



Tratamiento Neoadyuvante en cáncer de mama HER2 positivo. La era de la terapia dirigida

Neoadjuvant treatment in HER2 positive breast cancer. The Age of Targeted Therapy.

***Correspondencia:**

mavel1112@hotmail.com

Teléfono [593] 099 8023 066

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 245

Recibido: 10 Octubre 2020

Aceptado: 21 Noviembre 2020

Publicado: 31 Diciembre 2020

Editor: Dra. Katherine García Matamoros

Membrete bibliográfico:

Hurtado V. Tratamiento Neoadyuvante en cáncer de mama HER2 positivo. La era de la terapia dirigida. Rev. Oncol. Ecu 2020;30(3):237-248.

DOI: <https://doi.org/10.33821/493>

Copyright Hurtado V, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Verónica Hurtado Hurtado *1

1. Postgrado de Oncohematología, Universidad Estatal de Guayaquil.

Resumen

Introducción: El tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo ha ido evolucionando a través del tiempo, con la implementación de nuevas estrategias de manejo terapéutico. Es de esta manera como el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-HER2 sigue siendo el tratamiento estándar en este subtipo de cáncer, los primeros estudios en los que se evidencia su eficacia son el realizado por el Dr. Buzdar y el estudio NOAH en los cuales las pacientes alcanzaron mayores tasas de respuesta patológica completa en comparación con quimioterapia sola, así como también un mayor número de cirugías conservadoras de mama en lugar de mastectomía.

Con el paso de los años se han ido desarrollando nuevas estrategias de manejo terapéutico, así tenemos el doble bloqueo anti-HER2 con los anticuerpos monoclonales trastuzumab y pertuzumab que han mejorado las tasas de respuesta patológica completa. Además se ha incluido al lapatinib un inhibidor de tirosina quinasa como parte de las terapias dirigidas. Se ha dilucidado si las antraciclinas confieren un beneficio adicional al tratamiento neoadyuvante y los estudios demuestran que el beneficio es el mismo que otros esquemas de quimioterapia.

Es en realidad la quimioterapia indispensable en la neoadyuvancia, el estudio PHERGain demuestra que existen pacientes que pueden alcanzar respuesta patológica completa solo con el doble bloqueo anti-her2 (trastuzumab y pertuzumab) lo que evitaría la toxicidad innecesaria por quimioterapia, y se podrían desarrollar estrategias para el manejo de aquellas pacientes que no alcanzaron una respuesta patológica completa posterior al doble bloqueo. Aún queda un campo amplio por explorar y con estudios en curso al momento.

Palabras claves:

DsCS: Receptor ErbB-2, Trastuzumab, Neoplasias de la Mama, Quimioterapia Adyuvante, Ado-Trastuzumab Emtansina.

Texto libre: Enfermedad HER2 positivo, HER2 positivo localmente avanzado, Tratamiento anti-HER2, Doble bloqueo anti-HER2, Tratamiento neoadyuvante anti-HER2.

DOI: 10.33821/493

Abstract

Introduction: The neoadjuvant treatment of HER2 positive breast cancer has evolved over time, with the implementation of new therapeutic management strategies. It is in this way that trastuzumab, an anti-HER2 monoclonal antibody continues to be the standard treatment in this subtype of cancer, the first studies in which its efficacy is evidenced are the one carried out by Dr. Buzdar and the NOAH study in which patients achieved higher rates of complete pathological response compared to chemotherapy alone, as well as a higher number of breast-conserving surgeries rather than mastectomy.

Over the years, new therapeutic management strategies have been developed, thus we have the double anti-HER2 blockade with the monoclonal antibodies trastuzumab and pertuzumab that have improved the rates of complete pathological response. In addition, lapatinib, a tyrosine kinase inhibitor, has been included as part of targeted therapies. It has been elucidated whether anthracyclines confer an additional benefit to neoadjuvant treatment and studies show that the benefit is the same as other chemotherapy regimens.

