

REPORTE DE CASO**Adaptación de la terapia anti-Her2 durante la adyuvancia en cáncer de mama localizado: a propósito de un caso clínico****Adaptation of Anti-HER2 Therapy During Adjuvancy in Localized Breast Cancer: A Case Report****Andrea Sumba-Chávez¹, Daniel Mata-Cano², Montserrat Llobera-Serentill¹**¹Servicio de Oncología Clínica, Hospital Vergé de la Cinta, Tortosa, Tarragona, España.²Servicio de Patología, Hospital Vergé de la Cinta, Tortosa, Tarragona, España.**Resumen**

El cáncer de mama HER2 positivo localizado representa un subtipo agresivo con un alto riesgo de recurrencia. A pesar de los avances en la terapia adyuvante, una proporción significativa de pacientes no logra una respuesta patológica completa después del tratamiento neoadyuvante, lo que aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad. **Caso Clínico:** Este informe analiza el caso de una mujer premenopáusica de 40 años diagnosticada de un cáncer de mama derecha localizado subtipo biológico luminal B (HER2 positivo). La paciente recibió quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas, taxanos y doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab). Después de la terapia neoadyuvante, se detectó enfermedad residual, lo que llevó a tratamiento adyuvante con T-DM1. Después de ocho ciclos, el paciente desarrolló neumonitis de grado 2, lo que provocó la interrupción del tratamiento con T-DM1 y el inicio del tratamiento con corticosteroides. Después de la recuperación, se administró trastuzumab adyuvante. Dado el alto riesgo de recurrencia, se introdujo neratinib como terapia adyuvante extendida. El paciente toleró bien neratinib con loperamida profiláctica y completó un año de tratamiento. Al momento de este informe, ella permanece libre de enfermedad. **Conclusión:** Este caso subraya la importancia de una adaptación flexible de las terapias adyuvantes dirigidas a HER2 en pacientes que experimentan complicaciones raras relacionadas con el tratamiento. Aunque aún no se han establecido protocolos estandarizados para controlar dichas toxicidades, las modificaciones individualizadas del tratamiento, guiadas por la evidencia de ensayos clínicos, pueden optimizar los resultados a largo plazo.

Palabras clave: cáncer de mama HER2 positivo, quimioterapia neoadyuvante, terapia adyuvante, terapi antiHer2, neumonitis.

Abstract

Localized HER2-positive breast cancer represents an aggressive subtype with a high risk of recurrence. Despite advances in adjuvant therapy, a significant proportion of patients do not achieve a complete pathological response after neoadjuvant treatment, which increases the risk of disease progression. **Case Report:** This report discusses the case of a 40-year-old premenopausal woman diagnosed with localized, multifocal HER2-positive breast cancer. The patient received neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines, taxanes, and dual anti-HER2 blockade (trastuzumab and pertuzumab). After neoadjuvant therapy, residual disease was detected, leading to adjuvant treatment with T-DM1. Following eight cycles, the patient developed grade 2 pneumonitis, prompting the discontinuation of T-DM1 and the initiation of corticosteroid therapy. After recovery, adjuvant trastuzumab was administered. Given the high risk of recurrence, neratinib was introduced as extended adjuvant therapy. The patient tolerated neratinib well with prophylactic loperamide and completed one year of treatment. At the time of this report, she remains disease-free. **Conclusion:** This case underscores the importance of flexible adaptation of adjuvant HER2-targeted therapies in patients who encounter rare treatment-related complications. Although standardized protocols for managing such toxicities are not yet established, individualized treatment modifications, guided by clinical trial evidence, can optimize long-term outcomes.

Keywords: HER2-positive breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant therapy, antiHer2 therapy, pneumonitis.

Citar como: Sumba-Chávez A, Mata-Cano D, Llobera-Serentill M. Adaptación de la terapia anti-Her2 durante la adyuvancia en cáncer de mama localizado: a propósito de un caso clínico. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2024; 8(3): 1-6. <https://doi.org/10.35839/repis.8.3.2276>

Correspondencia a: Dra. Sumba Chávez Andrea Denisse; **Correo:** andysum1991@gmail.com

Orcid: Sumba-Chávez A.D.: <https://orcid.org/0000-0002-5619-3601>
Mata-Cano D.: <https://orcid.org/0000-0001-7543-4856>
Llobera-Serentill M.: <https://orcid.org/0000-0001-6834-9346>

