



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**CARCINOMA MICROPAPILAR INVASIVO DE MAMA:
TRATAMIENTO DE DOBLE BLOQUEO CON
TRASTUZUMAB- PERTUZUMAB, A PROPÓSITO DE UN
CASO**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

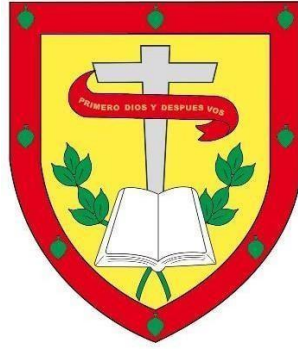
AUTOR: ALEX XAVIER NAVAS LUNA

DIRECTOR: ROSANA DANIELA CORDOVA SERRANO

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**CARCINOMA MICROPAPILAR INVASIVO DE MAMA:
TRATAMIENTO DE DOBLE BLOQUEO CON
TRASTUZUMAB-PERTUZUMAB, A PROPÓSITO DE
UN CASO**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ALEX XAVIER NAVAS LUNA

DIRECTORA: ROSANA DANIELA CORDOVA SERRANO

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Alex Xavier Navas Luna portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106023807**.

Declaro ser el autor de la obra: “**Carcinoma micropapilar invasivo de mama: tratamiento de doble bloqueo con trastuzumab- pertuzumab, a propósito de un caso**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 15 de julio de 2025



F:

Alex Xavier Navas Luna

C.I. 0106023807

CERTIFICACION DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado “**Carcinoma micropapilar invasivo de mama: tratamiento de doble bloqueo con trastuzumab- pertuzumab, a propósito de un caso**”, realizado por **Alex Xavier Navas Luna** con documento de identidad No. 0106023807, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 15 de Julio de 2025

 Firmado electrónicamente por:
**ROSANA DANIELA
CORDOVA SERRANO**
F:

Dra. Rosana Daniela Córdova Serrano
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Con el paso del tiempo, un anhelo utópico se va materializando gradualmente. Soy plenamente consciente de que aún debo atravesar un extenso camino, y este momento marca apenas el inicio de una carrera que se vislumbra desafiante y emocionante que la acojo con gran humildad. Fundamentado mi convicción en la disciplina y responsabilidad, confío en que seré capaz de alcanzar cada meta que me proponga. De la misma manera reconozco la influencia de Dios en el proyecto de vida que se presenta ante mí, fortaleciéndome con sus inquebrantables fuerzas para encarar los desafíos venideros, aspirando a que mis acciones reflejen fielmente ese designio divino.

A mi padre Freddy Navas por enseñarme que el verdadero amor si existe, y que es posible dar la vida por un ser amado, sus consejos de humildad me han permitido mantener una perspectiva centrada en mis aspiraciones, siempre recordando que “apuntando a la luna, se llegara a las estrellas”.

A mi madre Aida Luna la persona más amada de mi vida, le dedico todo logro alcanzado en mi carrera como testimonio de su influencia positiva en mi vida. Su fuerza inquebrantable y ganas de vivir han sido mi fuente constante de inspiración, recordándome diariamente que ningún sueño está fuera de mi alcance, siempre confiando en el poder de Dios.

A mi hermano Alvaro Navas, por haber depositado su confianza en mí desde el inicio de este viaje, incluso en momentos en los que mi propia fe vacilaba, su apoyo incondicional y sus sabios consejos han sido un recurso invaluable, fortaleciendo mi desempeño a lo largo de mi carrera, su constante apoyo ha sido un factor determinante en mi desarrollo personal y académico.

Por último pero no menos importante quiero dedicar este trabajo, a mi querida perrita Lisa, por caminar conmigo de la mano a lo largo de toda su vida y nunca dejarme que me sintiera solo, sin duda un ser que me amo por toda su vida, y no cabe duda que yo la extrañare por el resto de la mía.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a mi amada familia Freddy, Aida y Alvaro, su apoyo incondicional ha sido un regalo invaluable a largo de toda mi trayectoria académica. Agradezco sinceramente por confiar en mis capacidades, por cada consejo y apoyo que generosamente me han brindado y continuarán brindándome en el futuro con el fin de que cada día se sientan más orgullosos de mí.

Con profunda gratitud, deseo expresar mi sincero reconocimiento a mi directora de tesis, Rosana Córdova, su conocimiento experto, dedicación y apoyo han sido pilares esenciales en el avance de este proyecto académico. A lo largo de nuestro trabajo conjunto, su sabiduría, claridad de visión y paciencia han sido una inspiración constante, permitiéndome crecer tanto a nivel profesional como personal.

Quiero agradecer a mi querido primo David Echegaray por su constante hospitalidad al abrirme las puertas de su hogar, su generoso gesto me ha brindado la oportunidad de encontrar un merecido descanso y disfrutar de momentos de distracción, tan necesarios ante la carga de responsabilidades que implica mi carrera académica.

En términos generales, quiero manifestar mi más sincero agradecimiento a mi familia, tanto materna como paterna, por su continua dedicación al preocuparse por mi bienestar y brindarme su apoyo incondicional a lo largo de mi trayectoria académica. Cada gesto de atención y muestra de preocupación ha sido invaluable, y su respaldo constante ha sido un factor determinante en mi logro al culminar esta etapa académica.

Finalmente quiero agradecer a todos mis amigos tanto de la vida personal como universitaria. A Martín, Sebastián J, Sebastián R, David y Dani, así como a Andrés, Pau y Anita, les estoy profundamente agradecido por enseñarme el verdadero valor de la amistad, sin esperar nada a cambio. Su constante apoyo y la disposición para ofrecerme sus consejos han sido de inestimable valor para mí. Siempre estaré agradecido por su amistad y por la oportunidad de crecer personalmente a través de sus palabras sabias y su inquebrantable compañerismo.

Desearía dedicar estas líneas finales a la persona responsable de cada aspecto positivo en mi carrera académica. Agradezco a Dios y a la vida por haberme encontrado con una persona tan extraordinaria. Su apoyo inquebrantable, tanto académico como personal, durante los momentos de oscuridad por los que atravesé, fue fundamental para que

podiera superarlos, cada experiencia vivida ha confirmado que he encontrado en ella a mi mejor amiga para toda la vida, gracias, querida amiga Anita Samaniego.

