedad extracraneal y uso de terapia antiHer2 (14,17). Otro factor importante es la presencia o no de síntomas neurológicos, su ausencia se relaciona a mejor sobrevida global; este factor no está considerado en las escalas pronósticas, y pone en relevancia la importancia de la evaluación individualizada de cada paciente.

Por tanto, concluimos que nuestra paciente representa un caso particular con factores pronóstico favorables y desfavorables, el tratamiento instaurado ha logrado una larga respuesta, recomendamos realizar una evaluación individualizada de cada paciente para determinar el pronóstico y definir estrategias de tratamiento capaces de cronificar la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778–89.
2. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:806–14.
3. Marker KM, Zavala VA, Vidaurre T, Lott PC, Vásquez JN, Casavilca-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*. 2020;80(9):1893–901.
4. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2865–72.
5. Habbous S, Forster K, Darling G, Jerzak K, Holloway CMB, Sahgal A, et al. Incidence and real-world burden of brain metastases from solid tumors and hematologic malignancies in Ontario: A population-based study. *Neuro-Oncology Adv*. 2021;3(1):1–14.
6. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018;96:17–24.
7. Kuksis M, Gao Y, Tran W, Hoey C, Kiss A, Komorowski AS, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2021;23(6):894–904.

8. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4834–43.
9. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2003;97(12):2972–7.
10. Laakmann E, Witzel I, Neunhöffer T, Weide R, Riecke K, Polasik A, et al. Characteristics of patients with brain metastases from human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer : subanalysis of Brain Metastases in Breast Cancer Registry. *ESMO Open.* 2022;7(3):1–9.
11. Witzel I, Laakmann E, Weide R, Neunho T, Wu R, Mu V. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer.* 2018;102(1):1–9.
12. Miller KD, Weathers T, Haney LG, Timmerman R, Dickler M, Shen J, et al. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: Prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann Oncol.* 2003;14(7):1072–7.
13. Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5278–86.
14. Park YH, Park MJ, Ji SH, Yi SY, Lim DH, Nam DH, et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2009;100(6):894–900.

15. Ahn HK, Park YH, Lee SJ, Park S, Maeng CH, Park W, et al. Clinical implication of Time to Brain Metastasis (TTBM) according to breast cancer subtypes. *Springerplus*. 2013;2(136):1–7.
16. Swain SM, Baselga J, Miles D, Im Y, Quah C, Lee LF, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: *Ann Oncol*. 2014;25(March):1116–21.
17. Riecke K, Müller V, Neunhöffer T, Weide R, Polasik A, Schmidt M, et al. Long-term survival of breast cancer patients with brain metastases: subanalysis of the BMBC registry. *ESMO Open*. 2023;8(3):1–8.
18. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, Colozza M, Bisagni Giancarlo, Moretti G, et al. Central Nervous System Metastases in HER-2–Positive Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab: Incidence, Survival, and Risk Factors. *Oncologist*. 2007; 12:766–73.
19. Mounsey LA, Deal AM, Keith KC, Benbow JM, Shachar SS, Zagar T, et al. Changing Natural History of HER2 e Positive Breast Cancer Metastatic to the Brain in the Era of New Targeted Therapies. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):29–37.
20. Debusk K, Ike C, Lindegger N, Schwartz N, Surinach A, Liu Y, et al. Real-world outcomes among patients with HER2 + metastatic breast cancer with brain metastases. *J Med Case Rep*. 2022;28(6):657–66.
21. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *Journa Clin Oncol*. 2020;18(11):2350–1.
22. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with

breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):2111–7.

23. Subbiah IM, Lei X, Weinberg JS, Sulman EP, Chavez-Macgregor M, Tripathy D, et al. Validation and development of a modified breast graded prognostic assessment as a tool for survival in patients with breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2015;33(20):2239–45.

24. Griguolo G, Jacot W, Kantelhardt E, Dieci MV, Bourgier C, Thomssen C, et al. External validation of Modified Breast Graded Prognostic Assessment for breast cancer patients with brain metastases: A multicentric European experience. *Breast.* 2018; 37:36–41.

25. Wang Y, Xu H, Sa Q, Li L, Han Y, Wu Y, et al. Development of graded prognostic assessment for breast Cancer brain metastasis incorporating extracranial metastatic features: a retrospective analysis of 284 patients. *BMC Cancer.* 2024;24(1):1262.

26. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Beyond an Updated Graded Prognostic Assessment (Breast GPA): A Prognostic Index and Trends in Treatment and Survival in Breast Cancer Brain Metastases From 1985 to Today. *Radiat Oncol Biol.* 2020;107(2):334–43.

27. Maurer C, Tulpin L, Moreau M, Dumitrescu C, De Azambuja E, Paesmans M, et al. Risk factors for the development of brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer. *ESMO Open.* 2018;3(6):1–9.

28. Morikawa A, Wang R, Patil S, Diab A, Yang J, Hudis CA, et al. Characteristics and Prognostic Factors for Patients with HER2-overexpressing Breast Cancer and

Brain Metastases in the Era of HER2-targeted Therapy: An Argument for Earlier Detection. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):353–61.

29. Laakmann E, Witzel I, Neunhö T, Weide R, Schmidt M, Möbus V, et al. Characteristics and Clinical Outcome of Breast Cancer Patients with Asymptomatic Brain Metastases. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2787):1–14.

30. Andrade M de O, Bonadio RR da CC, Diz MDPE, Testa L. Visceral crisis in metastatic breast cancer: an old concept with new perspectives. *Clinics*. 2024; 79:100362.

31. Tripathy D, Brufsky A, Cobleigh M, Jahanzeb M, Kaufman PA, Mason G, O'Shaughnessy J, Rugo HS, Swain SM, Yardley DA, Chu L, Li H, Antao V HS. De Novo Versus Recurrent HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from the SystHERs Registry. *Oncologist*. 2020;25 (2):214–22.

32. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(4):302–8.

33. Graesslin O, Abdulkarim BS, Coutant C, Huguet F, Gabos Z, Hsu L, et al. Nomogram to predict subsequent brain metastasis in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2032–7.

34. Kim HJ, Kim S, Freedman RA, Partridge AH. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. *Breast*. 2022; 61:77–83.

35. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):724–34.

36. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline abstract. *J Clin Oncol*. 2021;40(5):492–516.
37. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E. Intracranial Efficacy and Survival with Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(23):2610–9.
38. Network NCC. NCCN Guidelines Versión 4.2025: Central Nervous System Cancers. 2025;
39. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10371):105–17.
40. Pérez-garcía JM, Batista MV, Cortez P, Ruiz-borrego M, Cejalvo JM, Haba-rodriguez J De, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. *Neuro Oncol*. 2023;25(1):157–66.
41. André F, Cortés J, Curigliano G, Modi S, Li W, Park YH, et al. A Pooled Analysis of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer with Brain Metastases. *Ann Oncol*. 2024;35(12):1169–80.
42. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b / 4 trial. *Nat Med*. 2024;30(December):3717–25.

43. Mahmoud Ahmed AS, Suh JH, Lee S-YL, Crownover RL, Barnett G. Results of Whole Brain Radiotherapy in patients with Brain Metastases from Breast Cancer: A Retrospective Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):810–7.
44. Scodan R Le, Jouanneau L, Massard C, Gutierrez M, Kirova Y, Cherel P, et al. Brain metastases from breast cancer: Prognostic significance of HER-2 overexpression, effect of trastuzumab and cause of death. *BMC Cancer.* 2011;11(395):1–9.
45. Zhang Q, Chen J, Yu X, Ma J. Systemic treatment after whole-brain radiotherapy may improve survival in RPA class II / III breast cancer patients with brain metastasis. 2013;181–9.
46. Zhang Q, Chen J, Yu X, Cai G, Yang Z. Survival benefit of anti-HER2 therapy after whole-brain radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients with brain metastasis. *Breast Cancer.* 2016;23(5):732–9.
47. Riecke K, Müller V, Weide R, Schmidt M, Möbus V, Mundhenke C, et al. Predicting Prognosis of Breast Cancer Patients with Brain Metastases in the BMBC Registry — Comparison of Three Different GPA Prognostic Scores. *Cancers (Basel).* 2021;13(844):1–12.

1.2.Trabajo 2: REVISIÓN NARRATIVA

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA MÉTASTASIS CEREBRAL EN EL CÁNCER DE MAMA CON SOBREENPRESIÓN HER 2: UNA BREVE REVISIÓN NARRATIVA

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres de países desarrollados y no desarrollados, en el Perú tiene una incidencia anual de 39.3 casos por 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad anual de 9.4 casos por 100,000 habitantes (1), el subtipo con sobreexpresión de HER 2 afecta al 12 – 20% de mujeres con cáncer de mama (2), se ha descrito que en mujeres latinas este porcentaje es mayor, en el Perú el estudio PEGEN-BC halló este subtipo en el 30% de mujeres. El 5 a 11% de pacientes con cáncer desarrollan metástasis cerebral (3,4), siendo la mama la segunda causa más frecuente después del cáncer de pulmón (4).

La incidencia de metástasis cerebral depende del momento de su presentación en la evolución de la enfermedad: 1. Paciente tratada por un cáncer de mama localizado y presenta metástasis cerebral como primer evento de recaída, 2. Paciente con cáncer de mama Her2 metastásico de novo con metástasis cerebral al debut, 3. Paciente con cáncer de mama Her 2 metastásico que presenta metástasis cerebral como primer evento o en algún momento de la progresión.

La incidencia en cáncer de mama Her2 metastásico es mayor al de otros subtipos y va del 30 al 50% (5–10), con una incidencia anual de 13% (6); esta incidencia puede ser mayor ya que las guías de manejo de cáncer de mama sólo consideran realizar tomografía y resonancia cerebral en caso de síntomas neurológicos (11). Diversos autores coinciden en señalar que el incremento en esta incidencia se debe a los

avances en las técnicas de diagnóstico como la resonancia magnética y la mejora de la sobrevida global conferida por las terapias anti Her2 en el cáncer localizado y metastásico Her2 (12).

Los tratamientos locales para la metástasis cerebral, que incluyen la cirugía y la radioterapia tienen beneficio limitado por lo cual es mandatorio evaluar nuevas tecnologías que prolonguen los beneficios clínicos.

El uso de modalidades combinadas de tratamiento que incluyen terapia antiHer2 han incrementado la sobrevida global de las pacientes con metástasis cerebral (7,13–15), incluso existen pacientes largos respondedores con promedio de SG de 33.9 meses (16); sin embargo a pesar de estos resultados prometedores, la metástasis cerebral eventualmente progresa, limitando así la supervivencia (6,17), un estudio halló 50% de muertes por enfermedad cerebral activa (8).

Los estudios desarrollados en los últimos diez años, evalúan con más frecuencia la actividad de los fármacos sobre las metástasis cerebrales; previamente, en general, la presencia de metástasis cerebral era un criterio de exclusión para la participación en ensayos clínicos y sólo se obtenían datos de estudios retrospectivos y análisis *post hoc*.

OBJETIVOS:

El objetivo de esta revisión narrativa es organizar y analizar las opciones de tratamiento sistémico con acción sobre las metástasis cerebrales en el cáncer de mama Her2, tanto en la disminución de la incidencia como en el control de la enfermedad, para mostrar una visión panorámica que permita establecer la mejor opción en diferentes escenarios en los que se presenta la metástasis cerebral. Ello implica el análisis de dos tipos de estudios: 1. Aquellos que evalúan un cambio en

la incidencia de la metástasis cerebral en cáncer de mama Her2 metastásico, y 2. Aquellos que evalúan la eficacia (sobrevida global, supervivencia libre de progresión en SNC, tasa de respuestas objetivas, beneficio clínico) del tratamiento sobre la metástasis cerebral del cáncer de mama con sobreexpresión de Her2.

METODOLOGÍA:

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas: Google scholar, Science direct y en PUBMED en inglés, también se revisó la bibliografía de artículos importantes relacionados al tema, se consideró las investigaciones realizadas en los últimos 25 años, desde el año 2000 hasta marzo del 2025. Se realizó la consulta a la asesora de tesis para una ampliación o corrección de los criterios de inclusión de estudios y palabras clave para la búsqueda.

Se usaron términos Mesh conjugados con conectores booleanos (AND/OR/NOT) generando cadenas de palabras clave como “brain [title] OR encephalic [title]”, “metastasis or metastases [All Fields]”, “HER2 [title]”, “Breast [title]”, “cancer OR tumor OR neoplasia OR tumour OR neoplasm”, “study” AND “clinical” para definir la población y el objeto de la investigación. También usamos conectores booleanos negativos (NOT) para excluir artículos que no cumplan con nuestros criterios: “NO glioblastoma, NO glioma”.

Luego de realizar el tamizaje de los artículos de la búsqueda, los cuales fueron evaluados 1 por uno para ver si cumplían las condiciones de inclusión, un total de 57 artículos quedaron disponibles.

Criterios de inclusión:

- Metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios clínicos que evalúan fármacos antiHer2 en metástasis cerebral.

Criterios de exclusión:

- Artículos que no estaban en idioma inglés.
- Revisiones narrativas, reportes de caso, cartas y comentarios.

DESARROLLO DE LA REVISIÓN NARRATIVA:

1. EL CEREBRO COMO SITIO SANTUARIO:

Las razones para el alto riesgo de metástasis cerebral en el cáncer de mama Her2 son objetos de continuo debate, el tropismo de las células tumorales con sobreexpresión de Her2 y la pobre penetración de trastuzumab en una barrera hematoencefálica intacta (18), hacen del SNC un sitio santuario.

2. ESTUDIOS QUE EVALÚAN DIFERENCIAS EN LA INCIDENCIA Y EL TIEMPO A LA PRESENTACIÓN DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES:

Escenario adyuvante:

El metaanálisis de Olson revela una mayor incidencia de metástasis cerebral en pacientes que recibieron trastuzumab adyuvante por un año (2.56% en el grupo de trastuzumab vs 1.94% en el grupo que no recibió trastuzumab, RR 1.35, IC95% 1.02–1.78, P= 0.038) (19), el estudio más grande incluido en este metaanálisis es el dirigido por Pestalozzi, el cual no hayó diferencias en la incidencia entre ambos grupos, con una incidencia de 2% en cada grupo y tiempos a la presentación de la metástasis cerebral de 2.35 años (20).

Escenario metastásico:

En cuanto a la incidencia, Park informa mayor incidencia de metástasis cerebrales en la era post trastuzumab vs la era pre trastuzumab (37.8 vs 25 %), también un mayor tiempo a la presentación (15 vs 10 meses) (13), el metaanálisis de Bai consideró 30 estudios, halló una mayor incidencia en el grupo de trastuzumab (22%) (21).

CLEOPATRA evidencia una incidencia similar de metástasis cerebrales en el grupo de pertuzumab vs el de placebo (13.7 vs 12.6 m), ambos asociados a Trastuzumab más Docetaxel, sin embargo, en el grupo de pertuzumab el tiempo a la presentación de metástasis cerebral es mayor (15 vs 11.9 meses) (22).