Editor: Vicky Panduro Correa, UNHEVAL

Enviado: 24 de octubre de 2024
Revisado: 18 de noviembre de 2024
Aprobado: 25 de noviembre de 2024

Coyright: 2616-6097/©2024. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Introducción

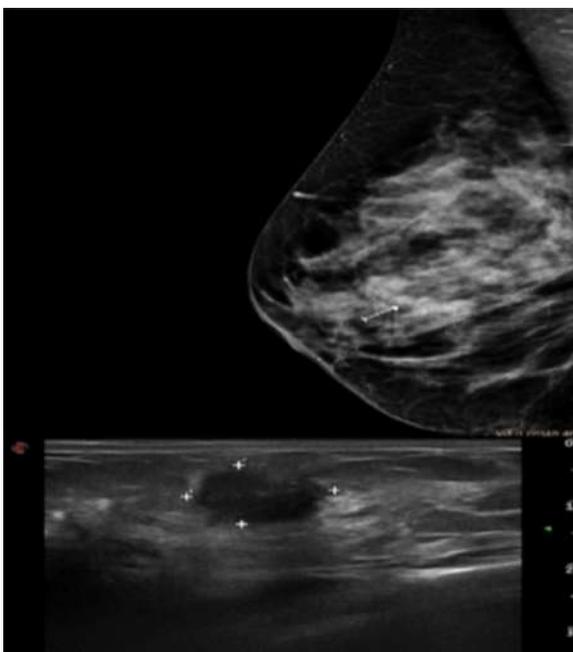
El cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en el mundo, los datos reportados por Globocan en el 2020 muestran unos 2,296,840 casos nuevos a nivel mundial¹. Es una neoplasia heterogénea con subtipos biológicos (luminal A/B, HER2 positivo, triple negativo) que definen el comportamiento, pronóstico y tratamiento de la enfermedad. El 15%-20% de las pacientes presenta la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2)² lo que les confiere peor pronóstico y tasas elevadas de recurrencia en ausencia de terapia adyuvante. La terapia dirigida contra esta diana terapéutica ha demostrado beneficio en la supervivencia global en varios ensayos clínicos, por lo que es mandatorio su utilización tanto en la terapia neoadyuvante como adyuvante³⁻⁵.

El objetivo de este trabajo es describir el diagnóstico, tratamiento y evolución de una mujer joven que realiza un tratamiento neoadyuvante por un cáncer de mama localizado HER2 positivo, y que no consigue una respuesta patológica completa. Posteriormente, presenta toxicidad pulmonar con la quimioterapia adyuvante, y se propone, dado el alto riesgo de recidiva, extender la terapia anti-HER2 con neratinib, apostando por mejorar sus resultados a largo plazo.

Caso Clínico

Mujer de 40 años, fumadora activa, índice 26 años/paquete. Premenopáusica. Sin otros antecedentes de interés y con un estudio genético negativo para BRCA 1-2. Consulta a cirugía por un nódulo palpable en el cuadrante inferior externo de mama derecha de aproximadamente 2 centímetros (cm), no doloroso, pétreo e irregular, con una axila sin ganglios palpables. La mamografía muestra una imagen nodular lobulada de 13x10 mm en el tercio medio del cuadrante inferior externo de la mama derecha, que se acompaña de numerosas microcalcificaciones pleomórficas (Figura 1).

Figura 1. A Mamografía: nódulo de 13x10 mm en el tercio medio del cuadrante inferior externo de la mama derecha. B Ecografía: nódulo hipoecogénico irregular en mama derecha. (Flechas blancas)



La biopsia evidenció un carcinoma ductal infiltrante de mama derecha, grado histológico 2, con receptores de estrógenos 70%, receptor de progesterona 5%, Ki-67 70% y HER2 positivo +++ por inmunohistoquímica. Subtipo luminal B (HER2 positivo). (Figura 2) La resonancia magnética (RMN) muestra un nódulo en el cuadrante inferior externo de la mama derecha de 18x14x14 mm y otros focos de alta sospecha, por lo que se considera un carcinoma multifocal con afectación total de 6.8x1.8x2.7 cm, axila y mama izquierda sin lesiones (Figura 3).

La función cardiovascular fue normal y el estudio de estadificación a distancia fue negativo para metástasis. Inicia quimioterapia neoadyuvante con el esquema de adriamicina y ciclofosfamida por 4 ciclos, seguido de paclitaxel semanal (12 semanas) con trastuzumab más pertuzumab cada 21 días.