RESUMEN

Introducción: el carcinoma micropapilar invasivo (CMI) es un tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante con mal pronóstico debido a su gran linfotropismo, frecuencia de compromiso ganglionar, alta incidencia tisular independiente del tamaño tumoral y del componente micropapilar. Es importante comprender la efectividad de la terapia de doble bloqueo con anticuerpos monoclonales mAbs como terapia de neoadyuvancia para el CMI, con niveles altos de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento humano (HER2).

Se reporta el caso de una paciente mestiza de 49 años con un tumor en mama derecha en el cuadrante superior externo (CSE) de la mama derecha; posterior a exámenes complementarios se diagnosticó CMI con score histológico: Nottingham: 2 (diferenciación tubular 2, pleomorfismo nuclear 2, mitosis 2). Inmunohistoquímica RE: positivo 10%; RP: Positivo 5%; P53: negativo; KI-67: Positivo 14%; E cadherina: positivo; HER2: 3+; en la RM se aprecia masa de bordes irregulares, contornos espiculados que mide 60x30x33mm, a nivel de la región axilar derecha presencia de dos ganglios con captación heterogénea del contraste indicando un proceso ocupativo con signos de malignidad BIRADS VI, de acuerdo con el sistema TNM se etapifica con T3 N1c M0, con un estadio III A. Se inicio con quimioterapia neoadyuvante con citostáticos y una terapia de doble bloqueo dirigida para la proteína HER2 con anticuerpos monoclonales, posterior a cumplir los respectivos ciclos de terapia se realiza identificación de ganglio centinela con ETO + lumpectomía de mama derecha.

Conclusiones: en nuestro caso se logró demostrar la efectividad de la terapia de doble bloqueo con mAbs como terapia de neoadyuvancia para llegar a una RPC que nos lleva a realizar una cirugía conservadora de la mama.

Palabras clave: trastuzumab, Terapia Neoadyuvante, Receptor ErbB-2, Neoplasias de la mama.

ABSTRACT

Introduction: Invasive Micropapillary Carcinoma (IMPC) is a histological type of infiltrating ductal carcinoma with a poor prognosis due to its high lymphotropism, frequent lymph node involvement, high tissue incidence independent of tumor size, and micropapillary component. Understanding the effectiveness of double blockade therapy with monoclonal antibodies (mAbs) as Neoadjuvant Therapy for IMPC is essential, with high levels of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein.

A case of a 49-year-old mestizo patient with a tumor in the upper-outer quadrant (UOQ) of the right breast is reported. After complementary examinations, IMPC was diagnosed with a histological score of Nottingham: 2 (tubular differentiation 2, nuclear pleomorphism 2, mitosis 2). ER immunohistochemistry: positive 10%; PR: positive 5%; P53: negative; KI-67: positive 14%; E-cadherin: positive; HER2: 3+. MRI shows a mass with irregular edges and spiculated contours measuring 60x30x33mm. In the right axillary region, the presence of two lymph nodes with heterogeneous contrast enhancement indicated an occupational process with signs of malignancy, classified as BI-RADS VI, according to the Tumor, Node, Metastasis (TNM) system, the staging was T3 N1c M0, corresponding to stage III A. Neoadjuvant Chemotherapy with cytostatics and double blockade therapy directed at the HER2 protein with monoclonal antibodies was initiated. After completing the respective therapy cycles, sentinel lymph node identification was performed with EtO + right breast lumpectomy.

Conclusions: In this case, it was possible to demonstrate the effectiveness of double blockade therapy with mAbs as Neoadjuvant Therapy to achieve a complete pathological response (CPR), which allows for breast-conserving surgery.

Keywords: Trastuzumab, Neoadjuvant Therapy, ErbB-2 Receptor, Breast Neoplasms

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
INTRODUCCIÓN.....	11
REPORTE DEL CASO.....	13
Información del paciente.....	13
Hallazgos clínicos.....	13
Línea de tiempo.....	13
Evaluación diagnóstica.....	14
Intervención terapéutica.....	16
Seguimiento y resultados.....	16
DISCUSIÓN.....	17
PERSPECTIVA DEL PACIENTE.....	22
CONCLUSIONES.....	22
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	24
ANEXOS.....	27

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una patología histológicamente heterogénea, clasificándose en 45 tipos distintos dispuestos por la organización mundial de la salud (OMS). El carcinoma micropapilar invasivo de mama (CMI) es un tipo histológico del carcinoma ductal infiltrante con mal pronóstico, alta frecuencia de compromiso ganglionar y alta incidencia de invasión tisular (1), representando una frecuencia del 0,7-3% de todos los tipos de CM (2). Además, se ha informado que entre el 2-8% de los CM invasivos presentan un crecimiento micropapilar focal (3). Al presentar un gran linfotropismo, su frecuencia de invasión ganglionar fluctúa del 60-90%, dicha afinidad linfovascular es independiente del tamaño tumoral y del componente micropapilar, con una edad media de diagnóstico entre los 50 a 60 años (4,5).

El American College of Surgeons (ACS), en su base de datos nacional del cáncer (NCDB), efectuó la prueba Lograk que evaluó las asociaciones de las características clínicas con la supervivencia general (SG), determinando que de un total de 2660 pacientes con CMI, el 24,9% tenían compromiso ganglionar y una tasa de SG a 5 años fue de 87,5% al momento del estudio (6).

En Argentina, en el Hospital de clínicas Jose de San Martin, en el área de patología mamaria, de un total de 878 pacientes con CM, 26 presentaron CMI, el 47.6 % presento un estadio III, la infiltración linfovascular estuvo presente en 19 pacientes y 13 pacientes mostraron incidencia de ganglios linfáticos positivos (7). Con relación al análisis inmunohistoquímico se ha tomado relevancia al estudió receptores hormonales, HER/neu y Ki67 los cuales son cruciales para el tratamiento con blancos terapéuticos (8).

En Ecuador, según el Globocan en el año 2018 el cáncer más común en mujeres es el CM con 2787 casos que corresponde al 18,2% del total de canceres registrados en el país (9). Sin duda que este es un dato alarmante debido a la alta incidencia y falta de datos estadísticos con relación a los CM, los cuales son de diversos tipos como: Carcinoma ductal invasivo o infiltrante (IDC), carcinoma lobular invasivo (ILC) o carcinoma ductal in situ (DCIS) que se presentan con mayor frecuencia (10,11). También existen los menos frecuentes como: medular, mucinoso, tubular, metaplasico, papilar, micropapilar, apocriono e inflamatorio (12,13).