El estudio de Geyer evaluó el uso de lapatinib más capecitabina versus capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico con progresión a trastuzumab, hallaron una tendencia a menor frecuencia de metástasis cerebral con lapatinib (4 de 163 vs 11 de 161 pacientes) (23), el análisis exploratorio retrospectivo de dicho estudio halló un número de eventos de metástasis cerebral como primera progresión menor en el grupo de lapatinib (4 vs. 13, $P = 0.045$) (24), lo cual sugirió algún efecto protector de lapatinib en el proceso de metástasis al cerebro. Sin embargo, el ensayo fase III CEREBEL, evaluó la incidencia de metástasis cerebral como primer sitio de recaída en pacientes con cáncer de mama Her2 metastásico, fue negativo, sin hallar diferencias en la incidencia de metástasis cerebral entre la combinación de capecitabina más lapatinib (3%) y capecitabina más trastuzumab (5%), la SLP y SG fueron mejores para el grupo de trastuzumab más capecitabina (25).

El estudio NEfERT-T evaluó neratinib más paclitaxel frente a trastuzumab más paclitaxel en mujeres con cáncer de mama Her2 metastásico, reportando incidencia de metástasis cerebral de 8.3% en el grupo de neratinib más paclitaxel frente a

17.3% en el grupo trastuzumab más paclitaxel (HR 0.48; 95% CI, 0.29-0.79; P = 0.002) y mayor tiempo a la presentación de la metástasis cerebral (HR, 0.45; 95% CI, 0.26-0.78; P = 0.004) (26).

Los autores postulan la probabilidad de que la mayor sobrevida asociada al mejor control de la enfermedad sistémica extracraneal pongan de manifiesto al SNC como santuario para la recurrencia tardía de la enfermedad que, de lo contrario, permanecería clínicamente silente hasta la muerte del paciente (22).

3. ESTUDIOS QUE EVALÚAN SU EFICACIA EN LAS METÁSTASIS CEREBRALES DE CÁNCER DE MAMA HER2

Diferentes estudios han hallado mejor sobrevida global (SG) desde el diagnóstico de la metástasis cerebral con el uso de terapias blanco.

Los fármacos dirigidos a HER2 incluyen anticuerpos monoclonales, inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) y conjugados anticuerpo-fármaco (ADC). Los anticuerpos monoclonales con moléculas grandes capaces de unirse a la parte extracelular de la molécula HER2, Los TKI son moléculas pequeñas que pueden bloquear la transducción de señales del segmento intracelular de la molécula HER2 para ejercer efectos antitumorales. Los ADC anticuerpos monoclonales dirigidos a HER2 combinados con fármacos citotóxicos.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

TRASTUZUMAB:

Pestalozzi no halló incremento considerable en niveles de trastuzumab en líquido cefalorraquídeo (LCR) en un paciente con carcinomatosis meníngea (18); Stemmler evaluó a 6 pacientes con afectación de la barrera hematoencefálica (BHE) y halló cambios en los niveles de trastuzumab: antes de la radioterapia el ratio de

trastuzumab en suero y LCR fue de ratio 420:1, tras completar la radioterapia el ratio fue 76:1; con carcinomatosis meníngea el ratio fue 49:1 (27). Además, Dijkers investigó el uso de trastuzumab radiomarcado con zirconium-89 (^{89}Zr) en pacientes con metástasis cerebrales, el inmuno PET SCAN mostró captación de ^{89}Zr - trastuzumab en metástasis cerebrales conocidas y reveló lesiones previamente no conocidas (28). Estos hallazgos explican la mayor sobrevida hallada en las pacientes con metástasis cerebral que usan trastuzumab.

Todos los estudios que evalúan el efecto de trastuzumab en la metástasis cerebral, son retrospectivos, excepto el estudio de Brufsky (7) aunque incluso en este se recolectaron los datos de forma retrospectiva; los estudios de Laakmann y Riecke hallaron 13.2 meses de sobrevida desde el diagnóstico de la metástasis (9,16); el estudio de Gori halló 23.46 meses (14), en registHER se halló mejora de la SG con uso de trastuzumab de 3.8 vs 17.5 meses (7), el estudio de Park halló mejora de la SG de 4.9 vs 14 meses (13); en el estudio de Riecke analizaron un subgrupo de largos respondedores con SG mayor a 15 meses, en el que la sobrevida global fue de 33.5 meses (16). Mounsey halló 18.24 meses y se mantuvo estable entre los años desde la introducción de trastuzumab, lapatinib y pertuzumab, sin embargo esta fue mayor en el grupo que recibió tratamiento dirigido (25.2 m vs 7.8 m) (15).

Hay mucha heterogeneidad en los estudios, los rangos de SG, SLP y TRO son amplios y varían más cuando hay presencia de factores asociados a mejores resultados. Los tiempos de sobrevida varían de los 8 a 33.5 meses en aquellos que reciben trastuzumab frente a 2 a 9 meses en aquellos sin trastuzumab posterior a la metástasis cerebral.

PERTUZUMAB:

En el análisis de metástasis cerebrales del estudio CLEOPATRA, no se halló diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global, pero si tendencia a mejor SG en el grupo de pertuzumab (34.4 vs 26.3 m, HR= 0.66, IC95%: 0.39 – 1.11) (22).

El estudio de Bergen, del registro de Viena, que incluyó 252 pacientes con cáncer de mama Her2 con metástasis cerebral, 26 pacientes fueron tratadas con trastuzumab más pertuzumab, en 22 casos luego de tratamiento local, logrando una media de sobrevida global de 44 meses vs 17 meses con otras terapias anti Her2 (trastuzumab solo, trastuzumab más lapatinib, lapatinib solo y TDM-1) frente a 3 meses (otras terapias sin anti Her2) ($p<0.001$), el efecto del tratamiento anti Her2 fue independiente del puntaje de la escala pronóstica graduada y del año de tratamiento; de la mediana de la SLP en este grupo fue de 8 meses; 14 pacientes contaban con las imágenes de RMN, los 14 presentaron respuestas objetivas de acuerdo a los criterios de RANO (29).

El estudio PATRICIA evaluó la efectividad del tratamiento con pertuzumab más altas dosis de trastuzumab semanal (6 mg/Kg) en 39 pacientes con cáncer de mama EC IV Her2 con metástasis cerebral progresiva luego de radioterapia (al menos con una metástasis medible de al menos 10 mm) y con enfermedad extracraneal estable, fueron reclutados entre los años 2015 a 2017 y el análisis final se realizó el 2021, hallando una tasa de respuestas objetivas de 11% (4 pacientes), con una duración media de la respuesta de 4.6 meses, tasa de beneficio clínico del 68% a los 4 meses y 51% a los 6 meses, mediana de SG de 27.2 meses, y de forma notable, 2 pacientes permanecieron con enfermedad estable hasta el cierre del estudio a los 4.1 y 4.8 años (30).

INHIBIDORES DE TIROSÍN KINASAS:

LAPATINIB

Es un inhibidor reversible oral dual del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y del HER2; a pesar de su bajo peso molecular, sólo atraviesa la BHE en condiciones de disrupción secundaria a la metástasis cerebral (31,32).

Hay pocos estudios que evalúan los efectos clínicos de Lapatinib sobre la metástasis cerebral, como monoterapia fue evaluado en 2 estudios fase II con respuestas modestas: El estudio de Lin (2008) introdujo la asociación entre la reducción volumétrica de las metástasis cerebrales y el tiempo a la progresión (33); otro estudio de Lin (2009), fue un ensayo fase II prospectivo de 242 pacientes con cáncer de mama metastásico Her2 con metástasis cerebral progresiva a trastuzumab y radioterapia, detectó 6% de respuestas objetivas (reducción volumétrica mayor al 50%) en SNC, pero 21% con reducción volumétrica mayor o igual al 20%, el tiempo a la progresión fue 2.4 meses, aquellos con respuesta objetiva lograron mayor tiempo a la progresión (3.38 meses), la mediana de SG fue 6.4 meses; en este mismo estudio, una cohorte de 50 pacientes que progresaron a lapatinib ingresaron a una fase extendida con capecitabina más lapatinib, hallando respuesta volumétrica $\geq 20\%$ en 40% de pacientes y $\geq 50\%$ en 20% de pacientes (34). Cuatro estudios evaluaron lapatinib en combinación con capecitabina: 1. Un estudio fase II evaluó lapatinib más capecitabina vs lapatinib más topotecán en pacientes que recibieron radioterapia, cerró tempranamente debido a la toxicidad de la combinación con topotecán, halló respuestas objetivas en 38% de pacientes en el grupo de capecitabina y 0% en el grupo de topotecán (35). 2. Un estudio retrospectivo de 30 pacientes, 26 habían recibido radioterapia previa, 22 fueron evaluables para

respuesta, se hallaron 7 respuestas parciales (31,8%) y 6 estabilizaciones de enfermedad (27,3%), la SLP SNC fue de 5,6 meses, la mediana de SG fue de 27.9 meses en comparación con 16.7 meses en pacientes tratados con terapias basadas sólo en trastuzumab más allá de la progresión cerebral ($p = 0,01$), llamativamente, los cuatro pacientes que no recibieron radioterapia previa mostraron respuesta (36), por lo que el cambio a capecitabina más lapatinib puede prevenir una mayor progresión del SNC y mejorar los resultados de los pacientes. 3. El estudio prospectivo de Sutherland evaluó a 34 pacientes que recibieron lapatinib más capecitabina y halló un tiempo a la progresión de 5.5 meses, 1 paciente con respuesta completa, 6 con respuestas parciales y 19 con enfermedad estable (37). 4. El estudio LANDSCAPE evaluó 44 pacientes con metástasis cerebral irresecable y sin radioterapia previa que recibieron lapatinib más capecitabina, se halló una respuesta volumétrica objetiva en el 65.9 % de la población y una mediana de tiempo hasta la progresión en el SNC de 5,5 meses (38). El estudio de Pierga analizó los niveles de células tumorales circulantes (CTC) y su asociación con la SG en los pacientes de LANDSCAPE, hallando SG a 1 año de 83.9% en paciente sin CTC en el día 21 versus 42.9% en pacientes con ≥ 1 CTC ($P= 0.02$)(39).

Por tanto, la SG va de 6.4 hasta los 27.9 meses, la tasa de beneficio clínico va del 20% en monoterapia hasta 65.9% en combinación con capecitabina.

NERATINIB

Es un inhibidor tirosín kinasa oral irreversible pan- HER que inhibe la transducción de la señal de erbB1, HER2, and erbB4.

Un estudio fase II halló una modesta actividad en 40 pacientes con metástasis cerebral progresiva, con una tasa objetiva de respuesta de 8% (40); un siguiente

estudio fase II evaluó la eficacia de neratinib asociado a capecitabina en pacientes con metástasis cerebral progresiva con y sin lapatinib previo, hallando tasa de respuesta objetiva de 49% en el grupo que no recibió lapatinib y 33% en el grupo que recibió lapatinib, con SLP de 5.5 meses vs 3.1 meses y SG de 13.3 meses vs 15.1 meses (41). El estudio fase III NALA evaluó la combinación de neratinib más capecitabina (307 pacientes) versus lapatinib más capecitabina (314 pacientes) en pacientes con cáncer de mama Her2 con metástasis cerebral estable y asintomática que recibieron 2 o más líneas de tratamiento, la SLP fue 2.2 meses mayor en el grupo de neratinib (3.3 vs 1 mes, HR 0.76; IC95%, 0.63 - 0.93; P= 0.0059, SLP 1 año: 29% en el grupo de neratinib vs 15% en el grupo de lapatinib); el HR para SG fue 0.88 (IC95% CI, 0.72 - 1.07; P= 0.2098); se requirió menos intervenciones (cirugía o radioterapia) por la metástasis cerebral en el grupo de neratinib vs lapatinib (22.8% v 29.2%; P= 0.043); hubo una tasa de respuesta objetiva (TRO) de 32.8 vs 26.7% ((P= 0.1201) (42).

TUCATINIB:

En un inhibidor tirosín kinasa altamente selectivo del dominio Her2 con mínima inhibición del EGFR, en un estudio fase 1b, tucatinib mostró una alentadora actividad antitumoral en pacientes con metástasis cerebral de cáncer de mama Her2 (43). El Ensayo fase III HER2CLIMB de Morthy evaluó a 480 pacientes pretratadas con trastuzumab, pertuzumab y TDM-1, de las cuales 291 presentaron metástasis cerebral estable o activa, en este grupo se halló ventaja en la combinación de tucatinib más trastuzumab y capecitabina vs placebo más trastuzumab y capectabina con SLP a 1 año de 24.9% vs 0%, mediana de SLP de 7.6 vs 5.4 meses y disminución del riesgo de progresión y muerte (HR 0.48; IC95% 0.34 - 0.69;

P<0.001) (44). Los análisis exploratorios de la eficacia intracraneal y sobrevida de las pacientes con metástasis cerebral en HER2CLIMB mostraron estabilidad en el tiempo del beneficio clínico del uso de tucatinib (45–47), en el análisis final de SG a los 29.6 meses de seguimiento, se halló una ventaja de 9.1 meses más en el grupo de tucatinib (21.6 vs 12.5 meses), mayor duración de la respuesta intracraneal (8.6 vs 3 meses) y disminución de 45% en el riesgo de desarrollar nuevas lesiones cerebrales como primer sitio de progresión o muerte (46).

PIROTINIB:

Es un TKI del receptor pan-HER dirigido a HER1, HER2 y HER4. El estudio PERMEATE de fase 2, de un solo brazo y dos cohortes, investigó pirotinib más capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo con metástasis cerebrales sin radioterapia previa (cohorte A, 59 pacientes) o con progresión después de la radioterapia (cohorte B, 19 pacientes), comenzó en enero de 2019, el primer análisis se publicó en enero de 2022, la TRO fue del 74,6% (44 de 59 pacientes) en la cohorte A y del 42,1 % (ocho de 19 pacientes) en la cohorte B, la mediana de SLP fue de 11,3 meses (IC del 95 %, 7,7-14,6) y 5,6 meses (IC del 95 %, 3,4-10,0), respectivamente (48). En el análisis publicado el 2024 informan SLP de 10,9 meses en la cohorte A y de 5,7 meses en la cohorte B. La mediana de SG fue de 35,9 meses (IC del 95 %, 24,4-no alcanzada) en la cohorte A y de 30,6 meses (IC del 95 %, 12,6-33,3) en la cohorte B; la mediana de SLP del SNC fue de 13,6 meses en la cohorte A y de 5,7 meses en la cohorte B. La mediana de SG fue de 34,1 meses (IC del 95 %, 21,7-no alcanzada) en 14 pacientes con progresión intracraneal solo en la cohorte A que reiniciaron pirotinib más capecitabina tras la radioterapia local (49).

CONJUGADOS FÁRMACO-ANTICUERPO:

T-DM1 (TRASTUZUMAB EMTANSINA)

Fue el primer conjugado anticuerpo fármaco aprobado, formado por el anticuerpo monoclonal trastuzumab asociado a través de un enlazador estable a la emtansina (DM1), un agente citotóxico inhibidor de microtúbulos, su unión a trastuzumab facilita la administración intracelular de DM1 a las células tumorales con sobreexpresión de HER2, lo que resulta en la inhibición de la función de los microtúbulos y la muerte celular (50). T-DM1 está aprobada como agente único para el cáncer de mama Her2 metastásico previamente tratado con trastuzumab y un taxano. En el ensayo fase III EMILIA, T-DM1 prolongó significativamente la SLP (HR 0,65; $P < 0,001$; 9,6 versus 6,4 meses] y SG (HR = 0,68; $P < 0,001$; 30,9 versus a 25,1 meses), con menor toxicidad de grado ≥ 3 , respecto a Lapatinib más capecitabina (51).