It is actually the essential chemotherapy in neoadjuvant therapy, the PHERGain study shows that there are patients who can achieve a complete pathological response only with the double anti-her2 blockade (trastuzumab and pertuzumab), which would avoid unnecessary toxicity due to chemotherapy, and strategies could be developed for the management of those patients who did not achieve a complete pathological response after double blockade. There is still a wide field to explore and with studies underway at the moment.

Keywords:

MESH: Receptor, ErbB-2; Trastuzumab; Breast Neoplasms; Chemotherapy, Adjuvant; Ado-Trastuzumab Emtansine.

Free Text: HER2 positive disease, locally advanced HER2 positive, Anti-HER2 treatment, Anti-HER2 double blockade, Neoadjuvant anti-HER2 treatment

DOI: 10.33821/493

Introducción

El cáncer de mama HER2 positivo representa aproximadamente el 25% a 30% de todos subtipos de cáncer de mama [1]. Comprende un subgrupo con características de mayor agresividad junto con la variante triple negativo. Se debe considerar la neoadyuvancia en enfermedad localmente avanzada con tumor mayor a 2 cm, ganglio linfático positivo o carcinoma inflamatorio, todos con sobreexpresión o amplificación de HER2 [2].

Los objetivos del tratamiento son: alcanzar respuesta patológica completa como predictor de mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG), aumentar la probabilidad de cirugía conservadora de mama en lugar de mastectomía y evaluar la sensibilidad del tumor a la quimioterapia.

Un meta análisis en el que se revisaron nueve ensayos randomizados, con una muestra de 3946 pacientes, se comparó la quimioterapia neoadyuvante versus la quimioterapia adyuvante y los resultados mostraron que no había diferencia entre las dos grupos de tratamiento en cuanto a riesgo de muerte, progresión de la enfermedad o recurrencia a distancia, sin embargo se observó un mayor riesgo de recurrencia local en aquellos pacientes que posterior a la neoadyuvancia solo recibieron tratamiento de radioterapia. De esta manera se puede determinar que la eficacia de las 2 modalidades de tratamiento es similar [3].

Desde los primeros estudios con trastuzumab como parte del tratamiento prequirúrgico, se observa una mejora en la SLE y la SG, en comparación con pacientes tratados con quimioterapia aislada.

Con el paso de los años la biología molecular ha ido ocupando un lugar privilegiado en el campo de oncología con el descubrimiento de nuevos blancos moleculares y el advenimiento de terapias dirigidas que han revolucionado la terapéutica oncológica, prolongando la supervivencia de pacientes que no respondían favorablemente a los esquemas de quimioterapia. Es de esta manera que se han introducido como parte del tratamiento neoadyuvante terapias dirigidas como los anticuerpos monoclonales (Trastuzumab y Pertuzumab), el conjugado anticuerpo-fármaco trastuzumab emtansina (TDMI), y los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) como lapatinib [4, 5].

El rol de la Respuesta Patológica Completa

La respuesta patológica completa (pRC) se considera como un predictor de beneficio clínico a largo plazo y se define como la ausencia de cáncer invasivo en la mama y en los nódulos linfáticos tras la quimioterapia neoadyuvante. Se ha asociado con mejores resultados en cuanto a SLE y SG especialmente en pacientes con tumores HER2 positivo y triple negativo [6].

En un estudio publicado en el 2012 en el que se analizaron siete ensayos aleatorizados con 6377 pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos, se encontró una mejor SLE en pacientes con pRC especialmente en luminal B/HER2 negativo ($P=0.005$), HER2 positivo ($P=0.001$) y tumores triple negativo ($P=0.001$) pero no en luminal A ($P=0.39$) ni en luminal B HER2 positivo ($P=0.45$). Finalmente la pRC se asoció con mejor pronóstico en pacientes con tumores HER2 positivo (no luminales) y triple negativo [7].