La importancia de este reporte de caso radica en comprender el abordaje integral de esta patología que implica un enfoque holístico que considera todos los aspectos relevantes

para el diagnóstico, tratamiento y cuidado posterior de la paciente, pero sobretodo en comprender la efectividad de la terapia de doble bloqueo para el CMI, con niveles altos de HER2, un subtipo de CM con un fenotipo clínico agresivo e históricamente pobre de resultados de supervivencia (14,15).

REPORTE DEL CASO

Información del paciente

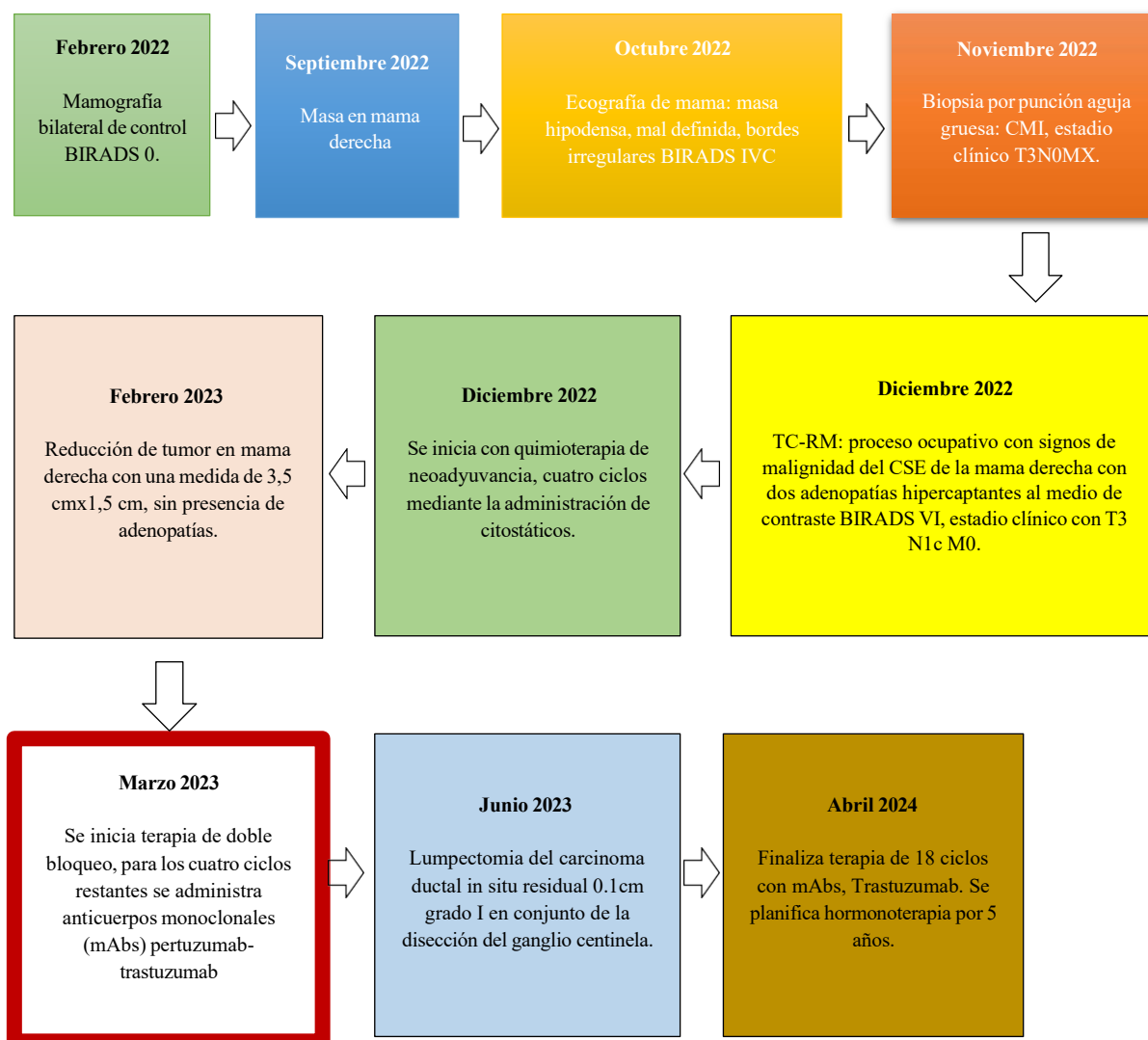
Paciente femenina de 49 años, con antecedentes familiares de cáncer de pulmón e hipertensión arterial y sin antecedentes clínicos de importancia, acude a consulta por presentar un nódulo en mama derecha, sin otra sintomatología acompañante.

Hallazgos clínicos

Presencia de un nódulo a nivel del cuadrante superior externo (CSE) de mama derecha.

Línea de tiempo

Figura 1. Evolución de la enfermedad



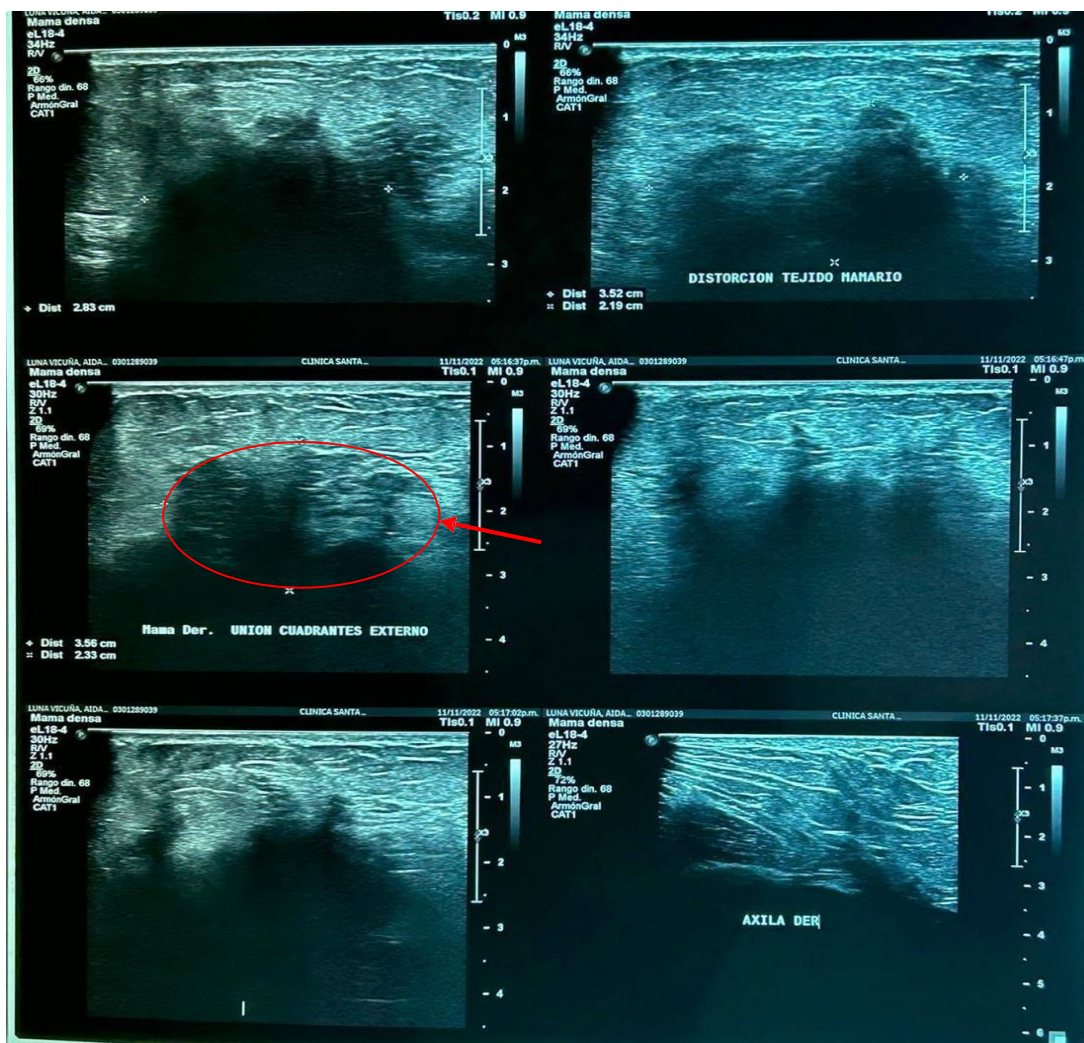
Fuente: elaboración propia. Datos obtenidos de la historia clínica de la paciente.