No hemos hallado algún ensayo específico que evalúe la eficacia de TDM-1 sobre las metástasis cerebrales, sólo resultados de análisis exploratorios, como el del ensayo de fase III EMILIA, el cual demuestra que T-DM1 aumentó significativamente la SG en pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas iniciales en comparación con la combinación de capecitabina y lapatinib, para ello evaluó 495 pacientes en el grupo de T-DM1 y 496 pacientes en el grupo de Lapatinib más Capecitabina (LX), 45 presentaron metástasis inicial estable o tratada en el grupo de TDM-1 y 50 en el grupo de LX, la progresión en el SNC fue de 9 de 450 (2%) en el grupo de TDM1 y 3 de 446 en el grupo de LX; en el grupo que presentó metástasis cerebral al inicio del tratamiento progresaron 10 de 45 (22.2%) en el grupo de TDM-1 y 8 de 50 (16%) en el grupo de LX; en el grupo con

metástasis cerebral inicial se halló mejoría estadísticamente significativa de la SG de 26.8 meses en el grupo de TDM-1 vs 12.9 meses en el grupo de LX (HR = 0.38; 95% CI 0.18–0.80; P = 0.008), la SLP fue similar para ambos grupos, 5.9 versus 5.7 meses; llamativamente la incidencia de metástasis cerebrales para la población general en ambos grupos fue baja, 2.7% (52). Un estudio retrospectivo del mundo real evaluó el historial de 87 mujeres con metástasis cerebral tratadas con TDM-1, hallando una TRO de 54.6%, incluido 2 remisiones completas, además de una mediana de SG Y SLP de 14 y 7 meses, respectivamente (53). El estudio más representativo es el análisis exploratorio *post hoc* del ensayo fase IIIb Kamilla, realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico pretratado, el cual confirmó la actividad de T-DM1 en 126 pacientes con metástasis cerebrales al inicio del estudio, presentando una TRO (respuestas completas más respuestas parciales) de 21.4% y tasa de beneficio clínico (respuestas completas más respuestas parciales más enfermedad estable) de 42.9%, incluso una tasa de respuesta de 49.3% de 67 pacientes que no recibieron radioterapia previa, también hallaron una SG y SLP de 18.9 y 5.5 meses, respectivamente (54). Dos pequeños estudios de Bartsch (55) y Jacot (56) también evidencian beneficio clínico del uso de T-DM1 en pacientes pretratados y con metástasis cerebral progresiva a tratamientos locales. Un estudio del mundo real evaluó 214 pacientes con cáncer de mama Her2 metastásico cerebral pretratado con al menos una línea anti Her2: 161 en el grupo de TDM-1 y 53 en el grupo de lapatinib más capecitabina, hallando una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global con disminución del 45% del riesgo de muerte con el uso de T-DM1 (HR, 0.55 IC95% 0.34–0.89; p=0.013, 17.7 vs 9.6 meses) (57).

El análisis primario del estudio HER2CLIMB-02 presentado en el Congreso de San Antonio en mayo del 2024, evaluó 463 pacientes con cáncer de mama pretratadas con trastuzumab y taxano en dos grupos: 228 pacientes recibieron tucatinib más T-DM1, 235 pacientes recibieron placebo más tucatinib, el 44.1% presentó metástasis cerebral basal activa o estable; la combinación prolongó significativamente la SLP (HR=0.639, IC95%, 0.459-0.891) (58).

T-Dxd (TRASTUZUMAB DERUXTECÁN)

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es el segundo conjugado fármaco-anticuerpo innovador, consiste en un anticuerpo anti-HER2, una base tetrapeptídica escindible como ligador reversible y un inhibidor de la topoisomerasa I citotóxica como carga útil, tiene mayor proporción fármaco-anticuerpo que T-DM1 (8:1 frente a 4:1), la carga útil liberada puede atravesar la membrana celular, lo cual permite la destrucción de células tumorales vecinas independientemente de la expresión de HER2 (efecto espectador) (59,60) .

El ensayo DESTINY-Breast03 ha permitido la aprobación de T-Dxd en segunda línea preferente para cáncer de mama metastásico Her2, demostrando la superioridad sobre T-DM1 en términos de SLP (29 frente a 7,2 meses) y SG (52,6 frente a 42,7 meses) en pacientes tratados previamente con un taxano y pertuzumab en todos los subgrupos, incluidos los pacientes con metástasis cerebral (61,62).

El estudio de Kabraji demostró la eficacia preclínica y clínica de trastuzumab deruxtecán en la metástasis cerebral de pacientes con cáncer de mama Her2 (63).

El ensayo fase II DEBBRAH incluyó a pacientes con metástasis cerebral, incluyendo carcinomatosis leptomeningea, las pacientes con metástasis cerebral estable que recibieron T-DXd tuvieron una tasa de SLP a las 16 semanas del 87,5%,

la TRO IC en metástasis cerebral asintomática no tratadas y en progresión fue del 50,0 % y del 44,4 %, respectivamente (64). El ensayo prospectivo fase II TUXEDO-1, evaluó a pacientes con metástasis cerebral activa con exposición previa a radioterapia y trastuzumab más pertuzumab, once de los quince pacientes incluidos presentaron TRO intracraneales (73,3 %) (65).

En el ensayo japonés ROSET-BM, retrospectivo, incluyó pacientes con cáncer de mama Her2 con metástasis cerebral sintomática y asintomática, además, incluyó pacientes con enfermedad leptomeníngea, para que fueran tratadas con T-DXd, la TRO intracraneal en los 51 pacientes con datos de imágenes de lesiones cerebrales fue del 62,7% (66), en el análisis de SG a los 12 meses fue del 87% (67).

El análisis exploratorio de DESTINY-Breast 01/-02/-03 realizado por André, de pacientes con cáncer de mama Her2 con metástasis cerebral, destacó la actividad y eficacia de T-DXd en pacientes con BM tanto estables (104 pacientes) como activas (44 pacientes), hallando TRO de 45.5 y 45.2%, SLP SNC de 12.3 y 18.5 meses y SG no lograda y 30.2 meses respectivamente, llamativamente esta eficacia se extendió a pacientes sin radioterapia previa (68).

El ensayo prospectivo más grande, que evaluó la eficacia de T-DXd sobre la metástasis cerebral es el ensayo 3b/4 DESTINY-Breast12, publicado en diciembre del 2024 (69), se incluyeron 263 pacientes con BM estables y activas, las tasas de SLP del SNC a los 12 meses fueron del 58,9 % y el 60,1 %, respectivamente. En cuanto a la actividad, la TRO global del SNC fue del 71,7 %, mientras que se alcanzaron valores del 79,2 % y el 62,3 % en pacientes con metástasis cerebral estable y activa, respectivamente, aún está pendiente el análisis de la sobrevida global.

CONCLUSIONES:

La sobrevida de las pacientes con metástasis cerebral ha ido en incremento en los últimos 15 años, el uso de la terapia multimodal está bien establecido, sin embargo, surge la preocupación del deterioro cognitivo secundario a radioterapia holocraneal en pacientes largos respondedores, y la no menos amenazante falla a los tratamientos locoregionales y sistémicos, por lo que la necesidad de múltiples terapias secuenciales con actividad en el sistema nervioso central, es una necesidad médica insatisfecha.

Respecto a la actividad de las moléculas para prevenir la metástasis cerebral: Neratinib asociado a paclitaxel demostró menor incidencia de metástasis cerebral frente a trastuzumab más paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico. No hay diferencias en la incidencia de metástasis cerebral con el uso de trastuzumab, pertuzumab y lapatinib.

Respecto a la actividad sobre la metástasis cerebral establecida: 1. Los estudios demuestran que no se debe suspender la terapia anti Her2, 2. La terapia combinada es mejor que la monoterapia: lapatinib más Capecitabina es superior a capecitabina sola, pero trastuzumab más capecitabina es mejor que lapatinib más capecitabina. Neratinib más Capecitabina es superior a lapatinib más Capecitabina. Tucatinib más trastuzumab más Capecitabina es superior a Trastuzumab más capecitabina y se puede considerar en paciente con enfermedad activa que no hayan recibido tratamiento locoregional. El más reciente conjugado anticuerpo-fármaco Trastuzumab deruxtecán muestra importante actividad tanto en metástasis cerebral activa como estable, además de mostrar superioridad sobre TDM-1.

No hay una terapia de secuenciación clara debido a la heterogeneidad en los estudios y la presencia de sesgos.

De acuerdo a lo analizado: T-DXd y tucatinib más trastuzumab y Capecitabina, parecen constituir la terapia sistémica más eficaz en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+, mientras que el pirotinib podría ser una opción en pacientes asiáticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778–89.
2. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140:806–14.
3. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2865–72.
4. Habbous S, Forster K, Darling G, Jerzak K, Holloway CMB, Sahgal A, et al. Incidence and real-world burden of brain metastases from solid tumors and hematologic malignancies in Ontario: A population-based study. *Neuro-Oncology Adv*. 2021;3(1):1–14.
5. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018; 96:17–24.

6. Kuksis M, Gao Y, Tran W, Hoey C, Kiss A, Komorowski AS, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2021;23(6):894–904.
7. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4834–43.
8. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2003;97(12):2972–7.
9. Laakmann E, Witzel I, Neunhöffer T, Weide R, Riecke K, Polasik A, et al. Characteristics of patients with brain metastases from human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: subanalysis of Brain Metastases in Breast Cancer Registry. *ESMO Open.* 2022;7(3):1–9.
10. Witzel I, Laakmann E, Weide R, Neunho T, Wu R, Mu V. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer.* 2018;102(1):1–9.
11. Network NCC. NCCN Guidelines Versión 4.2025: Breast Cancer [Internet]. 2025.
12. Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5278–86.
13. Park YH, Park MJ, Ji SH, Yi SY, Lim DH, Nam DH, et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable

prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2009;100(6):894–900.

14. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, Colozza M, Bisagni Giancarlo, Moretti G, et al. Central Nervous System Metastases in HER-2–Positive Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab: Incidence, Survival, and Risk Factors. *Oncologist*. 2007; 12:766–73.

15. Mounsey LA, Deal AM, Keith KC, Benbow JM, Shachar SS, Zagar T, et al. Changing Natural History of HER2 e Positive Breast Cancer Metastatic to the Brain in the Era of New Targeted Therapies. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):29–37.

16. Riecke K, Müller V, Neunhöffer T, Weide R, Polasik A, Schmidt M, et al. Long-term survival of breast cancer patients with brain metastases: subanalysis of the BMBC registry. *ESMO Open*. 2023;8(3):1–8.

17. Debusk K, Ike C, Lindegger N, Schwartz N, Surinach A, Liu Y, et al. Real-world outcomes among patients with HER2 + metastatic breast cancer with brain metastases. *J Med Case Rep*. 2022;28(6):657–66.

18. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *Journa Clin Oncol*. 2020;18(11):2350–1.

19. Olson EM, Abdel-Rasoul M, Maly J, Wu CS, Lin NU, Shapiro CL. Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Ann Oncol*. 2013; 24:1526–33.

20. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer

who have and have not received adjuvant trastuzumab: A retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol.* 2013;14(3):244–8.

21. Bai X, Lin X, Song J, Chang JH, Han LL, Fan C. Incidence of central nervous system metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab: A meta-analysis. *Clinics.* 2021;76(4):1–10.

22. Swain SM, Baselga J, Miles D, Im Y, Quah C, Lee LF, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: *Ann Oncol.* 2014;25(March):1116–21.

23. Geyer CE, Forster J, Sc M, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:2733–43.

24. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: Updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):533–43.

25. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, Chmielowska E, Allerton R, Chan S, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized , Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol Clin Oncol Clin Oncol.* 2015; 33:1–12.

26. Awada A, Colomer R, Inoue K, Bondarenko I, Badwe RA, Demetriou G, et al. Neratinib plus paclitaxel vs trastuzumab plus paclitaxel in previously untreated metastatic ERBB2-positive breast cancer the NEfERT-T randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1557–64.
27. Stemmler H, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood – brain barrier. *Anticancer Drugs.* 2007;18(1):23–8.
28. Dijkers EC, Munnink THO, Kosterink JG, Brouwers AH, Jager PL, Jong JR De. Biodistribution of ⁸⁹ Zr-trastuzumab and PET Imaging of HER2-Positive Lesions in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;87(5):586–92.
29. Bergen ES, Binter A, Starzer AM, Heller G, Kiesel B, Tendl-schulz K, et al. Favourable outcome of patients with breast cancer brain metastases treated with dual HER2 blockade of trastuzumab and pertuzumab. *Ther Adv Med Oncol.* 2021; 13:1–12.
30. Lin NU, Kumthekar P, Sahebjam S, Sussell J, Pegram M, Ibrahim N. Pertuzumab plus high-dose trastuzumab for HER2-positive breast cancer with brain metastases: PATRICIA final efficacy data. *npj Breast Cancer.* 2023;9(94):1–10.
31. Saleem A, Searle GE, Kenny LM, Huiban M, Kozlowski K, Waldman AD, et al. Lapatinib access into normal brain and brain metastases in patients with Her-2 overexpressing breast cancer. *EJNMMI Res.* 2015;5(30):1–10.
32. Morikawa A, Peereboom DM, Thorsheim HR, Samala R, Balyan R, Murphy CG, et al. Capecitabine and lapatinib uptake in surgically resected brain metastases

from metastatic breast cancer patients: a prospective study. *Neuro Oncol.* 2015;17(2):289–95.

33. Lin NU, Carey LA, Liu MC, Younger J, Come SE, Ewend M, et al. Phase II Trial of Lapatinib for Brain Metastases in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1993–9.

34. Lin NU, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Liu MC, Greil R, et al. Multicenter Phase II Study of Lapatinib in Patients with Brain Metastases from HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(4):1452–9.

35. Lin NU, Eierman W, Greil R, Campone M, Kaufman B, Steplewski K, et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol.* 2011;105(3):613–20.

36. Metro G, Foglietta J, Russillo M, Stocchi L, Vidiri A, Giannarelli D, et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol.* 2011;22(3):625–30.

37. Sutherland S, Sahley S, Miles D, Chan S, Wardley A, Davidson N, et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases – the UK experience. *Br J Cancer.* 2010; 102:995–1002.

38. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64–71.

39. Pierga J, Bidard F, Cropet C, Tresca P, Dalenc F, Romieu G, et al. Circulating tumor cells and brain metastasis outcome in patients with HER2-positive breast cancer: the LANDSCAPE trial. *Ann Oncol*. 2013;24(12):2999–3004.
40. Freedman RA, Gelman RS, Wefel JS, Melisko ME, Hess KR, Connolly RM, et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) 022 : A Phase II Trial of Neratinib for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol Clin Oncol*. 2016; 34:1–8.
41. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, Melisko ME, Parsons HA. TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol Clin Oncol*. 2019;37(13):1081–9.
42. Saura C, Oliveira M, Feng Y, Dai M, Chen S. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3138–49.
43. Murthy R, Borges VF, Conlin A, Chaves J, Chamberlain M, Gray T, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label , phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;2045(18):1–9.
44. Murthy A-RK, Shachar SS, Müller A-V, Braga A-S, Duhoux A-FP, Greil A-R, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597–609.

45. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E. Intracranial Efficacy and Survival with Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial abstract. *J Clin Oncol Clin Oncol*. 2020;38(23):2610–9.
46. Lin NU, Murthy RK, Abramson V, Anders C, Bachelot T, Bedard PL, et al. Tucatinib vs Placebo, Both in Combination with Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases Updated Exploratory Analysis of the HER2CLIMB Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(2):197–205.
47. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2022;33(3):321–9.
48. Yan M, Ouyang Q, Sun T, Niu L, Yang J, Li L, et al. Pyrotinib plus capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases (PERMEATE): a multicentre, single-arm, two-cohort, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Mar 1;23(3):353–61.
49. Yan M, Ouyang Q, Sun T, Niu L, Yang J, Li L, et al. Pyrotinib plus capecitabine for patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases (PERMEATE trial): overall survival results from a multicenter, single-arm, two-cohort, phase 2 trial. *la*. 2024; 76:1–11.
50. Phillips GDL, Li G, Dugger DL, Phillips GDL, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-Positive Breast Cancer with Trastuzumab-DM1, an Antibody – Cytotoxic Drug Conjugate. *Cancer Res*. 2008; 68:9280–90.

51. Verma S, Miles D, Gianni L, K, Welslau W, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–91.
52. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, et al. Trastuzumab emtansine (TDM-1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*. 2015; 26:113–9.
53. Fabi A, Alesini D, Valle E, Moscetti L, Caruso M, Carbognin L, et al. T-DM1 and brain metastases: clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer. *The Breast*. 2018; 41:137–43.
54. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial☆. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1350–8.
55. Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U, Rudas M, Bergen E, Dubsky P, et al. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015;32(7):307–18.
56. Jacot W, Pons E, Frenel J, Guiu S, Levy C, Etienne P, et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(2):307–18.
57. Sanglier T, Shim J, Lamarre N, Peña C, Antao V, Montemurro F. Trastuzumab emtansine vs lapatinib and capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer brain metastases: A real-world study. *The Breast*. 2023; 69:441–50.

58. Hurvitz S, Loi S, O'Shaughnessy J, Okines A, Tolaney S, Sohn J, et al. Abstract GS01-10: HER2CLIMB-02: Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial of Tucatinib and Trastuzumab Emtansine for Previously Treated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res.* 2024 May 2;84:GS01-10.
59. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097–108.
60. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: Mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res.* 2014;16(2).
61. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10371):105–17.
62. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, Curigliano G, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med.* 2024;30(8):2208–15.
63. Kabraji S, Ni J, Sammons S, Li T, Swearingen AED Van, Wang Y, et al. Preclinical and Clinical Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in Breast Cancer Brain Metastases. *Clin Cancer Res.* 2023;29(13):174–82.
64. Pérez-garcía JM, Batista MV, Cortez P, Ruiz-borrego M, Cejalvo JM, Haborodriguez J De, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous

system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. *Neuro Oncol.* 2023;25(1):157–66.

65. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roider-Schur S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med.* 2022;28(9):1840–7.

66. Niikura N, Yamanaka T, Nomura H, Shiraishi K, Kusama H, Yamamoto M, et al. Treatment with trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive breast cancer and brain metastases and/or leptomeningeal disease (ROSET-BM). *NPJ Breast Cancer.* 2023;9(1).

67. Nakayama T, Niikura N, Yamanaka T, Yamamoto M, Matsuura K. Trastuzumab deruxtecan for the treatment of patients with HER2 - positive breast cancer with brain and / or leptomeningeal metastases: an updated overall survival analysis using data from a multicenter retrospective study (ROSET - BM). *Breast Cancer.* 2024;31(6):1167–75.

68. André F, Cortés J, Curigliano G, Modi S, Li W, Park YH, et al. A Pooled Analysis of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer with Brain Metastases. *Ann Oncol.* 2024;35(12):1169–80.

69. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b / 4 trial. *Nat Med.* 2024;30(December):3717–25.

Trabajo 3: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

ASOCIACIÓN DEL TIEMPO DE ESPERA DE LA ÚLTIMA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE A LA CIRUGÍA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN UN HOSPITAL DE PERÚ

RESUMEN

Introducción: Los estudios que evalúan el retraso en el tiempo del diagnóstico por biopsia de cáncer de mama al tratamiento quirúrgico, y de la cirugía al inicio de la quimioterapia adyuvante, señalan resultados adversos en sobrevida. Existen pocos estudios que evalúen la asociación del tiempo de espera a la cirugía desde el término de la quimioterapia neoadyuvante con la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuestas patológicas completas, los cuales muestran resultados controversiales. Objetivo: Determinar si existe asociación entre el tiempo de espera de 60 días a más entre la última quimioterapia a la cirugía con una peor sobrevida global en pacientes con cáncer de mama Her2 sobreexpresado y triple negativo en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé (HNRPP) durante los años 2013 al 2019. Metodología: Estudio de cohortes, comparativo, retrospectivo, observacional y analítico. Se incluirán a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama Her2 y triple negativo, que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Hospital Nacional Ramiro Prialé de Huancayo y que fueron operadas entre los años 2013 al 2019. Se evaluará si existe asociación entre el tiempo de espera comprendido entre la última quimioterapia neoadyuvante y la cirugía: menor a 60 días y mayor o igual a 60 días con la sobrevida global como objetivo primario,

sobrevida libre de recurrencia, tasas de respuesta patológica completa ajustada por factores clínicos y patológicos relevantes como eventos a evaluar como objetivo secundario. Resultados esperados: Se espera hallar que, con tiempo de espera mayor o igual a 60 días del término de la quimioterapia a la cirugía, el tiempo de sobrevida global será menor, además habrá menor sobrevida libre de recurrencia y menores tasas de respuesta patológica completa.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres en el mundo y también en Latinoamérica, en el Perú tiene una incidencia anual de 35.9 casos por 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad anual de 9.1 casos por 100,000 habitantes (1), produciendo un gran impacto económico y resultados menos alentadores en relación a países desarrollados, producto del diagnóstico en etapas tardías originadas por distintas barreras (2,3).

El cáncer de mama es una enfermedad compleja y heterogénea, Perou la clasificó el año 2000 en cinco subtipos intrínsecos de acuerdo a perfil de expresión génica: Luminal A, Luminal B, HER2 sobreexpresado, Normal like y Basal like (4), en la actualidad se han añadido otros subtipos; sin embargo el uso de perfiles moleculares tiene un valor poco práctico, por lo que de rutina se usan marcadores inmunohistoquímicos (receptor de estrógeno, receptor de progesterona y cerb-B2) como subrogados, los cuales permiten obtener información pronóstica y de utilidad para la elección de tratamientos (5). Cerca del 50 - 70% de los casos muestran positividad de Receptor de Estrógenos (RE) y son sensibles a tratamientos antiestrogénicos; 12 - 20% muestran amplificación génica o sobreexpresión de la

proteína Her2, lo cual predice respuesta a tratamientos dirigidos contra Her2; 10 – 15% no expresa ninguno de los tres receptores (triple negativo) y se asocian a peor pronóstico (5). En mujeres latinas es mayor la proporción de mujeres con subtipos agresivos; la proporción de subtipo triple negativo (TN) varía entre 10 a 18%, mientras que con el subtipo HER2 varía entre 4 y 30% (6,7). Un estudio peruano realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas reporta 62.5% de pacientes con subtipo luminal, 16.2% con subtipo HER2 sobreexpresado y 21.3% subtipo triple negativo (8); otro estudio realizado en Arequipa reporta 16.4% de pacientes con sobreexpresión de HER2, 68.9% con subtipo luminal y 14.6% con subtipo TN (9).

La mortalidad por cáncer de mama ha descendido en las últimas décadas, y los avances en el tratamiento sistémico han contribuido de forma importante a este logro (10). Existen diferentes estrategias de tratamiento que incluyen la cirugía, quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia, las cuales se complementan entre ellas. La quimioterapia puede ser administrada en diferentes momentos: la quimioterapia adyuvante se define como aquella administrada posterior al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, ha demostrado beneficios en supervivencia en diferentes estudios (11). La quimioterapia neoadyuvante (QT NA) se define como aquella administrada antes del tratamiento quirúrgico, se ha evidenciado que es tan efectiva como la quimioterapia adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia a distancia y la mortalidad por cáncer de mama (12–15); ha sido usada desde 1970, inicialmente con la intención de reducir el tamaño tumoral y volver resecables tumores inoperables, posteriormente se ha usado en cáncer de mama temprano con la intención de poder lograr cirugías de conservación y evitar la

dissección radical de la axila convirtiendo un cN1 a ganglio centinela; además de otros beneficios como la potencial erradicación de la enfermedad micrometastásica, la evaluación de la sensibilidad in vivo a la quimioterapia que permite la evaluación temprana de la eficacia de nuevos agentes terapéuticos, además de proporcionar información pronóstica permitiendo la identificación de pacientes con un mayor riesgo de recaída para quienes pueden haber disponibles opciones adicionales de rescate en adyuvancia (16–18).

La quimioterapia neoadyuvante proporciona información pronóstica a través de la evaluación de la carga residual. El sistema de puntuación de la Carga Residual de Cáncer (CRC) es una medida patológica validada de la viabilidad tumoral residual y la respuesta a la quimioterapia con valor pronóstico conocido (19), este sistema clasifica la enfermedad residual en cuatro clases: CRC-0 si respuesta patológica completa, CRC-I si enfermedad residual mínima, CRC-2 si enfermedad residual moderada, y CRC-III si enfermedad residual extensa. El estudio de Symmans y col. halló asociación entre el índice de CRC con el riesgo de muerte y recaída (19). Diferentes estudios han discutido la confiabilidad de la Respuesta Patológica completa (RPc) definida como ausencia de enfermedad residual en mama y axila (20), como marcador pronóstico para la efectividad del tratamiento neoadyuvante y marcador subrogado de sobrevida global y sobrevida libre de eventos a los 5 años, dos grandes metaanálisis han demostrado que los pacientes que no logran una respuesta patológica completa (RPc) después de QTNA tienen una peor supervivencia a largo plazo, especialmente en el cáncer de mama triple negativo y la enfermedad HER2 positiva con receptores hormonales negativos (20,21), un metaanálisis a nivel de paciente reciente de 27,985 pacientes de 52 estudios

demuestra que la RPc luego de quimioterapia neoadyuvante está asociada significativamente con mejor SG y SLE, particularmente para los subtipos triple negativo y HER2+(22). la FDA considera la RPc como marcador subrogado de eficacia de tratamientos neoadyuvantes, principalmente en subtipos triple negativo y Her2+. La tasa de respuesta patológica puede depender de múltiples factores modificables o no que no están completamente descritos en la actualidad, los factores conocidos son el subtipo hormonal, el esquema de quimioterapia usado, la intensidad/ densidad de dosis (23) y hay datos discutibles sobre el impacto de la demora para el inicio de la QTNA y la cirugía. Así, en el subtipo HER2 las tasas varían entre diferentes estudios y van del 20 al 62% y es mayor si es HER 2 puro que si expresa receptores hormonales y si se usa bloqueo dual que incluya trastuzumab (24). En el subtipo triple negativo las tasas de respuesta patológica van del 31 al 65% (25). En el subtipo hormonosenible las tasas de respuesta patológica son menores al 15% y dentro de este grupo la tasa es aún menor si presentan grado histológico 1 - 2 vs grado histológico 3 (21). Por tanto, es importante evidenciar factores modificables, como el tiempo entre las diferentes etapas del tratamiento neoadyuvante, que influyan sobre resultados clínicos (SG, SLP y tasa de RPc).

Los beneficios potenciales de la quimioterapia neoadyuvante han permitido que cada vez sea más usada esta modalidad de tratamiento, con lo cual han emergido nuevos retos, como identificar factores modificables que interfieran en su efectividad, enfrentar tratamientos quirúrgicos luego de posibles toxicidades secundarias a tratamientos sistémicos, manejar complicaciones postoperatorias producto de intervalos cortos entre el término de la quimioterapia y la cirugía, y, determinar los tiempos óptimos entre las diferentes etapas de los tratamientos, ya

que si bien en la práctica clínica diaria se trata de evitar retrasos innecesarios, existe poca evidencia y esta es controversial en cuanto a los intervalos de tiempo óptimos. Algunos ensayos de neoadyuvancia recomendaron intervalos de 2 a 5 semanas entre la última quimioterapia y el tratamiento quirúrgico (26–28), en la práctica extrapolamos los datos de los tiempos en adyuvancia para cáncer de mama.

En el contexto adyuvante existen diferentes estudios que describen peores resultados cuando mayor retraso exista entre las diferentes intervenciones. Se ha demostrado que con mayores intervalos entre el diagnóstico realizado por biopsia y la cirugía por cáncer de mama, disminuye la sobrevida global (SG) y específica de enfermedad (SEE) (29,30). Además, también hay un impacto negativo en los resultados de sobrevida cuando mayor es el intervalo entre la cirugía y el inicio del tratamiento con quimioterapia adyuvante, principalmente en estadios IIIB, triple negativo y HER2 tratado con trastuzumab (31,32), se ha descrito que el retraso en el inicio de quimioterapia de 8 a 12 semanas está asociado a resultados inferiores (33,34), diversas publicaciones que incluyen metaanálisis refuerzan estos hallazgos (35–38), un estudio señala a los factores sociodemográficos como causa importante del retraso en el tratamiento (39). El beneficio de intervalos cortos entre la cirugía y la quimioterapia adyuvante podría tener un fundamento biológico basado en modelos preclínicos que señalan la activación de micrometástasis por la liberación de sustancias estimuladoras secundaria a la remoción del tumor y al trauma quirúrgico (40–42).

En el contexto neoadyuvante hay escasez de estudios que evalúen el impacto clínico de los tiempos entre la biopsia al inicio de quimioterapia neoadyuvante, y entre la última quimioterapia a la cirugía.

Respecto al intervalo entre el diagnóstico de cáncer de mama verificado por biopsia e inicio de QTNA, he encontrado 4 estudios retrospectivos sobre este tópico y ninguno prospectivo, probablemente por los aspectos éticos que supondría. Existen dos resúmenes de estudio publicados el año 2017 que por primera vez abordan este problema y dos estudios publicados el año 2020:

1. El Grupo de Estudio Alemán liderado por Loibl (43) evaluó 8072 pacientes de seis ensayos clínicos para establecer la relación entre la sobrevida (SG y SLR), respuesta patológica completa (RPc) y la longitud de tiempo entre biopsia e inicio de QTNA, la mediana de tiempo entre la biopsia e inicio de QTNA fue 23 días y con un punto de corte de 4 semanas, el tiempo de inicio de QTNA no impactó en la RPc, SG ni SLR en la población total o por subtipos de NM de mama.
2. El estudio retrospectivo de Sebai y col. (44) evaluó el impacto del intervalo de tiempo entre la biopsia y el inicio de QTNA en la sobrevida en 720 pacientes, clasificando 3 grupos de intervalos: menores de 30, entre 30 a 60 y mayores de 60 días; hallando que largos intervalos de tiempo no se asocian a peores resultados de sobrevida; sin embargo el pequeño número de eventos en cada cohorte no permite establecer conclusiones definitivas (39 vs 43 vs 18%).
3. El tercer estudio conducido por De Melo (45) evaluó el impacto del retraso en el inicio de QTNA sobre la sobrevida global en 5137 pacientes tratadas en el MD Anderson Center, categorizando a las pacientes en 3 subgrupos de acuerdo a los intervalos de tiempo: 0 a 30; 31 a 60 y mayor a 60 días; hallando una mediana de tiempo para el inicio de QTNA de 34 días, el

retraso mayor a 60 días incrementó el riesgo de muerte (HR: 1.28, IC 95%: 1.06 – 1.54) respecto al intervalo de 1 a 30 días, y en el análisis estratificado hubo una asociación estadísticamente significativa entre el retraso en el inicio de QT NA y mayor riesgo de muerte para pacientes con NM de mama EC I y II (31 a 60 días: HR=1.22, IC 95% 1.02 – 1.47. mayor a 60 días: HR=1.41, IC 95% 1.07 – 1.86) y entre pacientes con tumores HER2 positivos (mayor a 60 días: HR= 1.86, IC 95% 1.21 – 2.86) a pesar de la administración de trastuzumab; más aún, entre las pacientes con subtipo HER 2 positivo tratadas con trastuzumab, el impacto del retraso mayor a 60 días fue de gran magnitud (HR=2.23, IC 95% 1.20 – 4.12).