Un segundo estudio en el que se analizaron doce ensayos aleatorizados, se obtuvieron los datos de 11955 pacientes que tras la neoadyuvancia fueron sometidas a cirugía y se encontró que la erradicación tumoral en mama y ganglios linfáticos se asoció con una mejor SLE y SG en relación con la erradicación del tumor solo en la mama. La mejor asociación entre la pRC y supervivencia se observó en los subtipos agresivos (triple negativo; luminal B HER2 negativo de alto grado; y HER2 positivo receptor hormonal (RH) negativo); mientras que la asociación más débil se encontró para tumores de bajo grado y RH positivo, y para

HER2 positivo y RH positivo. En el análisis de subgrupos no se pudo valorar la pRC como criterio para mejorar la SLE y la SG [8].

Mecanismo de Acción De Los Agentes Anti-Her2

La familia HER está conformada por 4 miembros (HER1, HER2, HER3 y HER4), que son receptores del factor de crecimiento epidérmico, constituyen proteínas transmembrana que al unirse con su ligando extracelular activan las vías de señalización intracelular [9].

HER2 es el blanco molecular en este subtipo de cáncer, está constituido por un dominio intracelular y otro extracelular este último posterior a su dimerización induce la fosforilación intracelular que activa las vías de señalización intracelular como son la vía del RAS (RAS / RAF / MEK / ERK) y la vía del PI3K (PI3K / AKT / mTOR) desencadenando el inicio del ciclo celular, contribuyendo a la supervivencia y proliferación celular así como procesos de reparación de ADN mutado. La importancia radica en la sobreexpresión de HER2 que lleva a una proliferación descontrolada y el desarrollo de tumorigénesis [10].

Los anticuerpos monoclonales anti-HER2 como el trastuzumab, pertuzumab y TDMI actúan bloqueando la unión del ligando al dominio extracelular de HER2 mediante su unión el primero al subdominio IV y el segundo al subdominio II de HER2 impidiendo su dimerización y evitando el inicio de acontecimientos que llevan a la activación del ciclo celular. A su vez estas células cubiertas de trastuzumab son fagocitadas por células dependientes de anticuerpos como los macrófagos [11].

Por otra parte los ITK como el lapatinib actúan sobre el dominio intracelular, compitiendo por el sitio de unión de ATP, impidiendo su fosforilación y evitando la activación del ciclo celular e induciendo apoptosis [12].

El Papel del Trastuzumab en los Primeros Estudios de Neoadyuvancia

Los primeros estudios en los que se evaluó el beneficio que el trastuzumab confería a la neoadyuvancia fueron el del Dr. Buzdar publicado en el 2005 en el que los pacientes fueron aleatorizados en 2 brazos con y sin trastuzumab: el Brazo A: 4 ciclos de paclitaxel seguido de 4 ciclos de fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) y el Brazo B: mismo esquema que el Brazo A más trastuzumab semanal por 24 semanas, en el análisis final la pRC fue del 26% vs 65.2% a favor del grupo que contenía trastuzumab ($P=0.016$) [13].

Un segundo estudio, el NOAH de fase III con un diseño similar al anterior, el objetivo primario fue la SLE; los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos que tenían como quimioterapia Neoadyuvante doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexate y 5 fluorouracilo: el grupo A recibió trastuzumab por 1 año (en neoadyuvancia y adyuvancia) y el grupo B sin trastuzumab. La pRC fue del 38% vs 19% con y sin trastuzumab ($P=0.001$). La SLE a 3 años fue del 71% vs 56% ($P=0.013$) a favor del grupo que recibió trastuzumab [14].

HannaH es un estudio de fase III de no inferioridad en neoadyuvancia donde se demostró que trastuzumab subcutáneo no es inferior al estándar intravenoso, los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos que recibieron 8 ciclos de quimioterapia neoadyuvante

concurrente con trastuzumab intravenoso o subcutáneo. La pRC fue del 45.4% con el trastuzumab subcutáneo versus 40.7% con el trastuzumab intravenoso con una diferencia del 4.7% [15].