Evaluación diagnóstica

Se efectuaron inicialmente los siguientes exámenes a la paciente:

- Ecografía: a nivel de los cuadrantes externos se observa una distorsión de la arquitectura del tejido mamario debido a una masa hipoeoica, mal definida, de bordes irregulares que mide en su plano mayor 40*23 mm con gran sombra acústica posterior abigarrada con BIRADS IVC (*Figura 2*)

Figura 2. Ecografía mamaria



Nota: se visualiza masa hipoeoica, mal definida, bordes irregulares que mide 40*23 mm con gran sombra acústica. **Fuente:** informacion procedente de la historia clínica de la paciente.

- Biopsia por punción con aguja gruesa: el resultado indica un CMI con score histológico: Nottingham: 2 (diferenciación tubular 2, pleomorfismo nuclear 2, mitosis

2). Inmunohistoquímica RE 10%; RP 5%; P53 negativo; KI-67 14%; E cadherina positivo; HER2 3+.

A través de una ecografía y una biopsia por punción con aguja gruesa, se determinó que la paciente tenía un estadio T3N0MX; es decir, un tumor de más de 5 cm de ancho sin propagación hacia ganglios linfáticos cercanos y sin evaluación de metástasis a distancia. Sin embargo, se requirieron más exámenes para obtener una visualización detallada de la extensión del tumor, por lo tanto, se solicitó:

- Tomografía de tórax y abdomen simple y contrastada: a nivel de tórax se observó una imagen nodular de bordes estrellados a nivel de la mama derecha que mide 41*28mm con un realce de 50UH en la fase simple a 80UH en la fase arterial. Y a nivel de abdomen y pelvis se observó una hernia umbilical de 12mm con salida de contenido graso, sin datos de metástasis en otros sitios.
- Resonancia magnética: a nivel del CSE se aprecia imagen de bordes irregulares, contornos espiculados, con realce heterogéneo con septos internos que captan el contraste. La curva con captación en los dos primeros minutos de forma rápida primer minuto y lavado rápido con curva tipo III. Dicha imagen mide 60*30*33mm. A nivel de la región axilar derecha presencia de dos ganglios con captación heterogénea del contraste de 14*9mm y otra de 12*8mm, dichos hallazgos indican un proceso ocupativo con signos de malignidad del CSE de la mama derecha con adenopatías hipercaptantes al medio de contraste con un BIRADS VI.

La tomografía de tórax simple y contrastada indicó una imagen nodular de bordes estrellados a nivel de la mama derecha. En cambio, la resonancia magnética reporto un proceso ocupativo con signos de malignidad del CSE de la mama derecha con adenopatías hipercaptantes al medio de contraste con un BIRADS 6, lo cual genero un nuevo estadio clínico en la paciente T3N1cM0: T3 (tumor > 5 cm de ancho), N1c (tanto N1a como N1b están presentes), M0 (indica que no se detecta propagación a distancia en radiografías u otros estudios de imágenes o durante el examen médico), con un estadio IIIA.

Intervención terapéutica

Se inicio con quimioterapia neoadyuvante con citostáticos y una terapia de doble bloqueo dirigida para la proteína HER2 con anticuerpos monoclonales, posterior a cumplir los respectivos ciclos de terapia se realiza identificación de ganglio centinela con ETO + lumpectomia de mama derecha + salpingooforectomia bilateral con ETO.

- *Citostáticos:*
 - Doxorubicina: 100 mg en 100 ml de solución salina al 0,9% a 100 ml/h endovenosa.
 - Ciclofosfamida: 1000 mg en 250 ml de solución salina al 0,9% a 125 ml/h endovenosa.
 - Docetaxel: 100 mg en 250 ml de ss 0.9% a 125 ml/h endovenosa.
- *Anticuerpos monoclonales (mAbs):*
 - Pertuzumab: 420 mg en 250 ml de ss 0.9% a 200 ml/h endovenosa.
 - Trastuzumab 600 mg subcutanea.

Los primeros cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante se inicio con la administración de citostáticos como: Doxorubicina y Ciclofosfamida. Posterior a ello, para los siguientes cuatro ciclos se administro Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel.

Después de la cirugía la paciente continuo en tratamiento con mAbs hasta completar los 18 ciclos y terapia hormonal durante 5 años.

- Trastuzumab 600mg subcutanea.
- Tamoxifeno 20mg cada dia via oral.

Seguimiento y resultados

La terapia neoadyuvante con fármacos citostáticos en conjunto con mAbs redujeron significativamente el tamaño del tumor, de esta manera para el quinto ciclo de terapia, durante el examen físico local se detectó la presencia de un nódulo en la mama derecha. de 3,5x1,5cm y no se apreciaban adenopatías.