4. Finalmente el cuarto estudio conducido por Le (46) explora si el tiempo a la neoadyuvancia mejora la frecuencia de respuesta patológica completa al comparar aquellos que inician antes o después de los 28 días en 421 pacientes, hallando una tendencia a mayor frecuencia de RPc, aunque no estadísticamente significativa, en el grupo que inició QTNA antes de los 28 días (34.2 vs 30.5%, $p=0.43$), lo cual se mantuvo en la evaluación por subtipos de NM de mama.

Por tanto, respecto al intervalo de tiempo entre la biopsia y el inicio de la QTNA, sólo el estudio de De Melo y col. encuentra mayor riesgo de mortalidad con retraso mayor a 60 días, dicho riesgo es mayor aún para el subtipo HER 2. Los autores de dicho estudio proponen que largos intervalos se asocien con progresión de enfermedad micrometastásica y la posibilidad de incremento de clones resistentes (45).

He hallado además 8 estudios y un metaanálisis que evalúan el impacto del intervalo entre el fin de QTNA a la cirugía sobre resultados clínicos, cinco de los cuales han sido publicados en los cinco últimos años:

1. El primer estudio relacionado al tema fue conducido por Sanford y col. del grupo del MDACC el año 2015 (47), analiza datos de 1101 pacientes divididos en tres grupos: ≤ 4 ; 4 a 6 y $>6-24$ semanas; hallando una mediana de tiempo a la cirugía de 33 días, no encontraron diferencia en SG, SLR o SLRL entre los diferentes grupos; sin embargo, un análisis de sensibilidad sugirió peor SG en pacientes cuyo intervalo a la cirugía fue mayor a 8 semanas; los autores plantean que intervalos prolongados no impacten en la sobrevida debido a los efectos terapéuticos tempranos de la quimioterapia sobre la enfermedad micrometastásica, sin embargo un factor que haya podido influir en estos resultados puede ser el punto de corte de seis semanas para el intervalo mayor; un resultado que llama la atención en este estudio es la significativa baja tasa de RPc en pacientes que llegaron a cirugía posterior a las 6 semanas (0-4 semanas: 17%; 4-6 semanas: 20.4%; >6 semanas 12.8%; $p=0.03$), lo cual plantea la hipótesis de un rebote en el crecimiento de las células tumorales después de un periodo prolongado libre de QT (48); un estudio fase II en neoadyuvancia ha mostrado un incremento de rebote en los niveles de Ki67 luego de un periodo de 4 semanas libre de palbociclib, lo cual no presentaron pacientes que recibieron palbociclib inmediatamente antes de la cirugía, insinuando el potencial de esta teoría (49).

2. El segundo estudio conducido por Omarini y col. el 2016 (50) evaluó 319 pacientes en dos grupos: hasta 21 días y mayor a 21 días, halló una mediana de tiempo a la cirugía de 34 días, la SG y SLR fueron peores para el segundo grupo en términos de SG (HR 3.1, IC 95% 1.1 – 8.6, $p=0.03$) y SLR (HR 3.1, IC 95% 1.3–7.1, $p=0.008$), el cual fue confirmado en el análisis multivariado, concluyendo que el beneficio de la quimioterapia puede ser amplificado con intervalos cortos a la cirugía. Sin embargo, estos resultados podrían estar sesgados por el hecho de presentar un mayor porcentaje de subtipos HER2 y triple negativo además de la amplia diferencia en el tamaño de los dos grupos, 19% en grupo de hasta 21 días vs 81% en el grupo mayor a 21 días, el estudio no contó con los datos de densidad/intensidad de dosis; los autores proponen una base biológica que podría explicar los resultados adversos con tiempos prolongados de la QTNA a la cirugía, basados en el modelo de crecimiento de tumores según la cinética gompertziana: el recrecimiento es más rápido cuando el número de células cancerosas disminuye.
3. El tercer estudio publicado el año 2017 (43) evaluó 6420 pacientes de seis ensayos clínicos para establecer la relación entre la sobrevida (SG y SLR), respuesta patológica y la longitud de tiempo entre la última QTNA y tratamiento quirúrgico, un intervalo menor a 4 semanas se asoció con una tendencia a mejor SLR en todos los pacientes (HR: 1.11, IC95%: 0.99 – 1.24, $P: 0.08$) y en pacientes que no logran RPc (HR: 1.12, IC 95%: 0.99 – 1.26, $P: 0.08$).

4. El cuarto estudio dirigido por Sebai y col. publicado el año 2017 (44) evaluó el impacto sobre la sobrevida en grupos de intervalos <90 días, 90 a 180 días y >180 días; sin encontrar asociación entre los intervalos prolongados y la sobrevida.
5. El quinto estudio hallado fue conducido por Suleman y col. publicado el año 2020 (51), evaluó 611 pacientes estratificados en 3 cohortes de acuerdo a los intervalos de tiempo a la cirugía luego de QTNA: <4 semanas, 4-7 semanas y ≥ 8 semanas; la SG y SLR no fueron significativamente diferentes, sin embargo hubo una tendencia de peor SG y SLR cuando la cirugía se retrasó ≥ 8 semanas; además hallaron mejores tasas de RPc en el grupo que llegó a cirugía antes de las 8 semanas (< 4 semanas: 21%, 4-7 semanas: 26%, ≥ 8 semanas: 12.9%; $p=0.02$), especialmente para las pacientes con subtipo RE+/HER2+.
6. El sexto estudio publicado por Sutton y col. el año 2020 (52) evaluó la asociación entre el tiempo a la cirugía luego del término de la quimioterapia neoadyuvante y la sobrevida libre de recurrencia, sobrevida global y específica de enfermedad y la carga residual del cáncer (CRC) en 463 pacientes; con un mediana de 29 días, un tiempo mayor de 6 semanas fue independientemente asociado a peor sobrevida libre de recurrencia (HR 3.45, $p < .001$) y sobrevida específica de enfermedad (HR 2.82, $p < .05$), mientras que un tiempo mayor de 6 semanas se asoció de forma independiente con un tamaño positivo del efecto sobre la puntuación CRC de 0,59 ($p < 0,0001$).

7. El séptimo estudio publicado por Lai y col. el año 2020 (53) evaluó en 343 pacientes, si diferentes intervalos de tiempo impactan sobre la RPc, SLE, SG, complicaciones quirúrgicas y tasas de conversión de mastectomía radical a cirugía de conservación. Con una mediana de 5 semanas de tiempo a la cirugía, no hubo diferencias entre los diferentes intervalos (<4 semanas; 4-8 semanas o > 8 semanas) y los resultados clínicos.
8. El octavo estudio publicado por Ma y col. en mayo del 2021 (54), evaluó 422 pacientes estratificados en 3 grupos de acuerdo al intervalo a la cirugía: ≤ 21 días, entre 21 a 28 días y > 28 días; el análisis de sobrevida mostró diferencias significativas en SG y SLR entre los tres grupos, los cuales fueron peores en el tercer grupo; además hallaron una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias en el primer grupo, concluyendo que existe mayor beneficio en pacientes que llegan a la cirugía entre los 21 a los 28 días.
9. El metaanálisis publicado el año 2021 por Cullinane y col. muestra que el tiempo óptimo a la cirugía luego de completar la quimioterapia es 4 a 8 semanas, y está asociada con incremento en SG (OR 0.47, IC 95% 0.34 – 0.65) y SLR (OR 0.71, IC 95% 0.52 – 0.98), no hubo diferencias en la frecuencia de RPc entre los diferentes grupos (55).

Por tanto, sólo tres estudios demostraron asociación entre peores resultados clínicos y retraso en el tiempo entre la última QTNA y la cirugía, dichos estudios no coinciden en los tiempos asociados a peores resultados clínicos, señalando intervalos mayores a 21 días, 28 días y 42 días (50,52,54). Se debe señalar que,

debido a la naturaleza retrospectiva de los estudios descritos, los resultados pueden estar afectados por múltiples sesgos, la disparidad de resultados se debe además a la heterogeneidad de datos y a los diferentes intervalos que se usaron en cada estudio para la estratificación.

Otro aspecto importante es la falta de datos respecto a la intensidad de dosis usada, la cual puede impactar en los resultados del tratamiento, más aún en sistemas de salud en los que existen tiempos de espera importantes (56,57); en 1981 Bonadonna y Valagussa describieron un efecto dosis respuesta, con mejor SG y SLP con un nivel de dosis mayor al 85% vs menor al 65% (58); en 1986 Hryniuk describió que la intensidad de dosis se correlacionaba con la SLR (59), proponiendo la fórmula de intensidad de dosis. En 1998 Hryniuk publica un estudio que evalúa la intensidad de dosis sumatoria en esquemas de poliquimioterapia y que se expresa en porcentaje, el cual refleja la cantidad de medicamento en función del tiempo comparando la dosis real vs la dosis ideal (60).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial y en Latinoamérica. De acuerdo al análisis epidemiológico de la Red asistencial Junín - EsSalud de los años 2015 y 2016, el cáncer de mama es la segunda patología neoplásica más frecuente y la primera en prevalencia (Red Oncológica EsSalud Junín, Registro Hospitalario de Cáncer, Informe anual 2016). El hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, pertenece a EsSalud y es centro de referencia para pacientes de diferentes regiones del centro del país: Junín, Huancavelica, Huánuco y Cerro de Pasco. En este nosocomio se ofrece tratamiento neoadyuvante a pacientes con Cáncer de mama, que incluye quimioterapia con antraciclinos

seguido de taxanos, o carboplatino más docetaxel, trastuzumab en neoadyuvancia y adyuvancia en HER2, no se encuentra aprobado el uso de pertuzumab en neoadyuvancia. De rutina se realiza el estudio de inmunohistoquímica tanto en la biopsia como en el espécimen quirúrgico. Existen diversos factores que pueden ocasionar retraso en la asignación de citas por motivos administrativos además de diversos factores sociodemográficos. En la práctica clínica diaria existe la controversia entre iniciar tratamiento neoadyuvante esperando o no los resultados finales de inmunohistoquímica y más aún el resultado de las pruebas de FISH para HER2 en caso de resultado *CerbB2* dudoso (++) y los resultados de estudios imagenológicos que permiten obtener el estadiaje para definir e iniciar tratamientos blancos o incluso evitar el uso de quimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica hormonosensible; todo ello debido a la alta proporción de tumores en estadios III, además de la presión por iniciar tratamientos basado en los datos de la importancia del inicio temprano de intervenciones en el contexto adyuvante. También existe preocupación por el tiempo de espera a la cirugía luego de la última dosis de quimioterapia neoadyuvante, lo cual puede generar ansiedad y morbilidad psicológica tanto en médicos como en pacientes, con tiempos prolongados percibidos como brechas en los planes su tratamiento (61) o el temor a complicaciones post operatorias por intervalos percibidos como cortos.

Hay escasez de datos en la literatura que evalúen el impacto clínico de los tiempos en neoadyuvancia, los estudios relacionados no son muy recientes y el último fue publicado el 2021, con sólo 4 estudios que evalúan la relación entre el tiempo de la biopsia al inicio de la QT NA sobre resultados clínicos y 8 estudios que evalúan la relación del tiempo de la última QT NA a la cirugía sobre resultados clínicos y un

metaanálisis. Todos los estudios evalúan diferentes intervalos de tiempo, sus resultados son heterogéneos además de contradictorios y ninguno de ellos controla otras variables importantes que pueden afectar los resultados, como la intensidad de dosis.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

El uso de la quimioterapia neoadyuvante se ha incrementado en las dos últimas décadas y su valor está bien establecido, principalmente en pacientes con tumores que poseen características de alto riesgo; sin embargo, no se conocen con claridad los intervalos óptimos entre las diferentes intervenciones como el tiempo entre el diagnóstico verificado por biopsia y el inicio de la QTNA, y el tiempo entre el término de la QTNA y el tratamiento quirúrgico, ni su impacto en los resultados clínicos. Algunos ensayos de neoadyuvancia recomendaron intervalos de 2 a 5 semanas entre la última quimioterapia y el tratamiento quirúrgico (26–28). En la práctica extrapolamos los datos de los tiempos de la adyuvancia, pero este tópico ha sido poco estudiado, sin embargo, existe un mayor número de reportes en los últimos cinco años, cuyos resultados son heterogéneos.

Siendo el grado de respuesta patológica y el índice de carga residual del cáncer una información importante para el pronóstico, y la respuesta patológica completa un marcador subrogado que predice mejores resultados en SG y SLE en el subtipo Her2+ y triple negativo, además de ser un factor que influencia las decisiones para el uso de terapias adyuvantes; es importante entender cómo se relacionan los diferentes intervalos entre las diferentes etapas del tratamiento neoadyuvante sobre la respuesta patológica, al SG y la SLE.

Es importante generar más evidencia que evalúe la relación entre los diferentes intervalos en la neoadyuvancia y los resultados clínicos como la RPc, SG y SLR, dicha información es relevante para el manejo adecuado de pacientes respecto a la gestión de tiempos, priorización de pacientes en las listas de espera y establecimiento de guías de manejo y seguimiento que incorporen información pronóstica basada en evidencia.

Nuestro estudio generará evidencia que nos permita establecer la asociación entre diferentes intervalos de tiempo de espera a la cirugía desde el término de la quimioterapia neoadyuvante con resultados clínicos: sobrevida global, sobrevida libre de recurrencia y tasas de respuesta patológica completa.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar si el tiempo de espera mayor a igual a 60 días entre la última quimioterapia a la cirugía, se asocia a menor sobrevida global en pacientes con cáncer de mama Her2 y triple negativo del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé (HNRPP) durante los años 2013 al 2019.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar si el tiempo de espera mayor a igual a 60 días entre la última quimioterapia a la cirugía se asocia a menor sobrevida libre de recurrencia y menor tasa de respuesta patológica en pacientes con cáncer de mama Her2 y triple negativo del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé (HNRPP) durante los años 2013 al 2019.