El estudio de fase II Neosphere evaluó la eficacia de 4 brazos de tratamiento: Brazo A: trastuzumab más docetaxel; Brazo B: trastuzumab, pertuzumab y docetaxel; Brazo C: trastuzumab más pertuzumab; y Brazo D: pertuzumab más docetaxel. En el análisis final la pRC fue mayor en el grupo que recibió quimioterapia más doble bloqueo anti HER2 con una $P=0.0141$ (Brazo A: 29%, Brazo B: 45.8%, Brazo C: 16.8%, Brazo D: 24%). La SLE a 5 años fue mayor en el grupo que tuvo una mejor Prc [16-17].

El GeparQuattro es un ensayo clínico publicado en el 2010 en el que participaron 1509 pacientes para recibir tratamiento neoadyuvante, 445 pacientes con tumores HER2 positivo, y el resto de pacientes HER2 negativo conformaban el grupo de referencia. Se aleatorizaron para recibir 8 ciclos de quimioterapia basada en taxanos y antraciclinas pero solo con trastuzumab el grupo con receptores HER2 positivo, los resultados finales fueron una respuesta patológica más alta en el grupo que recibió trastuzumab que fue del 31.7%, un 16% superior a la del grupo de referencia que era del 15.7%. La tasa de conservación de la mama fue similar en los 2 grupos, de 63.1% en el grupo que recibió trastuzumab versus 64.7% en el grupo de referencia. Neutropenia febril grado III y IV y conjuntivitis fueron más frecuentes en el grupo con trastuzumab [18].

Estos estudios demostraron que la adición de trastuzumab a la quimioterapia como parte del tratamiento neoadyuvante en pacientes HER2 positivo permitieron alcanzar respuestas patológicas más altas que con quimioterapia sola.

El Beneficio del Doble Bloqueo Anti Her2

El GeparSepto—GBG 69 es un estudio de fase III publicado en el 2016 en el que se aleatorizaron 1206 pacientes de manera proporcional 1:1. En este estudio se evaluó si el nab-paclitaxel semanal (12 semanas) en comparación con paclitaxel semanal (12 semanas) podría incrementar la proporción de pacientes que alcanzan pRC. Ambos brazos fueron seguidos de 4 ciclos de quimioterapia con epirrubicina y ciclofosfamida, además recibieron concomitantemente trastuzumab y pertuzumab desde el inicio del estudio. Luego de la cirugía continuaron recibiendo trastuzumab hasta completar 1 año. La pRC fue mayor en el grupo que recibió nab-paclitaxel que en el grupo de paclitaxel (38% versus 29% $P=0.00065$). El nab-paclitaxel no fue inferior al paclitaxel [19].

La actualización de este estudio con un seguimiento de 4 años nos muestra que los pacientes tratados con nab-paclitaxel tuvieron una SLE superior al grupo tratado solo con paclitaxel (84% versus 76.3% $p=0.002$) mientras que en la SG no hubo una diferencia estadísticamente significativa. Además se observó neuropatía sensorial periférica en el grupo de nab-paclitaxel que mejoró con la reducción de la dosis [20].

El estudio KRISTINE publicado en el 2017 es un estudio de fase III, participaron 444 pacientes, aleatorizadas proporcionalmente 1:1 para recibir en el brazo A: 6 ciclos de TDMI más pertuzumab y en el brazo B: docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab por 6

ciclos. En el análisis final se encontró que había una mejor pRC en el grupo que recibió pertuzumab y trastuzumab en relación al brazo que recibió TDMI (55.7% versus 44.4% $P=0.016$ [21]).