Después de ocho ciclos, se realiza a la paciente lumpectomia ecoguiada del carcinoma ductal in situ residual y disección del ganglio centinela. El estudio histopatológico exhibió la presencia de carcinoma ductal in situ residual con un tamaño tumoral de 0,1cm, grado

nuclear 1, indicando respuesta patológica completa; estadio ganglionar 0/16 diez y seis ganglios linfáticos axilares derechos libres de neoplasia distribuidos de la siguiente manera: 0/2 ganglios centinelas axilares derechos, 0/14 ganglios de base y piso medio, 0/0 vértice.

Paciente culminó con los 18 ciclos de Trastuzumab y actualmente, se encuentra en hormonoterapia debido a que su cáncer presenta receptores hormonales (RH) positivos, recibiendo tratamiento con Tamoxifeno 20 mg durante un periodo de 5 años, la misma que empezó a consumir luego de la intervención quirúrgica. Siendo su objetivo primordial reducir el riesgo de recidivas.

DISCUSIÓN

Este estudio se propuso a reportar un caso de carcinoma micropapilar invasivo de mama con un enfoque especial en la terapia de doble bloqueo con mAbs como el trastuzumab-pertuzumab, de esta manera se logró demostrar la efectividad de la terapia de doble bloqueo con mAbs como terapia de neoadyuvancia para llegar a una RPC que nos lleva a realizar una cirugía conservadora de la mama. Con relación al caso se destaca la presencia un tumor en mama derecha a CSE; posterior a exámenes complementarios se diagnosticó CMI, los estudios de imagen indican la presencia presencia de dos ganglios que indican un proceso ocupativo con signos de malignidad de acuerdo con el sistema TNM se etapifica con T3 N1c M0, con un estadio III A.

Deman et al (16) reportan que el CMI es un subtipo raro de carcinoma de mama que representa menos del 5% de todos los casos de CM, patológicamente Kulka et al (17) describen que las lesiones presentan un patrón de polaridad invertida de adentro hacia afuera con una típica superficie secretora microvillosa similar a una cutícula que enfrenta al estroma, lo que resulta en un espacio entre el estroma y las células epiteliales neoplásicas generando una característica distintiva de este tipo de carcinoma, teniendo presente que la disposición celular típica de las células epiteliales son orientadas hacia el estroma. Wang et al (18) en su análisis retrospectivo, van más allá expresando que al ser una variante agresiva se encuentra vinculado con un comportamiento clínico más agresivo por su capacidad de recurrencia local, metástasis ganglionar, invasión linfovascular y metástasis a distancia, características que contribuyen a una alta tasa de recaída temprana y a un pronóstico desfavorable.

Nangong et al (14) en su investigación original describen características clínicas y de imagen del CMI. Estudiaron a 54 pacientes, logrando detectar con éxito un total de 69 lesiones, siendo los hallazgos ecográficos más comunes las masas hipoecoicas (50/69, 72.4%), patrones acústicos posteriores complejos (16/69, 23.1%), formas irregulares (61/69, 88.4%) y márgenes espiculados (38/69, 55.1%). Estas características ecográficas fueron consistentes con los resultados reportados por Jones et al (10), los cuales indicaron que las características más frecuentes del CMI fueron masas irregulares, hipoecoicas y espiculadas. Si comparamos la información descrita anteriormente con nuestro caso clínico, podemos evidenciar que el estudio ecografico de nuestra paciente reporta una distorsión de la arquitectura del tejido mamario debido a las características de la masa que se tornaba hipoecoica, mal definida, de bordes irregulares y con gran sombra acústica posterior.

En esta misma investigación original en relación a la resonancia magnetica, Nangong et al (14) emparejaron un total de 52 pacientes e identificaron un total de 68 lesiones. Los hallazgos más comunes fueron masas de forma irregular (53/68, 77.9%), con márgenes espiculados o irregulares (30/68, 44.1%;23/68, 33.8%) y curvas cinéticas tipo II o III (37/68, 55%; 27/68, 40%). La paciente presentó características similares en la RM, observándose una imagen de bordes irregulares, contornos espiculados, con realce heterogéneo con septos internos que captan el contraste, además, la curva con captación en los dos primeros minutos de forma rápida primer minuto y lavado rápido con curva tipo III. También observó que el 42.5% de las masas mostraban una mejora heterogénea, hallazgo contrario al informe de Alsharif et al (19) que demostró que la mayoría de las masas mostraban una mejora homogénea.

Tang et al (20) en su estudio retrospectivo comparo características clinicopatológicas en un grupo de 170 mujeres con CMI y 728 con carcinoma ductal invasivo (CDI), asoció que el CMI presentaba aumentos en la positividad de RP y RE en conjunto con la sobreexpresión de HER2, lo que concuerda con la paciente de nuestro caso al presentar RE 10%, RP 5% y expresión de HER2 (+++), de esta manera afirma que un aumento en la expresión de HER2 puede contribuir a las características altamente invasivas de este tipo de tumor.

Hurtado (15) en su revisión narrativa, sugiere que la terapia neoadyuvante es preferible en casos de enfermedad localmente avanzada refiriéndose a tumores que superan los 2 cm y presencia de positividad en los ganglios linfático, especialmente cuando existe

sobreexpresión o amplificación de HER2. En nuestro caso, la paciente exhibía una masa de 60*30*33mm y a nivel de la región axilar derecha dos ganglios con captación heterogénea del contraste. El autor sugiere que la meta terapéutica es lograr una respuesta patológica completa, la cual se considera un predictor de una mejor supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE), de esta manera se podrá optar por la posibilidad de evitar una mastectomía radical y tener la opción de realizar una cirugía conservadora de mama. De igual manera, la paciente alcanzó una respuesta patológica completa posterior a la neoadyuvancia, por lo que se efectuó una lumpectomía, la cual es una cirugía conservadora que se encarga de extirpar el tumor residual junto con un margen de tejido sano circundante, eliminando toda la enfermedad visible, dicho enfoque quirúrgico maximiza la conservación del tejido mamario mientras se garantiza una eliminación completa del cáncer residual.

Capelán et al (21) explican que en la oncología actual, la biología molecular ha tomado un papel central gracias al descubrimiento de nuevos objetivos moleculares y el desarrollo de terapias dirigidas, lo que ha transformado el tratamiento del cáncer. Por esta razón, se han incorporado en la terapia neoadyuvante tratamientos específicos, como la terapia de doble bloqueo con anticuerpos monoclonales (Trastuzumab y Pertuzumab), inhibidores de tirosina quinasa (Lapatinib) y conjugados anticuerpo-fármaco como el Trastuzumab Emtansina (TDMI).