- Describir el tipo de respuesta patológica según el RCB por subtipo de cáncer y su asociación con la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia.
- Describir y analizar las variables clínicas y patológicas que potencialmente podrían ser un factor de confusión que afecte los resultados clínicos: tiempo entre la biopsia e inicio de QTNA, intensidad de dosis de la QTNA, esquema de tratamiento.
- Describir factores que contribuyen al retraso en el inicio de tratamientos: Organizacionales, educacionales, sociodemográficos y de investigaciones clínicas.

PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS

PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

- ¿Existe una asociación entre el tiempo de espera de la última quimioterapia a la cirugía mayor o igual a 60 días con una menor sobrevida global en pacientes con cáncer de mama Her2 y triple negativo, en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé (HNRPP) durante los años 2013 al 2019?

HIPÓTESIS ALTERNA

- El tiempo de espera desde la última quimioterapia a la cirugía mayor o igual a 60 días, se asocia a menor sobrevida global que con tiempo de espera hasta los 60 días en pacientes con cáncer de mama Her2 y triple negativo, en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé (HNRPP) durante los años 2013 al 2019.

HIPÓTESIS NULA:

- El tiempo de espera desde la última quimioterapia a la cirugía mayor o igual a 60 días, no se asocia a menor sobrevida global que con tiempo de espera hasta los 60 días en pacientes con cáncer de mama Her2 y triple negativo, en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé (HNRPP) durante los años 2013 al 2019.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes comparativo, observacional, retrospectivo y analítico.

Es observacional porque evaluaremos las diferentes variables sin modificarlas, es retrospectivo ya que se tomarán datos existentes en las historias clínicas de las pacientes, analítico porque se compararán un grupo expuesto con un grupo no expuesto (cohortes), considerando como exposición el tiempo de espera mayor o igual a 60 días, y analizaremos si hay asociación con menor sobrevida global.

POBLACIÓN

La población del estudio estará conformada por pacientes mujeres pre y post menopáusicas con diagnóstico de tumor maligno de mama subtipo Her2 sobreexpresado o triple negativo; dichas mujeres son procedentes de las regiones de Junín, Huancavelica, Pasco y Huánuco, las tres primeras están conformadas por ciudades que se encuentran entre los 3259 y 4330 msnm, Huánuco se encuentra a una altura de 1880 msnm, el Hospital Nacional Ramiro Prialé se encuentra en la

ciudad de Huancayo a una altura de 3259 msnm, en un hospital de nivel de complejidad III que atiende pacientes asegurados a EsSalud, las pacientes deberán contar con resultados anatomopatológicos validados en el HNRPP y que hayan recibido tratamiento con quimioterapia neoadyuvante estándar, luego del cual hayan sido operadas en la institución. Cumplirán los siguientes criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
 - ❖ Pacientes con tumor maligno de mama EC II y III con resultados de biopsia validados por la institución, con subtipo Her2 sobreexpresado con o sin expresión de receptores hormonales o triple negativo determinado por inmunohistoquímica y FISH en caso de CerbB2 dudoso.
 - ❖ Pacientes que fueron diagnosticadas entre los años 2013 a 2019.
 - ❖ Pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, que incluya trastuzumab en el caso del subtipo Her2, en la institución, y fueron operadas y cuentan con resultado anatomopatológico de la pieza operatoria.
- Criterios de exclusión:
 - ❖ Pacientes que tengan subtipo hormonossensible sin sobreexpresión de Her2.
 - ❖ Pacientes con enfermedad en estadio I y IV.
 - ❖ Pacientes que no hayan recibido trastuzumab en el caso del subtipo Her2.

- ❖ Pacientes con diagnóstico de comorbilidades que limiten el tratamiento oncológico.
- ❖ Pacientes con valores de intervalos atípicos o escenarios clínicos no consistentes con la práctica clínica diaria.
- ❖ Pacientes que hayan presentado progresión de enfermedad a distancia durante el tratamiento neoadyuvante.
- ❖ Pacientes que hayan tenido tratamiento quirúrgico sin intento curativo.
- ❖ Pacientes que hayan recibido radioterapia o terapia endocrina neoadyuvante.

MUESTRA:

Se considera el mayor tamaño de la muestra calculada para evaluar el efecto del intervalo de tiempo desde la última quimioterapia neoadyuvante a la cirugía sobre la sobrevida global, sobrevida libre de recurrencia y tasas de respuesta patológica completa; tomamos en consideración los resultados de Suleman (51) en el que 21% de pacientes con tiempos hasta la cirugía después de QTNA por debajo de 4 semanas (28 días) tuvo RPc, estableciendo un nivel de significancia del 5% y una potencia del 90% para la diferencia de dos proporciones. Así, el tamaño de muestra considerado para el estudio debe ser de 228 pacientes.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES DE ESTUDIO:

	Características Clínicas
--	---------------------------------

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Fuente de información
Edad	Edad reportada en la historia clínica en la que inicia tratamiento neoadyuvante.	Años cumplidos	Cuantitativa Discreta Independiente	De razón: El valor numérico que se indique en los registros	Historia clínica
Ubicación	Localización del tumor	Ubicación: 1. Derecha 2. Izquierda	Cualitativa Nominal Dicotómica Independiente	Nominal: 1. Derecha 2. Izquierda	Historia clínica
Subtipo	Clasificación del tumor de mama de acuerdo a la IHQ	Subtipo de acuerdo a marcadores de IHQ: 1. Hormonosensible 2. Her2 sobreexpresado 3. Triple negativo 4. HER2 + HS	Cualitativa Nominal Independiente	Nominal: 1. Hormonosensible 2. Her2 sobreexpresado 3. Triple negativo 4. HER2 + HS	Historia clínica/ Sistema ANAT-PAT
Estadio Clínico	Clasificación del estadio tumoral que incluye la valoración del tumor primario, los ganglios afectados y la diseminación a distancia del cáncer, de acuerdo a la Octava edición del AJCC.	Estadio IA Estadio IB Estadio IIA Estadio IIB Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio IIIC Estadio IV	Cualitativa Ordinal Independiente	Ordinal: I II III IV	Historia clínica
Tamaño tumoral	Longitud máxima del tumor	Tamaño tumoral en milímetros	Cuantitativa Continua Independiente	De razón: El valor numérico que indique el registro.	Historia clínica
Estado ganglionar inicial	Presencia o no de adenopatías axilares en la evaluación clínica inicial por examen físico y/o estudios de imagen.	Positivo Negativo	Cualitativa Nominal Dicotómica Independiente	Nominal 1. Positivo 2. Negativo	Historia clínica
Estado de menopausia	Estado de amenorrea mayor a 12 meses o valores de perfil hormonal compatible con amenorrea fisiológica.	Si No	Cualitativa Nominal Dicotómica Independiente	Nominal: 1. Premenopausia 2. Post menopausia	Historia clínica

IMC	Índice usado para clasificar la obesidad y el sobrepeso: peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²)	Normal: 18.5 – 24.9 Sobrepeso: 25 – 29.9 Obesidad: ≥30	Cuantitativa Nominal Independiente	Nominal: 1. Normal: 18.5 – 24.9 2. Sobrepeso: 25 – 29.9 3. Obesidad: ≥30	Historia clínica
Comorbilidades	Presencia de enfermedades diferentes a la neoplasia de mama en el paciente	Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Enfermedad cardíaca, pulmonar, renal, hepática, neurológica: 0; 1; 2-3	Cuantitativa Ordinal Independiente	Ordinal: 0 1 2 3	Historia clínica
Sobrevida Global	Tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha documentada de la muerte.	Número de meses transcurridos.	Cuantitativa Continua Dependiente	De razón: Lo que se halle en el registro.	Historia clínica
Sobrevida libre de recurrencia	Tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha documentada del primer evento de recurrencia local o a distancia.	Número de meses transcurridos.	Cuantitativa Continua Dependiente	De razón: Lo que se halle en el registro	Historia clínica
Características del Tratamiento					
Quimioterapia neoadyuvante	Tratamiento con quimioterapia administrada luego del diagnóstico por biopsia y previo a la cirugía	Esquema: 1. AC seguido de taxano 2. Carboplatino + taxano 3. Basado en trastuzumab: -TCH -AC seguido de taxano + Trastuzumab 4. Otros	Cualitativa Nominal Independiente	Nominal: 1. AC seguido de taxano 2. Carboplatino + taxano 3. Basado en trastuzumab: -TCH -AC seguido de taxano + Trastuzumab Otros	Historia clínica
Tipo de cirugía	Tipo de abordaje quirúrgico para extirpar el tumor	Tipo de cirugía en la mama 1. MRM 2. Tumorectomía	Cualitativa Nominal Dependiente	Nominal: 1. MRM 2. Tumorectomía	Historia clínica

		Tipo de cirugía en la axila 1. Disección radical de axila 2. Ganglio centinela	Cualitativa Nominal Dependiente	Nominal: 1. DRA 2. GC	Historia clínica
Duración ideal del tratamiento	Duración planeada del tratamiento neoadyuvante (en semanas).	Número de semanas	Cuantitativa Continua Independiente	De razón: Lo que se halle en el registro	Historia clínica
Duración real del tratamiento	Intervalo de tiempo entre la fecha de la primera y última aplicación de quimioterapia antes de la cirugía (en semanas).	Número de semanas	Cuantitativa Continua Independiente	De razón: Lo que se halle en el registro	Historia clínica
Dosis ideal del tratamiento neoadyuvante	Sumatoria de la dosis por metro cuadrado de cada medicamento del esquema de quimioterapia multiplicado por el número de ciclos planeados.	Dosis en miligramos	Cuantitativa Continua Independiente	De razón: Lo que se halle en el registro	Historia clínica
Dosis real del tratamiento	Sumatoria de la dosis por metro cuadrado de cada uno de los medicamentos de quimioterapia administrados en cada uno de los ciclos de manejo antes de la cirugía.	Dosis en miligramos	Cuantitativa Continua Independiente	De razón: Lo que se halle en el registro	Historia clínica
Intensidad relativa de dosis quimioterapia	$\{[(\text{dosis real}) \times (\text{tiempo ideal})] \div [(\text{dosis ideal}) \times (\text{tiempo real})]\} \times 100$	Porcentaje 1. $\leq 80\%$ 2. $> 80\%$	Cuantitativa Dicotómica Independiente	Nominal 1. $\leq 80\%$ 2. $> 80\%$	Historia clínica

Intensidad relativa de dosis de Trastuzumab	$\frac{\{[(\text{dosis real}) \times \text{Trastuzumab} \times (\text{tiempo ideal})] \div [(\text{dosis ideal}) \times \text{Trastuzumab} \times (\text{tiempo real})]\}}{100}$	Porcentaje	Cuantitativa Continua Independiente	De razón: Lo que se halle en el registro.	Historia clínica
Tiempo de espera a biopsia de QTNA	Tiempo transcurrido desde la fecha en que se realizó la biopsia hasta el inicio de la quimioterapia neoadyuvante.	Número de días transcurridos.	Cuantitativa Continua Independiente	De razón: Lo que se halle en el registro.	Historia clínica
Tiempo de espera a la QTNA de cirugía	Tiempo transcurrido desde la fecha de término de la quimioterapia neoadyuvante a la fecha de cirugía.	Número de días transcurridos.	Cuantitativa Continua Independiente	De razón: 1. < 60 días 2. ≥ 60 días	Historia clínica
Adyuvancia	Administración de tratamiento con quimioterapia administrada luego de la cirugía	1. Adyuvancia con Trastuzumab por 1 año 2. Adyuvancia con Capecitabina por 6 meses 3. Adyuvancia con otra quimioterapia	Cualitativa Nominal Independiente	Nominal: 1. Trastuzumab 2. Capecitabina 3. Otra QT	Historia clínica
Características Patológicas					
Tipo histológico	Caracterización morfológica microscópica del tumor	1.Ductal NOS 2.Lobulillar 3.Otros	Cualitativa Nominal Independiente	Nominal 1. Ductal 2. Lobulillar 3. Otros	Historia clínica/ Sistema ANAT-PAT
Grado histológico	Clasificación de las células cancerosas en cuanto a su diferenciación de las células normales	1.Bien diferenciado 2.Medianamente diferenciado 3.Pobrememente diferenciado	Cualitativa Nominal Independiente	Nominal: 1. GH 1 2. GH 2 3. GH 3	Historia clínica/ Sistema ANAT-PAT

Invasión linfocascular	Irrupción de células del cáncer en los vasos sanguíneos y/o los vasos linfáticos	1.Presente 2.Ausente	Cualitativa Nominal dicotómica Independiente	Nominal 1. Presente 2. Ausente	Historia clínica/ Sistema ANAT-PAT
Respuesta Patológica	Valoración, según la puntuación de Carga Residual del Cáncer, del resultado de la administración del régimen de tratamiento neoadyuvante	0: Respuesta patológica completa. I: Enfermedad residual mínima II: Enfermedad residual moderada III: Enfermedad residual extensa	Cualitativa Ordinal Dependiente	Ordinal: 0 I II III	Historia clínica/ Sistema ANAT-PAT
Respuesta Patológica	Valoración, según criterios establecidos, del resultado de la administración del régimen de tratamiento neoadyuvante	RPc No RPc	Cualitativa Nominal dicotómica Dependiente	Nominal: RPc No RPc	Historia clínica/ Sistema ANAT-PAT
Estadio Patológico	Clasificación del estadio tumoral que incluye la valoración del tumor primario, los ganglios afectados y la diseminación a distancia del cáncer, de acuerdo a la Octava edición del AJCC.	Estadio IA Estadio IB Estadio IIA Estadio IIB Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio IIIC	Cualitativa Ordinal Dependiente	Ordinal: IA IB IIA IIB IIIA IIIB IIIC	Historia clínica/ Sistema ANAT-PAT
Otras características					
Motivos de retraso para el tratamiento	Motivo por los cuales el paciente inició tratamiento más allá del intervalo ideal.	1. Organizacional: Acceso a citas. 2. Educativos: percepción de necesidad de atención pronta 3. Sociodemográficos: Distancia al hospital, medios económicos. 4. Investigaciones clínicas: Demora para realización de estudios.	Cualitativa Nominal Independiente	Nominal: 1. Organizacio nales 2. Educacional es 3. Sociodemog ráficos 4. Investigacio nes clínicas	Historia clínica

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS:

Se obtendrán nombre y número de historia clínica de las pacientes que serán captadas de los siguientes medios:

- Sistema informático de anatomía patológica del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, codificados de acuerdo al CIE-10.
- Registro de cáncer del HNRPP.
- Oficina de estadística e informática del HNRPP.

De ellos se incluirán solo aquellos que recibieron tratamiento neoadyuvante entre los años 2013 a 2019 y que cumplan con los criterios de inclusión; se obtendrán las historias clínicas físicas, las cuales serán revisadas por el investigador, los datos a evaluar serán recolectados por una persona (el investigador) a través de una ficha de recolección de datos diseñada por el investigador y validada por la asesora del proyecto (ver Anexo).

ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO:

Se tomarán en cuenta las siguientes consideraciones éticas:

- Solicitud de permiso a la Oficina de Investigación y Docencia del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé.
- Solicitud de aprobación del protocolo por el CIE-UPCH.
- Confidencialidad de los datos que se obtengan.

Las fichas con la información recolectada serán archivadas en ambientes de trabajo de la autora del presente proyecto. Serán manejadas exclusivamente por ella. Sólo la autora del proyecto tendrá acceso a la información de los pacientes que sean incluidos para el presente estudio y será la única que conocerá y podrá identificar, para cada paciente en particular, el correspondiente registro de las variables, tanto en las fichas como en la base de datos. Las pacientes serán identificadas por códigos en la base de datos, se eliminará cualquier dato que pudiera identificarla, como nombres, DNI o número de historia clínica.