Al finalizar la quimioterapia, se constata una respuesta dinámica completa por RMN (Figura 4); se le realiza una mastectomía derecha con preservación del complejo areola-pezones y colocación de expansor, más biopsia selectiva de ganglio centinela. El resultado patológico post-neoadyuvancia evidenció la presencia de 2 lesiones residuales (27x20 mm y 26x8 mm), catalogado como Residual Cancer Burden (RCBII), respuesta parcial, con 2 micro metástasis ganglionares. ypT2mpN1mic (2/8), RE 100%, RP 1%, Ki-67 10%, HER2 negativo. Se propone adyuvancia con TDM-1 (3.6 mg/kg cada 21 días) junto con hormonoterapia adyuvante (agonistas de la hormona luteinizante y anastrozol por 5 años). Se realiza radioterapia axilar.

Figura 2. A. Carcinoma ductal invasivo, área de proliferación epitelial: Hematoxilina y eosina (20x). B. Sobreexpresión de Her 2 (intensidad 3+)(10x)

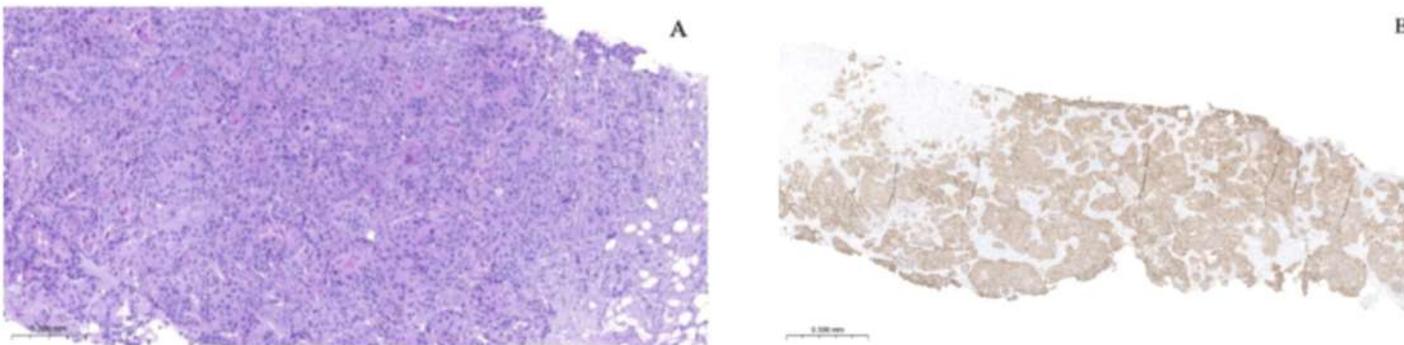
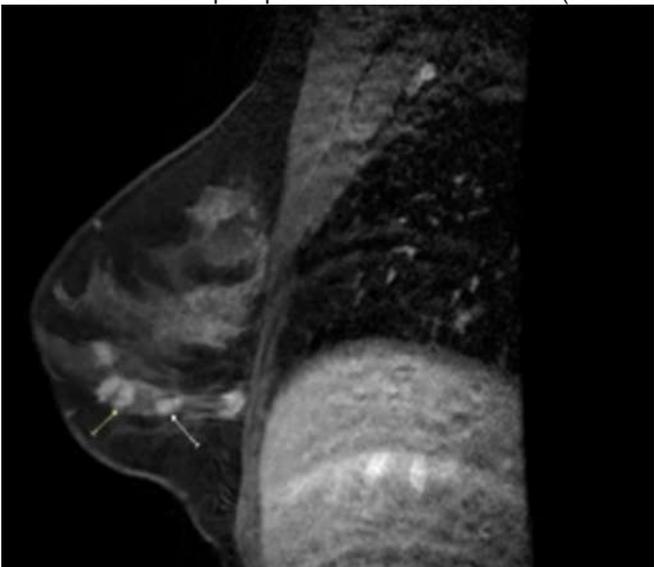


Figura 3. RMN mama derecha: Nódulo en cuadrante inferior externo de mama derecha de 18x14x14mm a 3mm de margen cutáneo externo asociado a relaces de alta sospecha siguen un trayecto segmentario, antero-posterior (14x7x12mm) y existe otro relace pre-pectoral de 14x10x18mm (Flechas amarilla y blanca)