Menard et al (22) explican que la proteína HER2 es un tipo de receptor de membrana celular compuesto por un dominio intracelular y otro extracelular, cuando las moléculas de HER2 se unen entre sí en la superficie celular (proceso de dimerización), activan la señalización intracelular, posterior a ello el dominio extracelular de HER2 induce la fosforilación del dominio intracelular, lo que desencadena la activación de las vías de señalización RAS y PI3K que son responsables de procesos como la proliferación celular, reparación del ADN dañado y supervivencia celular. Cuando HER2 está sobreexpresado en las células significa que hay una cantidad anormalmente alta de receptores HER2 en la superficie celular, lo que nos lleva a una activación excesiva de las vías de señalización intracelular y a una proliferación celular descontrolada, impulsando el desarrollo de tumores. Por ello Shi et al (23) describen que los mAbs anti-HER2 como el Trastuzumab y Pertuzumab que se usaron como esquema de neoadyuvancia y adyuvancia posterior a la cirugía en nuestra paciente, funcionan al bloquear la unión del ligando al dominio extracelular de HER2, en este proceso el Trastuzumab se adhiere al subdominio IV,

mientras que Pertuzumab se dirige al subdominio II. Dicha acción impide la dimerización de HER2, la cual es necesaria para la activación de la señalización celular que conduce al inicio del ciclo celular. En el estudio también se describe que las células que se encuentran recubiertas con Trastuzumab son eliminadas por células que dependen de anticuerpos como pueden ser los macrófagos, dicho proceso ayuda a eliminar las células cancerosas del organismo, lo que contribuye al efecto terapéutico de estos anticuerpos en el tratamiento del CMI con positividad para HER2.

En un estudio multicéntrico y abierto de fase II, se examinó la efectividad de cuatro tratamientos diferentes: el tratamiento A consistía en Trastuzumab más Docetaxel; el tratamiento B incluía Trastuzumab, Pertuzumab y Docetaxel; el tratamiento C combinaba Trastuzumab y Pertuzumab; finalmente el tratamiento D contenía Pertuzumab más Docetaxel. Finalizando el análisis se observó que la tasa de RPC fue superior en el brazo de tratamiento que recibió una combinación de quimioterapia con doble bloqueo anti-HER2, con un valor de $p=0.0141$ (Tratamiento A: 29%, Tratamiento B: 45.8%, Tratamiento C: 16.8%, Tratamiento D: 24%), también la proporción de pacientes que estaban libres de ganglios linfáticos en la cirugía fue mayor en el grupo B (24). Esta información concuerda con el esquema prescrito a nuestra paciente, la cual recibió cuatro ciclos de terapia de doble bloqueo con Trastuzumab, Pertuzumab y Docetaxel indicando una RPC.

En el ensayo clínico de fase II llamado BERENICE, se valoró la tolerancia cardiovascular de la combinación de Pertuzumab y Trastuzumab junto con quimioterapia durante el tratamiento de neoadyuvancia del CM HER2 positivo temprano. El estudio involucró a dos cohortes de pacientes con función cardíaca normal, 199 fueron asignados a la cohorte A, mientras que 202 a la cohorte B. Los pacientes en el primer grupo se les administró cuatro ciclos de Doxorubicina y Ciclofosfamida de alta intensidad, seguidos de 12 ciclos de Paclitaxel estándar junto con cuatro ciclos de Trastuzumab y Pertuzumab estándar. Mientras tanto, los pacientes que corresponden al segundo grupo recibieron cuatro ciclos de Ciclofosfamida, Fluorouracilo y Epirubicina estándar, seguidos de cuatro ciclos de Docetaxel y cuatro ciclos de Trastuzumab y Pertuzumab estándar. Los resultados mostraron que en la cohorte A, el 1.5% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca en etapas III/IV según la clasificación de la Asociación Americana del Corazón de Nueva York (NYHA), y el 6.5% experimentó una reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; mientras que en la cohorte B, el 2.0% experimentó una disminución

en la fracción de eyección ventricular izquierda, sin casos reportados de insuficiencia cardíaca. Concluyendo que el régimen de tratamiento neoadyuvante con Pertuzumab, Trastuzumab y quimioterapia demostró perfiles de seguridad cardíaca aceptables, sin identificar nuevas señales de seguridad (25), resultados que se relacionan con el estudio TRYPHAENA de fase II, donde reporta que la combinación de Pertuzumab con Trastuzumab y quimioterapia revelan tasas bajas de disfunción ventricular izquierda sintomática (26).

Siguiendo con los hallazgos de investigaciones previas, Swain et al (25), señalan que la tasa de RPC fue del 61.8% la cohorte A y del 60.7% en la cohorte B, al analizar subgrupos, se visualizó una RPC superior en pacientes con RH negativos y HER-2 positivos en comparación con aquellos con RH positivos. Esto sugiere que pacientes con RH negativos tienen una mejor respuesta; en general las tasas más altas de RPC se observaron en el subgrupo HER2 enriquecido. Esta aseveración se relaciona con el estudio de Schneeweiss et al (26) en donde randomizaron a 225 pacientes dividiéndolos en tres cohortes, en la cohorte A se administró fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) + Pertuzumab y Trastuzumab por 3 ciclos seguido de Docetaxel, trastuzumab y pertuzumab (THP) durante 3 ciclos; mientras que en la cohorte B se suministró FEC por 3 ciclos seguido de THP por 3 ciclos y finalmente en la cohorte C se suministró docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab (TCHP) durante 6 ciclos. En el análisis de estos tres subgrupos se visualizaron la existencia tasas más elevadas de RPC en el grupo con RH negativos (A:73.5%; B:62.5%; C:81.1%) en comparación con el grupo de RH positivos (A:41%; B:45.7%; C:47.5%), sin embargo estas aseveraciones no intentan comunicar que pacientes con RH positivos no tengan tasas adecuadas de RPC, como en el caso de nuestra paciente que RH positivos y con un esquema adecuado pudo conseguir una RCP, los resultados de ambos autores nos orientan a determinar que existen mejores tasas RCP cuando el carcinoma presenta el subgrupo HER2 enriquecido.