El presente proyecto no requiere de consentimiento informado para la toma de datos de las pacientes.

El proyecto no cuenta con auspiciador alguno ya sea de forma directa o indirecta, además por el tipo de estudio ésta no lo requiere.

PLAN DE ANÁLISIS:

La población del estudio estará conformada por pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de Her2 o triple negativo que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia asociada o no a trastuzumab entre los años 2013 a 2019, se realizará una ficha de recolección de datos diseñada por el investigador que contendrán las variables del estudio.

Se evaluarán las características clínicas, patológicas y del tratamiento de las pacientes. Las características clínicas de las pacientes incluirán: Edad al diagnóstico, índice de masa corporal, tipo y número de comorbilidades (hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad cardíaca, diabetes mellitus,

enfermedad pulmonar, cardíaca, hepática y neurológica). Las características patológicas incluirán: Tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, tamaño tumoral, subtipo tumoral categorizado como HER2 sobreexpresado, hormonosensible con sobreexpresión de Her2 y triple negativo. El estadio del cáncer será determinado por la evaluación clínica complementada por estudios de imagen. El estadiaje será actualizado de acuerdo a la Octava edición del AJCC (American Joint Cancer Commission). La quimioterapia será categorizada como antraciclínicos seguidos de taxanos, carboplatino + taxanos, y basado en Trastuzumab en caso de Her2 sobreexpresados. La cirugía será clasificada como Mastectomía o Cirugía de Conservación de mama.

Se realizará un análisis descriptivo a través de frecuencias y porcentajes para el caso de las variables cualitativas (ubicación, subtipo, estadio clínico, estado ganglionar inicial, estado de menopausia, comorbilidades, quimioterapia neoadyuvante, tipo de cirugía, adyuvancia, tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular, respuesta patológica, estadio patológico) y a través de medidas de resumen (promedio, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo) para el caso de las variables cuantitativas (edad, tamaño tumoral, IMC, duración ideal del tratamiento, duración real del tratamiento, dosis ideal del tratamiento neoadyuvante, dosis real del tratamiento, intensidad relativa de dosis quimioterapia, intensidad relativa de dosis de Trastuzumab, tiempo de espera de la biopsia a la QTNA, tiempo de espera de la QTNA a la cirugía, sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia).

Los pacientes se dividirán en 2 cohortes de acuerdo a intervalos de tiempo, aquellos que se operaron: 1. Antes de los 60 días de la última QTNA. 2. Desde los 60 días

de la última QTNA. Se consideró dichos rangos en función a los días que marcaron puntos de corte en estudios que hallaron asociación con resultados clínicos (47,50,51,54,62).

El valor p para SG, SLR, RPc entre los dos intervalos de tiempo se probará con el test Chi-cuadrado, para la RPc se configurarán tablas de contingencia de 2 filas y 2 columnas (siendo las 2 filas el número de categorías de la variable tiempo categorizada y las 2 columnas corresponden a la respuesta patológica, RPc/No RPc); se considerará posible la evaluación de la asociación si se cumple el supuesto correspondiente a la prueba de asociación Chi-cuadrado de tener valores esperados mayores a 5 en al menos 80% de las celdas de la tabla de contingencia configurada. De manera similar se procederá con las variables cualitativas consideradas en el estudio; de no cumplirse el supuesto mencionado se agruparán, de ser posible, categorías de la variable cualitativa en evaluación.

Diferencias entre las respuestas patológicas (RPc/No RPc) respecto a las variables cuantitativas se evaluará con la prueba de t o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, previa evaluación de normalidad de las variables cuantitativas la cual se realizará usando histogramas con curvas de normalidad superpuestas, gráficos de probabilidad normal y las pruebas de Shapiro-Wilk (para el caso en el que el número de observaciones sea como máximo 50) y de Kolmogórov-Smirnov (si el número de observaciones es mayor de 50).

La asociación entre la variables tiempo de espera de la última QTNA a la cirugía sobre el resultado de la variable dependiente respuesta patológica (RPc/No RPc) se analizará con la técnica de regresión logística, estimándose los efectos a través de

OR (Odds Ratio) ajustados (es decir, incluyéndose en la regresión las variables cualitativas y cuantitativas que mostraron asociaciones o diferencias significativas con la respuesta tumoral patológica) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

Se usarán curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para el análisis de la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia.

Un valor $p < 0.05$ se considerará para una diferencia, asociación y efecto significativo, se usará el programa estadístico R (RStudio team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com>).

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

El estudio se realizará en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé.

El estudio no cuenta con auspiciadores y los costos son asumidos por la investigadora principal.

- Personal con participación directa en la investigación

Nombre del investigador	Actividad de participación	Costo S/.	Financiadora
Karin Veliz Inga	Investigador principal	0	Propia
Tatiana Vidaurre Rojas	Asesor	0	Ad honorem
Total		0	

Servicios e insumos para la investigación

Insumos	Tipo de servicio	Costo S/.	Financiadora
---------	------------------	-----------	--------------

Librería	Fotocopias e impresiones	S/. 100	Propia
Asesor de estadística	Asesoría	S/. 800	Propia
Útiles de escritorio	Recopilación de datos en fichas	S/. 100	Propia
Total		S/. 1000	

- Resumen económico

Ítem	Monto total (S/.)	Financiadora
Pago a personas	0	Propia
Servicios e insumos	S/. 1000	Propia
Total	S/. 1000	Propia

CRONOGRAMA

Mes Descripción	Abril - mayo 2025	Junio – julio 2025	Agosto 2025	Setiembre 2025
Elaboración y presentación del proyecto	X			
Recolección de la información		X		
Análisis e interpretación de datos			X	
Redacción y presentación del estudio				X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021;149(4):778–89.
2. Ramos W, Guerrero N, Medina J GP. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018. Perú; 2020.

3. Cazap E. Breast Cancer in Latin America: A Map of the Disease in the Region. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2018;(38):451–6.
4. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw MW, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
5. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140:806–14.
6. Fejerman L, Serrano-gómez SJ, Tamayo LI. Advancing the Science of Cancer in Latinos. In: *Advancing the Science of Cancer in Latinos*. 2020. p. 45–55.
7. Marker KM, Zavala VA, Vidaurre T, Lott PC, Vásquez JN, Casavilca-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*. 2020;80(9):1893–901.
8. Vallejos C, Gómez H, Cruz W, Pinto J, Dyer R, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: Subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(4):294–300.
9. Medina, G. Clinical and prognostic characteristics of the molecular subtypes of breast cancer determined by immunohistochemistry. Arequipa, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(3):472–7.

10. Fangjian Guo, Yong-fang Kuo, Ya Chen Tina Shih, Sharon H. Giordano and ABB. Trends in breast cancer mortality by stage at diagnosis among US young women. *HHS Public Access*. 2019;124(17):3500–9.
11. Breast E, Trialists C, Group C. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. 2005;365.
12. Breast E, Trialists C, Group C. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. 2018; 19:27–39.
13. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188–94.
14. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Margolese RG, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778–85.
15. Mittendorf E, Buchholz T, Tucker S et al. Impact of Chemotherapy Sequencing on Local-Regional Failure Risk in Breast Cancer Patients Undergoing Breast Conserving Therapy. *Ann Surg*. 2018;257(2):173–9.

16. Brandão M, Reyal F, Hamy AS, Piccart-Gebhart M. Neoadjuvant treatment for intermediate/high-risk HER2-positive and triple-negative breast cancers: No longer an option' but an ethical obligation. *ESMO Open*. 2019;4(3):2–4.
17. Von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617–28.
18. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147–59.
19. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28).
20. Minckwitz G Von, Untch M, Blohmer J, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. 2017;30(15).
21. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.

22. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. 2020;26(12):2838–48.
23. Berruti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia V, Simoncini E, Pedersini R, et al. Pathologic Complete Response As a Potential Surrogate for the Clinical Outcome in Patients With Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy: A Meta-Regression of 29 Randomized Prospective Studies. *J Clin Oncol*. 2014;32(34).
24. Wang C, Chen J, Xu X, Hu X, Kong D, Liang G, et al. Dual HER2 Blockade in Neoadjuvant Treatment of HER2+ Breast Cancer: A Meta-Analysis and Review. *Technol Cancer Res Treat*. 2020; 19:1–10.
25. Georgy JT, Singh A, John AO, Joel A, Andrews AG, Thumaty DB, et al. Pathological response and clinical outcomes in operable triple-negative breast cancer with cisplatin added to standard neoadjuvant chemotherapy. *Klin Onkol*. 2021;34(1):49–55.
26. Smith BIC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Significantly Enhanced Response with Docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1456–66.
27. Loibl S, Minckwitz G Von, Blohmer J, Costa SD, Gerber B, Eidtmann H, et al. Surgical Procedures After Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Results of the GEPARDUO Trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(11):1434–42.

28. Minckwitz G Von, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Capecitabine in Addition to Anthracycline- and Taxane- Based Neoadjuvant Treatment in Patients with Primary Breast Cancer: Phase III GeparQuattro Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2015–23.
29. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Beck JR, Ross E, Wong Y, et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. *JAMA Oncol.* 2016;2(3):330–9.
30. Eriksson L, Bergh J, Humphreys K, Wärnberg F, Törnberg S, Czene K. Time from breast cancer diagnosis to therapeutic surgery and breast cancer prognosis: A population-based cohort study. *Int J Cancer.* 2018;143(5):1093–104.
31. De Melo Gagliato D, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):735–44.
32. Eastman A, Tammaro Y, Moldrem A, Andrews V, Huth J, Euhus D, et al. Outcomes of delays in time to treatment in triple negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):1880–5.
33. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4888–94.
34. Shin DW, Cho J, Kim SY, Guallar E, Hwang SS, Cho B, et al. Delay to curative surgery greater than 12 weeks is associated with increased mortality in

patients with colorectal and breast cancer but not lung or thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(8):2468–76.

35. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):584–90.

36. Abdel-Rahman O. Impact of timeliness of adjuvant chemotherapy and radiotherapy on the outcomes of breast cancer; a pooled analysis of three clinical trials. *Breast*. 2018; 38:175–80.

37. McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, Seiber EE, Balkrishnan R, Paskett ED. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4493–500.

38. Zhan QH, Fu JQ, Fu FM, Zhang J, Wang C. Survival and time to initiation of adjuvant chemotherapy among breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(2):2739–51.

39. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY GS. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients with Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(3):322–9.

40. Fisher B, Gunduz N, Coyle J, Rudock C, Saffer E. Presence of a Growth-stimulating Removal in Mice1 Factor in Serum following Primary Tumor. *Cancer Res.* 1989; 49:1996–2001.
41. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of Surgical Removal on the Growth and Kinetics of Residual. *Cancer Res.* 1979; 39:3861–5.
42. Segatto I, Berton S, Sonogo M, Massarut S, Piccoli E, Colombatti A, et al. Surgery-induced wound response promotes stem-like and tumor-initiating features of breast cancer cells, via STAT3 signaling. *Oncotarget.* 2014;5(15):6267–79.
43. Loibl S, Werutsky G, Nekljudova V, Seiler S, Blohmer JU, Denkert C, et al. Impact in delay of start of chemotherapy and surgery on pCR and survival in breast cancer: A pooled analysis of individual patient data from six prospectively randomized neoadjuvant trials. *J Clin Oncol.* 2017 May 20;35(15_suppl):571.
44. Sebai ME, Psoter KJ, Gilmore RC, Siotos C, Irwin S, Grauer MJ, et al. Survival Outcomes of Neoadjuvant Chemotherapy Timing Start in Relation to Date of Diagnosis and Surgery in Cases of Breast Cancer. *J Am Coll Surg.* 2017;225(4): S25–6.
45. de Melo, D., Lei, X., Giordano, S. H., Valero, V., Barcenas, C. H., Hortobagyi, G. N., Chavez-MacGregor M. Impact of Delayed Neoadjuvant Systemic Chemotherapy on Overall Survival Among Patients with Breast Cancer. *Oncologist.* 2020; 25:749–57.

46. Le D, Eslami M, Li H, Hajjaj O, Chia S, Simmons CE. Does the time from diagnostic biopsy to neoadjuvant chemotherapy affect the rate of pathologic complete response in stages I–III breast cancer? *Curr Oncol*. 2020;27(3):e265–70.
47. Sanford RA, Lei X, Barcenas CH, Mittendorf EA, Caudle AS, Valero V, et al. Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1515–21.
48. Yoo TK, Moon HG, Han W, Noh DY. Time interval of neoadjuvant chemotherapy to surgery in breast cancer: How long is acceptable? *Gland Surg*. 2017;6(1):01–3.
49. Ma CX, Gao F, Luo J, Northfelt DW, Goetz M, Forero A, et al. NeoPalAna : Neoadjuvant Palbociclib , a Cyclin- Dependent Kinase 4 / 6 Inhibitor , and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor – Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4055–66.
50. Omarini C, Guaitoli G, Noventa S, Andreotti A. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2016; xx:1–6.
51. Suleman K, Almalik O, Haque E, Mushtaq A, Badran A, Alsayed A, et al. Does the Timing of Surgery after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients Affect the Outcome? *Oncol*. 2020;98(3):168–73.

52. Sutton TL, Schlitt A, Gardiner SK, Johnson N, Garreau JR. Time to surgery following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer impacts residual cancer burden, recurrence, and survival. *J Surg Oncol*. 2020;122(8):1761–9.
53. Lai V, Hajjaj O, Le D, Shokoohi A, Chia S, Simmons C. Impact of wait time from neoadjuvant chemotherapy to surgery in breast cancer: Does time to surgery affect patient outcomes?: Time from Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;184(3):755–62.
54. Ma T, Mao Y, Wang H. How long is it safe to wait for breast surgery after completion of neoadjuvant chemotherapy? *Cancer Manag Res*. 2021; 13:989–98.
55. Cullinane C, Shrestha A, Maksoud A Al, Rothwell J, Evoy D, Geraghty J, et al. Optimal timing of surgery following breast cancer neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(7):1507–13.
56. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and Dose Intensity as Determinants of Outcome in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(16):1205–11.
57. Piccart MJ, Biganzoli L, Leo A Di. The impact of chemotherapy dose density and dose intensity on breast cancer outcome: what have we learned? *Eur J Cancer*. 2000; 36:4–10.
58. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-Response Effect of Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 1981 Jan 1;304(1):10–5.

59. Hryniuk W, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol*. 1986 Aug 1;4(8):1162–70.
60. Hryniuk BW, Iii EF, Wright FA. A Single Scale for Comparing Dose-Intensity of All Chemotherapy Regimens in Breast Cancer: Summation Dose-Intensity. *J Clin Oncol*. 1998;16(9):3137–47.
61. Sigrunn Drageset, Torill Christine Lindstrøm TG& KU. Being in suspense: women's experiences awaiting breast cancer surgery. *J Adv Nurs*. 2011;67(9):1941–51.
62. Sutton TL, Johnson N, Schlitt A, Gardiner SK, Garreau JR. Surgical timing following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer affects postoperative complication rates. *Am J Surg*. 2020;219(5):741–5.