Luego del 8° ciclo, durante la evaluación oncológica, relata fatiga y disnea de medianos esfuerzos, con tos seca, sin dolor torácico ni otra sintomatología cardiovascular asociada. Al examen físico, la paciente presentaba taquipnea, con una saturación de oxígeno del 94%. Gasometría: pH 7.48, PCO2 30 mmHg, HCO3 20 mmol/L, PO2 63 mmHg. Recuento de glóbulos blancos: 10,200/ml (neutrófilos 78%) y proteína C reactiva: 5.1 mg/dl. La radiografía de tórax mostró infiltrados intersticiales en el ápice del pulmón derecho. La tomografía evidenció una opacidad en vidrio esmerilado en el lóbulo superior derecho sin signos de tromboembolismo pulmonar. (Figura 5) La fibrobroncoscopia, cultivos de esputo y sangre fueron negativos para infección. La evaluación cardiológica fue normal.

Figura 4. RMN mama derecha post-neoadyuvancia a nivel de cuadrante inferior externo área de hipo señal alargada que no muestra alteración de señal en el estudio dinámico (Flecha blanca)

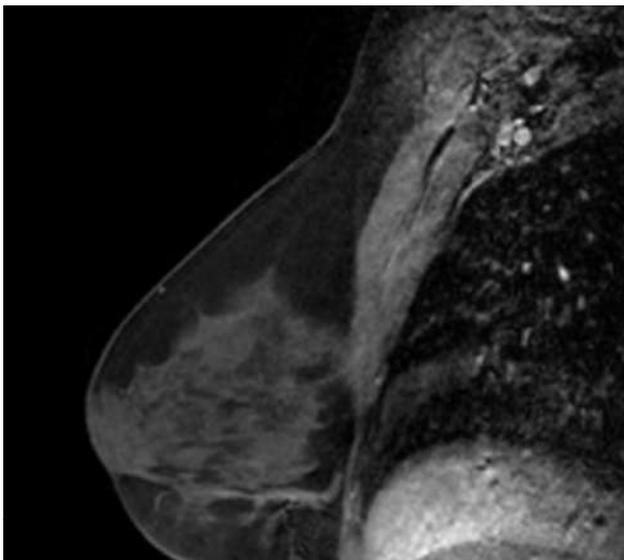
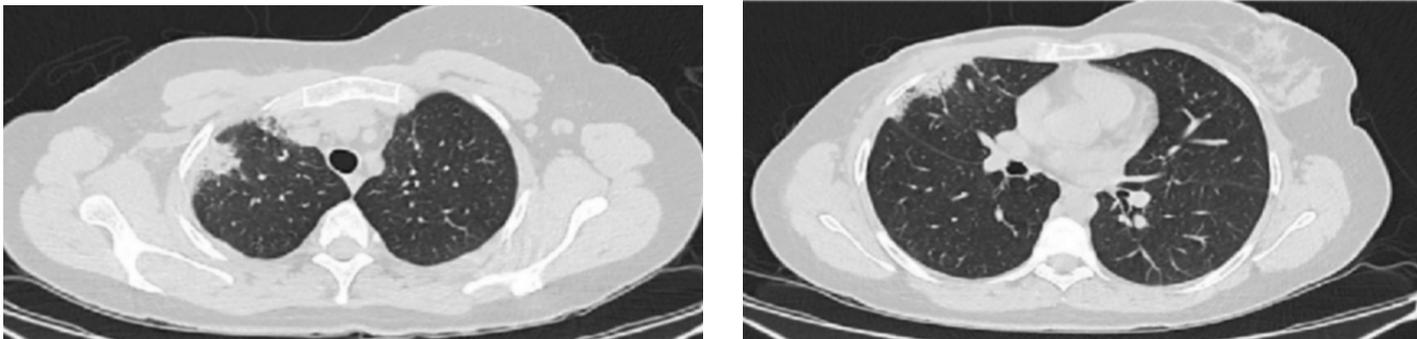


Figura 5. Tomografía que evidencia infiltrado en vidrio esmerilado compatible con neumonitis en segmento antero-lateral del lóbulo superior derecho (Flecha azul).