PERSPECTIVA DEL PACIENTE

La enfermedad es un completo reto, escuchar la palabra “cáncer” en un principio puede sonar como un sinónimo de muerte, sin embargo, debemos acudir a los médicos más competentes que estén al alcance de nuestras manos y afrontar cada directriz que ellos te asignen, particularmente lo más duro de mi tratamiento fueron los primeros ciclos de quimioterapia y sus instantáneos efectos secundarios que me ocasionaron los cuales fueron: vómitos, falta de apetito, bajar de peso y la alopecia. No existe una medicina que pueda calmar esos síntomas, sin embargo, eres consciente de que estas tratando de curarte.

La cirugía también fue un momento duro en este proceso, los efectos luego de la cirugía son los más fuertes característicamente el malestar general acompañados de vómitos, pero a la vez eres consciente de que si estas en la cirugía es porque la terapia dio resultado y el tumor disminuyo de tamaño y no fue necesaria la extracción de la mama completa, sin duda que la palabra cáncer da miedo pero debemos aprender a vivir con él y hacer algo al respecto por más duro que sea la terapia o la cirugía es posible ganar la batalla.

CONCLUSIONES

El CM es una enfermedad maligna que se origina en el tejido mamario convirtiéndose en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial, el CMI que presento nuestra paciente tiende a presentar un comportamiento biológico más agresivo, con una mayor propensión a la diseminación linfática acompañado de un peor pronóstico en comparación con otros subtipos de CM.

El CMI no solo representa un desafío médico debido a su agresividad, sino que también implica profundas consecuencias sociales, económicas y emocionales para las pacientes, haciendo hincapié en la necesidad de un enfoque integral que aborde tanto el tratamiento médico como el apoyo psicosocial y económico.

Socialmente existe una estigmatización y cambios en su dinámica familiar y social, afectando su calidad de vida y su rol dentro de la comunidad. Económicamente, el tratamiento puede incluir cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapias dirigidas representando una carga financiera significativa tanto para la paciente, su entorno familiar y también para el sistema de salud, pues los costos de tratamiento asociados con la pérdida de ingresos debido a la incapacidad para laborar, en conjunto con gastos médicos directos e indirectos, pueden llevar a una situación de estrés financiero considerable. Emocionalmente, el impacto de un diagnóstico de CM es devastador, las pacientes pueden

experimentar una amplia gama de emociones, incluyendo ansiedad, depresión, desesperanza y miedo. La incertidumbre sobre el futuro y la preocupación por los efectos secundarios del tratamiento pueden afectar negativamente su bienestar psicológico. También es importante tener en cuenta la angustia y la baja de autoestima que puede ocasionar la alteración de la imagen corporal, especialmente en un contexto donde la identidad femenina está a menudo vinculada con la apariencia física.

A medida que la comprensión de la biología del CM avanza con el paso de los años, nos dejan claro que el esquema terapéutico depende de las características clinicopatológicas del subtipo de cáncer que se presente. La necesidad de la inmunohistoquímica es vital para obtener características especiales de cada carcinoma, los cuales orientan a administrar un esquema de neoadyuvancia que pueden incluir mAbs en conjunto con agentes quimioterapéuticos, respaldados por una serie de estudios que indican las ventajas de la terapia de neoadyuvancia como: la disminución del tamaño de la masa tumoral y la ausencia de metástasis a ganglios linfáticos y a distancia. En nuestro caso se logró demostrar que la efectividad de terapia de doble bloqueo con anticuerpos monoclonales, como terapia de neoadyuvancia para llegar a una respuesta patológica completa, la cual nos permite efectuar una cirugía conservadora de la mama como la lumpectomía, misma que extirpa el tumor residual junto con un margen de tejido normal alrededor de él, conservando la mayor parte del seno.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Bustamante L, Falcón L, Sánchez W. Carcinoma micropapilar de mama, revisión de literatura a propósito de un caso. *Interciencia*. 2013;4(4):195–200.
2. Rodríguez Y, Martínez J, Martínez Y, Roldán F. Carcinoma micropapilar invasivo de la mama: una neoplasia poco frecuente, a propósito de un caso. *MediSur*. 2018;16(1):104–9.
3. Xingjuan Z, Xuan Y, Runfang G, Zhai L. Carcinoma de mama mucinoso puro HER2 positivo. *Medicamento*. 2020;99(33):1–4.
4. Verras G, Mulita F, Tchabashvili L. Micropapillary breast carcinoma: from molecular pathogenesis to prognosis. *Dovepress*. 2022;14(1):41–61.
5. Khalid S, Atiq A, Khalid F, Khan F, Bashir A. Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast With Solid Papillary Carcinoma: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(6):1–6.
6. Lewis G, Xing Y, Haque W, Patel T. Prognosis of lymphotropic invasive micropapillary breast carcinoma analyzed by using data from the national cancer database. *Cancer Commun*. 2019;39(60):1–9.
7. Ward F, Avendaño G, Iguace F, Bugarin J. Carcinoma micropapilar invasivo de mama nuestra experiencia en el hospital de clínicas José de San Martín. *Rev Argentina Mastologíaastología*. 2014;33(120):269–78.
8. Shigematsu H, Nakamura Y, Tanaka K, Shiotani S. A case of HER-2-positive advanced inflammatory breast cancer with invasive micropapillary component showing a clinically complete response to concurrent trastuzumab and paclitaxel treatment. *Int J Clin Oncol*. 2010;15(6):615–20.
9. Encalada G, Ortiz K. Calidad de vida relacionada con la salud y factores asociados en mujeres con cáncer de mama del Instituto del Cáncer, Solca, Cuenca-Ecuador, 2017-2018. Universidad de Cuenca; 2018.
10. Jones K, Guimaraes L, Reynolds C, Ghosh K. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: imaging features with clinical and pathologic correlation. *Am J Roentgenol*. 2023;200(9):689–95.
11. Castellet C, Tresserra F, Pellisé M, Sánchez M, Fábregas R, Baulies S, et al.