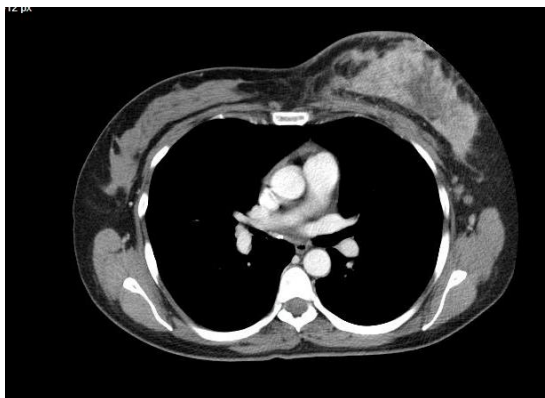
II. CONCLUSIONES

- El manejo de la metástasis cerebral del cáncer de mama Her2 representa un reto debido al incremento en su incidencia, no existe evidencia sólida que apoye el tamizaje con resonancia magnética nuclear para la detección temprana, ni se conoce el impacto del tratamiento de metástasis cerebrales ocultas.
- Existen reportes de largos respondedores (con sobrevidas globales mayor a 15 meses), en los que preocupación respecto a los efectos adversos de las terapias locales, principalmente la radioterapia holocraneal.
- Existen diversos factores pronósticos que deben ser evaluados en conjunto para evitar subestimación en el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama Her2 metastásico.
- Los resultados clínicos hallados con los tratamientos anti Her2 en las pacientes con metástasis cerebral muestran amplios rangos, son heterogéneos y presentan diversos grados de sesgo, por lo que es difícil establecer recomendaciones en base a ello.
- Las guías de manejo proporcionan recomendaciones con bajos niveles de evidencia en el manejo de cáncer de mama Her2 con metástasis cerebral, la evidencia existente no permite proponer secuencias de tratamiento, por lo que representa una necesidad médica no satisfecha.
- Los tratamientos que muestran mayor actividad son Trastuzumab deruxtecán y la asociación de Tucatinib, Trastuzumab y capecitabina.

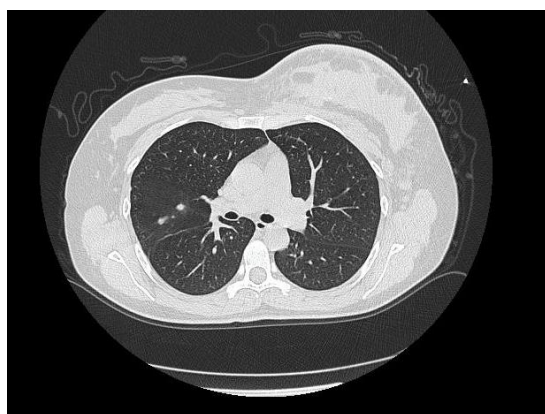
- Confirmar la asociación entre tiempos de espera prolongados de la última quimioterapia a la cirugía con menor sobrevida global, en pacientes con cáncer de mama Her2 y triple negativo, permitiría optimizar este factor modificable con el objetivo de lograr mejores resultados en estos grupos de pacientes con cánceres más agresivos.

III. ANEXOS

ANEXO 1: EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA DE LA PACIENTE – TRABAJO N° 2



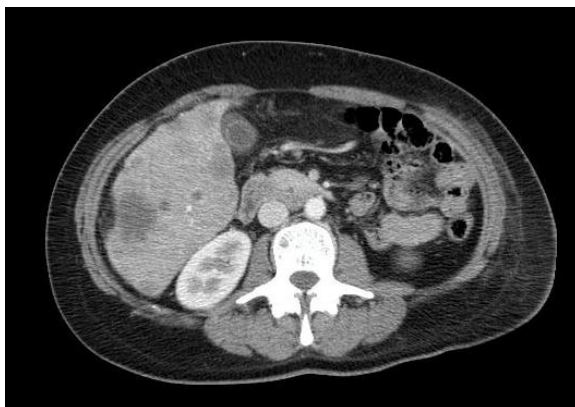
Estudio basal, tumor en mama izquierda de 16 x 14 cm.



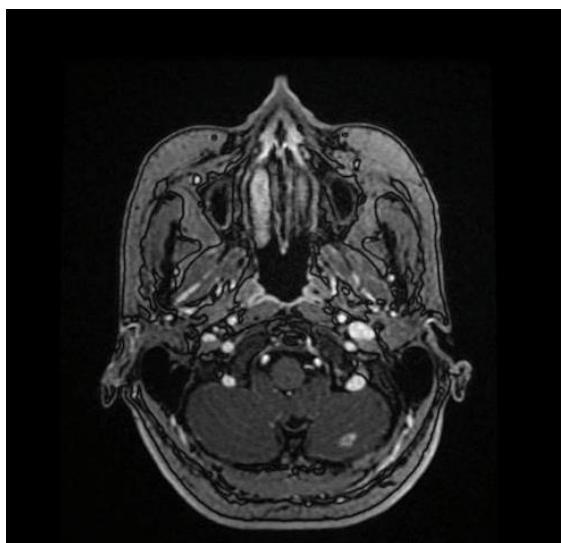
Estudio basal, nódulos pulmonares



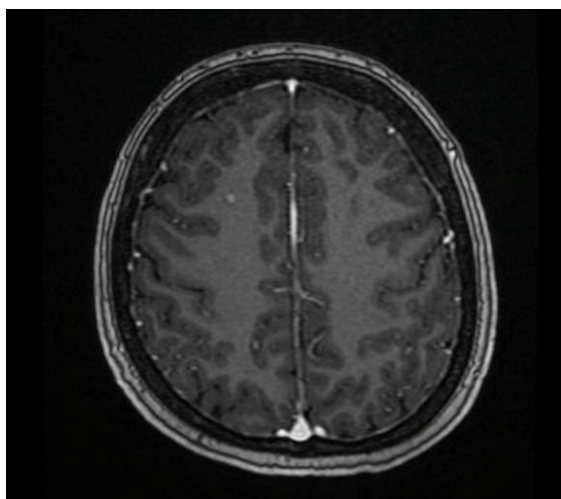
Estudio basal, múltiples metástasis en hígado (1)



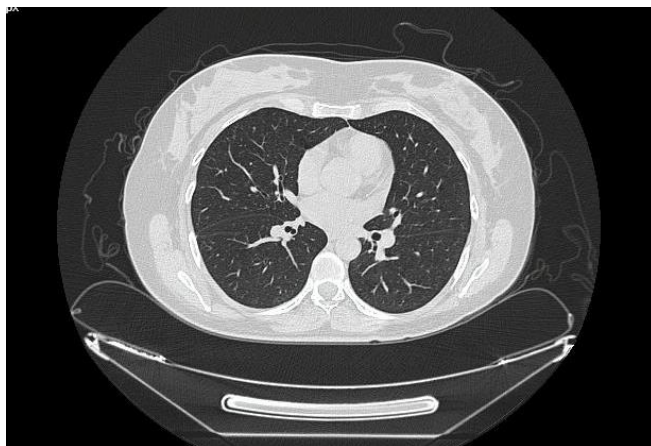
Estudio basal, múltiples metástasis en hígado (2)



RMN cerebral a 8 meses del diagnóstico (1)



RMN cerebral a 8 meses del diagnóstico (2)



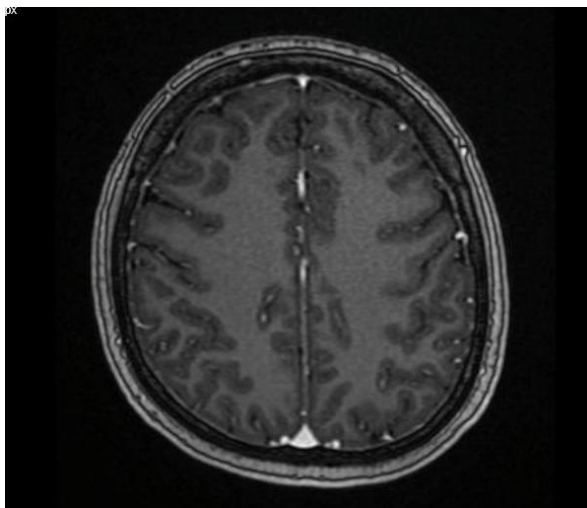
Estudio tomográfico a 7 meses del diagnóstico



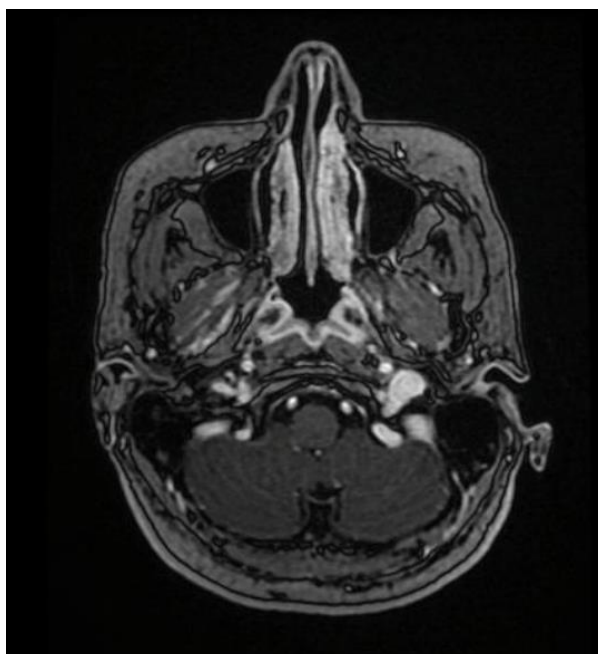
Estudio tomográfico a 7 meses del diagnóstico



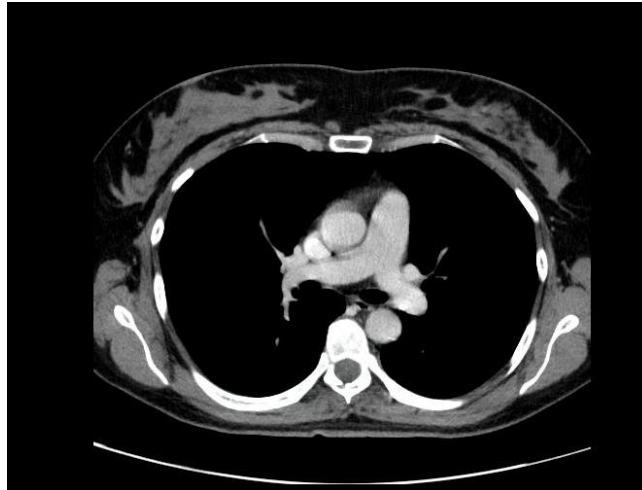
Estudio tomográfico a 7 meses del diagnóstico



RMN a los 11 meses de haber concluido radioterapia



RMN a los 11 meses de haber concluido radioterapia



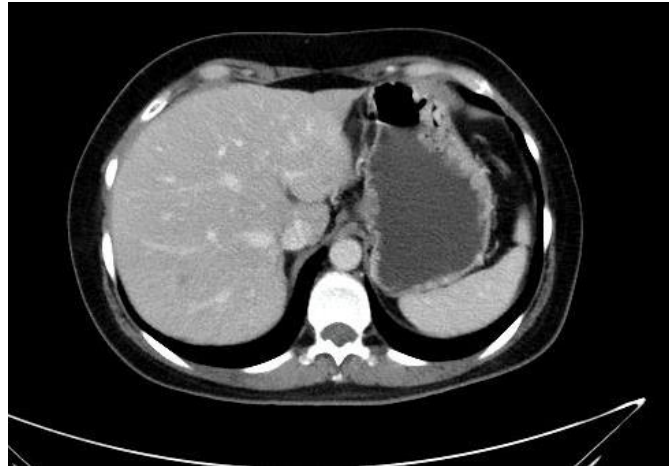
Tomografía a 17 meses del diagnóstico



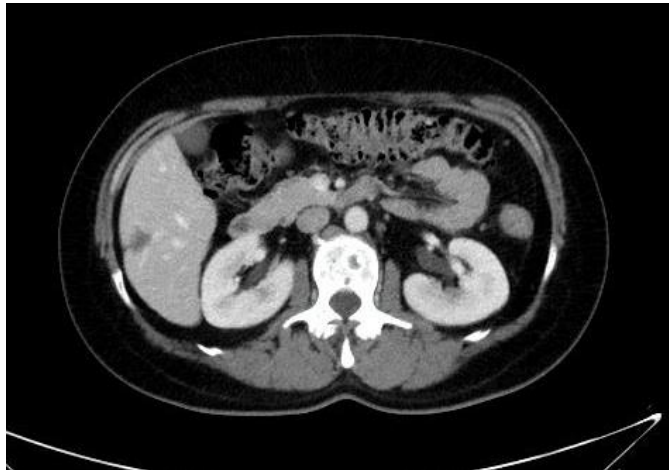
Tomografía a 17 meses del diagnóstico



Tomografía a 17 meses del diagnóstico



Tomografía a 23 meses del diagnóstico



Tomografía a 23 meses del diagnóstico



Tomografía a 35 meses del diagnóstico

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS DEL TRABAJO N° 3

Código de paciente:

Edad

Procedencia

Comorbilidades: HTA (), DM 2 (),

Enfermedades cardiovasculares (),

Enfermedad pulmonar (), Enfermedad

Hepática (), otros ()_____

Características del tumor:

Tamaño tumoral

Ubicación

Compromiso de piel

Afectación ganglionar

Características clínicas:

Ca 15.3

Mamografía

Ecografía

Tomografías

Gammagrafía Ósea

Biopsia inicial:

Tipo histológico

Grado Histológico

Invasión Vascular Linfática:

RE (Receptor de Estrógeno)

RP (Receptor de Progesterona)

Cerb B2

Ki 67

FISH

Fecha de biopsia:

Neoadyuvancia:

Fecha de inicio de QT

Esquema de QT

Intervalo entre biopsia e inicio de QT

Dosis ideal

Dosis real

Intervalo de tiempo ideal

Intervalo de tiempo real

Intensidad de dosis

Estadíaaje:

cTNM

cT

cN

cM

Intercurrencias durante QT

Modificación de dosis

Tratamiento quirúrgico

Tiempo a la cirugía desde el inicio de QT

Tiempo a la cirugía desde fin de QT

Fecha de cirugía

Motivo de retraso de la cirugía

Tipo de Cirugía:

Mastectomía radical

Cirugía conservadora

Dissección radical de axila

Ganglio centinela

Anatomía Patológica:

Tipo histológico:

Grado Histológico:

Estadío patológico (ypTN):

T0	T1	T2	T3	T4
N0	N1	N2	N3	
IS				

Márgenes quirúrgicos:

tamaño tumoral

Invasión perineural

Invasión LV

Tipo de respuesta patológica:

RPc
No RPc
CRC

Adyuvancia:

Intervalo entre la cirugía y el inicio de la adyuvancia:

Intercurrencias:

Sobrevida libre de recurrencia: _____ meses

Fecha de recurrencia:

Lugar:

Tiempo de seguimiento:

Estado actual del paciente:

Controles (): Fecha de último control (), con enfermedad () sin enfermedad ()

Perdido de vista (): con enfermedad () sin enfermedad ()

Fallecido () fechas

*La ficha ha sido evaluada y validada por la asesora del proyecto: Dra. Tatiana Vidaurre Rojas.