Después de excluir etiologías infecciosas y vasculares, se diagnostica una neumonitis intersticial por TDM-1. La paciente fue hospitalizada y tratada con 1 mg/kg de prednisolona y salbutamol inhalado. Después de una semana de terapia, la disnea desapareció gradualmente y la tomografía de control evidenció una desaparición de los infiltrados. La paciente fue dada de alta con un plan de disminución gradual de prednisona. Posteriormente retoma la quimioterapia adyuvante con trastuzumab subcutáneo 600 mg cada 21 días, recibiendo 5 ciclos con buena tolerancia.

Debido al alto riesgo de recaída, se propone adyuvancia extendida con neratinib. La paciente presentó toxicidad digestiva caracterizada por diarrea en el primer ciclo, lo que llevó a una reducción de la dosis. Posteriormente, presentó una buena tolerancia con la asociación de loperamida profiláctica. Completó 1 año de tratamiento extendido con neratinib. Actualmente, no presenta evidencia de recidiva clínica ni por imágenes.

Discusión

Las pacientes con cáncer de mama localizado HER2 positivo tienen una enfermedad biológicamente agresiva. A pesar del progreso continuo y la creciente disponibilidad de terapias adyuvantes y, por lo tanto, de mejores resultados en el cáncer de mama en etapa temprana, entre el 20% y el 30% de las pacientes tratadas con intención curativa desarrollarán metástasis distantes durante el curso de la enfermedad³. Querido maximizar el beneficio a largo plazo en estas pacientes HER2 positivas, se propone el uso de terapias anti-HER2. Los fármacos aprobados en el escenario neoadyuvante son el trastuzumab y el pertuzumab (guías NCCN y ESMO)⁶⁻⁷.

La selección del tratamiento de quimioterapia y anti-HER2 se basa en las características del paciente y de la enfermedad (tamaño tumoral, comorbilidades previas, expresión del receptor de estrógeno/progesterona, Ki-67 y estado de HER2). Se puede plantear neoadyuvancia en tumores localizados con ganglios positivos de inicio, o ganglios negativos con tamaño mayor a 1 cm⁵. A la paciente del caso clínico se le planteó neoadyuvancia por ser un tumor grande, multifocal, con un Ki-67 alto. Existen esquemas de quimioterapia con antraciclinas, taxanos y doble bloqueo anti-HER2, con los cuales se espera una tasa de respuesta patológica del 46% (NeoSphere trial)⁸ al 56% (Tryphaena trial)⁹. Sin embargo, la paciente no alcanzó una respuesta patológica completa (ypT2mpN1mic), la cual, si se obtiene, se asocia a mejores resultados en cuanto a supervivencia libre de recaída.

Las pacientes que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante y trastuzumab (con o sin pertuzumab) son tratadas con terapia dirigida a HER2 en el entorno adyuvante, y la elección de la terapia se dirige de acuerdo con su respuesta al tratamiento neoadyuvante. Aquellas que presentan enfermedad residual patológica post-neoadyuvancia, como nuestra paciente, se les ofrece una terapia adyuvante con Ado-trastuzumab emtansina (TDM-1) por 14 ciclos de cada 21 días, basado en los resultados del estudio KATHERINE trial¹⁰, que aporta un beneficio en supervivencia libre de enfermedad invasiva del 88.3% a 3 años. El TDM-1 es un conjugado anticuerpo-fármaco de trastuzumab unido a un agente citotóxico (inhibidor de microtúbulos), que presenta toxicidades frecuentes como plaquetopenia, diarrea, transaminitis, hiperbilirrubinemia, neuropatía sensitiva periférica y disminución de la fracción de eyección¹¹.

Food and Drug Administration (FDA) recomienda la interrupción de TDM-1 en casos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis, cuya incidencia es rara, aproximadamente de 0.8% (7/884 casos)¹² y puede producir síndrome de insuficiencia respiratoria aguda e incluso la muerte.

La paciente realizó solo 8 ciclos de TDM-1, pero se suspendió debido a una neumonitis de grado 2, los corticosteroides son terapia farmacológica de elección para esta complicación y pueden retardar o revertir eficazmente la progresión de la neumonitis^{11,12}. La paciente evolucionó favorablemente con corticoterapia y se propuso continuar la adyuvancia con trastuzumab en monoterapia. Un metaanálisis de 7 ensayos clínicos publicado en 2021 demuestra el beneficio del trastuzumab adyuvante, tanto en reducción del riesgo de recurrencia en un 9% como en la disminución de la mortalidad en un 6.4% a 10 años, por lo que se le ofreció este tratamiento⁵. Cabe señalar que el uso adyuvante de trastuzumab también parece aumentar los riesgos de toxicidad cardíaca, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva y la disminución de la

fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Nuestra paciente no presentó episodios de cardiotoxicidad durante su administración y fue monitorizada estrechamente con troponinas, pro-BNP (péptido natriurético cerebral) y ecocardiograma.