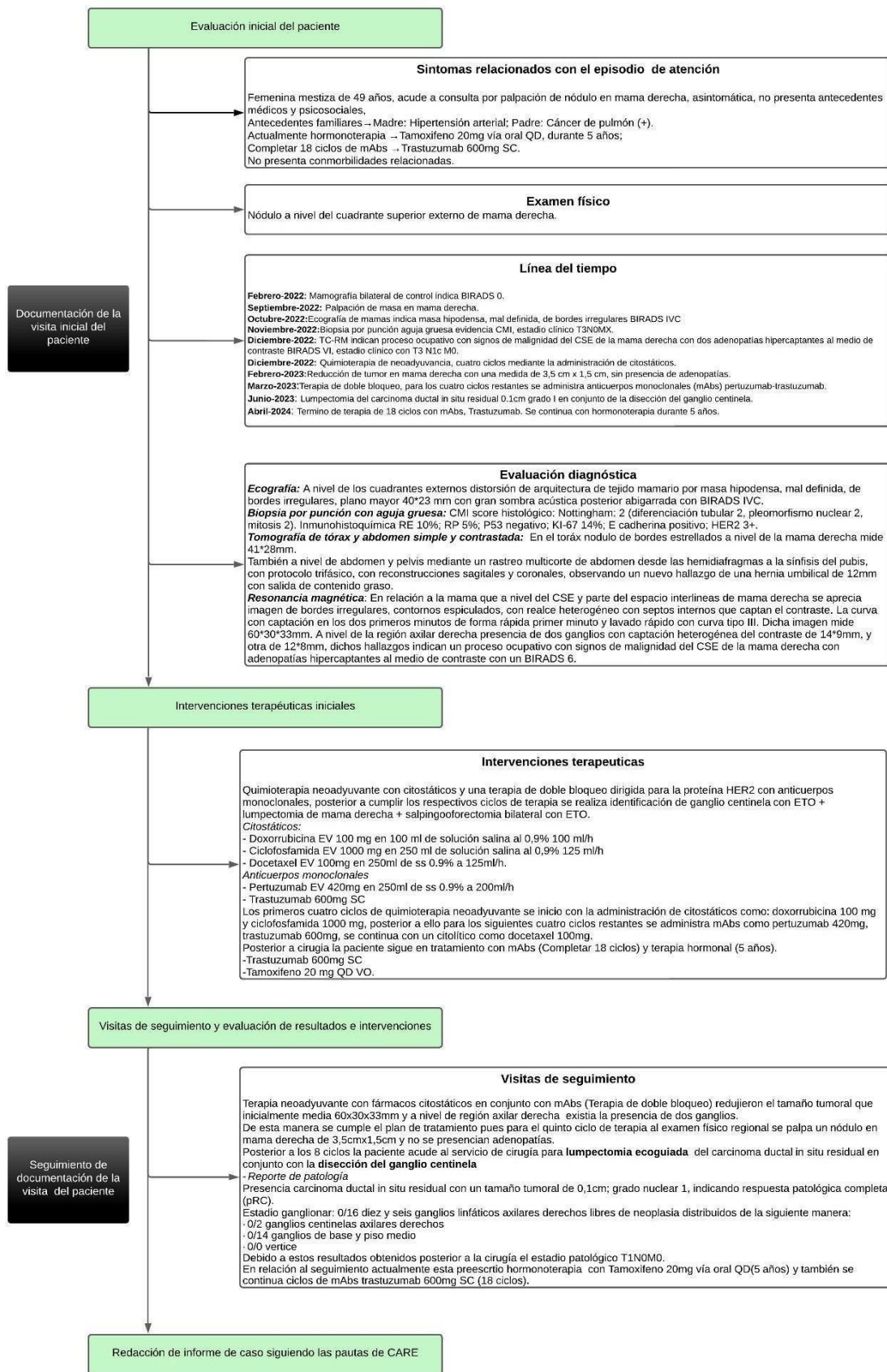
- Carcinoma micropapilar infiltrante de la mama, pronóstico a largo plazo. *Rev Senol y Patol Mamar*. 2023;36(3):1–9.
12. Yang Y, Liu B, Zhang X. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;140(8):799–805.
 13. Cheng Y, Zhang P, Huang Y, Zhang Z, Tang R, Chi F, et al. Development and validation of nomograms to predict survival in patients with invasive micropapillary carcinoma of the breast. *BMJ Open*. 2023;13(2):1–10.
 14. Nangong J, Cheng Z, Yu L, Zheng X, Ding G. Invasive micropapillary breast carcinoma: a retrospective study on the clinical imaging features and pathologic findings. *Front Surg*. 2022;9:1–12.
 15. Hurtado V. Tratamiento Neoadyuvante en cáncer de mama HER2 positivo, la era de la terapia dirigida. *Oncol*. 2020;30(3):237–48.
 16. Deman F, Punie K, Laenen A, Neven P, Oldenburger E, Smeets A, et al. Assessment of stromal tumor infiltrating lymphocytes and immunohistochemical features in invasive micropapillary breast carcinoma with long-term outcomes. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;184:985–98.
 17. Kulka J, Madaras L, Floris G, Lax S. Papillary lesions of the breast. *Virchows Arch*. 2022;480:65–84.
 18. Wang S, Zhang Y, Yin F, Wang X, Yang Z. Survival outcomes after breast-conserving therapy compared with mastectomy for patients with early-stage invasive micropapillary carcinoma of the breast: a SEER population-based study. *Front Oncol*. 2021;11:1–11.
 19. Alsharif S, Daghistani R, Kamberoğlu A, Omeroglu A, Meterissian S, Mesurolle B. Mammographic, sonographic and MR imaging features of invasive micropapillary breast cancer. *Eur J Radiol*. 2014;83:1375–80.
 20. Tang S, Yang J, Du Z, Tan Q, Zhou Y, Zhang D, et al. Clinicopathologic study of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Oncotarget*. 2017;8(26):42455–65.
 21. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, Bozovic I, Saini K, Sotiriou C, et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(2):273–82.

22. Ménard S, Pupa S, Campiglio M, Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cáncer. *Oncogene*. 2003;22:6570–8.
23. Shi Y, Fan X, Deng H, Brezski R., Rycyzyn M, Jordan R, et al. Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with fcy receptors on macrophages. *J Immunol*. 2015;194(9):4379–86.
24. Gianni L, Pienkowski T, Im Y, Roman L, Tseng L, Liu M, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25– 32.
25. Swain S, Ewer M, Viale G, Delalogue S, Ferrero J, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018;29(3):646–53.
26. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278–84.

ANEXOS

Anexo A: Diagrama de flujo de informes de casos siguiendo los lineamientos de CARE

Figura 3. Diagrama de flujo lineamientos CARE



Fuente: elaboración propia. Datos obtenidos de la historia clínica de la paciente.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Alex Xavier Navas Luna portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106023807**.
En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación
**“Carcinoma micropapilar invasivo de mama: tratamiento de doble bloqueo con
trastuzumab- pertuzumab, a propósito de un caso”**, de conformidad a lo
establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los
Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad
Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso
no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales.
Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la
publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de
conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación
Superior.

Cuenca, 15 de julio de 2025



F:

Alex Xavier Navas Luna

C.I. 0106023807