Sabemos que el neratinib mejora las tasas de recurrencia cuando se usa en el entorno adyuvante después del tratamiento con trastuzumab como agente único, particularmente en pacientes con tumores HER2 positivos grandes y receptores de estrógenos positivos, especialmente cuando el tratamiento se inicia dentro de un año de finalización del trastuzumab. Ofrecimos neratinib a la paciente, apostando a los beneficios reportados en el ExteNET trial¹³, que evidencia la mejora en la supervivencia libre de enfermedad invasiva en un 7.4% en pacientes como la de nuestro caso clínico, que no alcanzaron respuesta completa con el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante y en quienes por complicaciones no terminan el TDM1 y en las que se desea maximizar la disminución del riesgo de recaída. La diarrea es la principal toxicidad del tratamiento; sin embargo, la incidencia, gravedad y duración fueron manejables con la reducción de la dosis de neratinib más loperamida profiláctica. La paciente a 2 años de la finalización del tratamiento, se encuentra libre de recaída a la fecha actual y se mantiene en controles oncológicos.

Conclusión

Este caso clínico refleja la adaptación de la terapia adyuvante anti-HER2 en pacientes que presentan complicaciones durante el tratamiento y que no alcanzan una respuesta patológica completa post-neoadyuvante. Aunque no existe un protocolo de tratamiento estándar para manejar toxicidades raras, es fundamental adaptar el tratamiento a cada paciente y ofrecer terapias con beneficios demostrados en ensayos clínicos, con el objetivo de mejorar los resultados a largo plazo.

Contribución de los autores

Sumba Chávez Andrea Denisse. Conceptualización, Redacción del borrador original, Metodología, Software

Mata Daniel. Curación de datos, Metodología, Recursos, Visualización.

Llobera Monserrat. Supervisión, Adquisición de fondos, Redacción, Revisión y Edición

Agradecimientos

Los autores declaran que el presente estudio se ha llevado a cabo en las condiciones éticas más estrictas. El estudio fue aprobado mediante documento HTVC-372024ATEACM del comité de ética del hospital.

Declaración ética

Agradecemos al paciente por permitirnos la publicación del caso clínico.

Fuente de financiamiento

Este estudio no presentó ninguna financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Disponibilidad de los datos

Los conjuntos de datos generados y/o analizados durante el presente estudio están a disposición del autor correspondiente previa solicitud razonable.

Referencias bibliográficas

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/>
2. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26:632. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956436/>
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1673-84. doi: 10.1056/NEJMoa052122. PMID: 16236738. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236738/>
4. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017. Mar. 25;389(10075):1195-1205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28215665/>
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):1139-1150. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00288-6. PMID: 34339645; PMCID: PMC8324484 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339645/>
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN. Guidelines) Version 2.2024 breast cancer. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
7. Loibl S, Andre F, Bachelot T et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;35(2):159-183. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38101773/>

8. Gianni L, Pienkowski T, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153890/>
9. Schneeweiss A, Chia Sayake J, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013 Sep; 24(9): 2278-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23704196/>
10. Huang CS, Yang Y, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab in Chinese patients with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy for HER2-positive breast cancer in the phase 3 KATHERINE study. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jun;187(3):759-768. doi: 10.1007/s10549-021-06166-y. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33860389 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33860389/>
11. Egloff H, Kidwell KM, Schott A. Ado-Trastuzumab Emtansine-Induced Pulmonary Toxicity: A Single-Institution Retrospective Review. *Case Rep Oncol.* 2018 Aug 9;11(2):527-533. doi: 10.1159/000491574. PMID:30186135; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6120401/>
12. Hackshaw MD, Danysh HE, Singh J, et al. Incidence of pneumonitis/interstitial lung disease induced by HER2-targeting therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Aug;183(1):23-39. doi: 10.1007/s10549-020-05754-8. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591987; P M C I D : PMC7376509. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591987/>
13. Chan A, Moy B, et al. ExteNET Study Group. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer from the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer.* 2021 Feb;21