BERENICE es un estudio de fase II no aleatorizado, multicéntrico abierto, publicado en el 2017. Aquí los pacientes fueron divididos en 2 grupos para recibir tratamiento neoadyuvante. El brazo A recibió 4 ciclos de dosis densas de doxorubicina y ciclofosfamida (ddAC) seguido de 12 ciclos de paclitaxel semanal y 4 ciclos de trastuzumab y pertuzumab cada 3 semanas. Mientras que el brazo B recibió 4 ciclos de FEC seguido de 4 ciclos de docetaxel, pertuzumab y trastuzumab. La incidencia de insuficiencia cardíaca de clase III / IV fue baja y compatible con TRYPHAENA. La pRC fue del 61.8% en el brazo A y de 60.7% en el brazo B, pero en el análisis de subgrupos se observó una mayor pRC en los pacientes HER2 positivo con RH negativos en comparación con pacientes HER2 positivo RH positivos, lo que demuestra que los pacientes con RH negativos responden mejor que aquellos con RH positivos. Además se observó una marcada diferencia en pRC a favor del grupo con RH negativos que recibió ddAC versus el grupo con RH negativos que recibió FEC (81.5 % vs 68%). Este es el primer estudio en el que se utiliza ddAC encontrándose mayores tasas de pRC con este esquema en comparación con FEC y, en general las tasas más elevadas de pRC se observó en el subgrupo HER2 enriquecido [22].

PAMELA es un estudio de fase II de un solo brazo, participaron 137 pacientes, tiene por objetivo demostrar que el subtipo HER2 enriquecido es el que más se beneficia con el doble bloque anti HER2. Las pacientes recibieron lapatinib diario y trastuzumab durante 18 semanas, aquellas con RH positivos recibieron letrozol o tamoxifeno adicional. Finalmente se observó que la población con HER2 enriquecido tenía una mayor pRC en comparación con las pacientes que no tenían HER2 enriquecido (41% vs 10%) [23].

El TRAIN-2 publicado en el 2019 es un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado en el que participaron 418 pacientes. El objetivo del estudio era evaluar si las antraciclinas en la neoadyuvancia mejoraban la tasa de pRC en comparación con el protocolo de carboplatino y paclitaxel. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos que recibieron en común el doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab pero el grupo A recibió antraciclinas (esquema FEC por 3 ciclos seguido de paclitaxel y carboplatino cada 3 semanas por 6 ciclos) y el grupo B recibió 9 ciclos de carboplatino y paclitaxel. Al final no hubo diferencia entre los dos grupos (pRC 67% vs 68). En el seguimiento a 3 años la SLE fue similar (92.7% vs 93.5%) al igual que SG (97.7 vs 98%) [24].

El estudio de fase II Triphaena tuvo como objetivo primario la seguridad cardíaca; los pacientes fueron aleatorizados en 3 brazos: Brazo A: FEC + Trastuzumab y pertuzumab (HP) por 3 ciclos seguido de Docetaxel, trastuzumab y pertuzumab (THP) x 3 ciclos; Brazo B: FEC x 3 ciclos seguido de THP x 3 ciclos, Brazo C: Docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab (TCHP) por 6 ciclos. En el análisis final el grupo que recibió TCHP tuvo mejor pRC que los otros grupos con antraciclinas. En el análisis por subgrupos se observó mejores tasas de pRC en el grupo con RH negativos (73.5% A vs 62.5% B vs 81.1 C) que en el grupo con RH positivos (41% A vs 45.7% B vs 47.5% C) [25].

En el estudio de fase II EORTC 10054 se evaluó si había algún beneficio con el doble bloque anti HER2 a través de sus dominios intracelular y extracelular en la neoadyuvancia.

Participaron 128 pacientes aleatorizados en 3 brazos para recibir Brazo A: Quimioterapia más trastuzumab y lapatinib. Brazo B: Quimioterapia más trastuzumab y Brazo C: Quimioterapia más lapatinib; los resultados fueron una mejor pRC en la mama y, en la mama y los ganglios a favor del doble bloqueo (60% y 65%), una respuesta intermedia en el brazo con trastuzumab (52% y 52%) y una respuesta menor en el brazo con lapatinib (46% y 36%). Sin embargo se observó una mayor toxicidad grado III y IV en los grupos que tenían lapatinib (diarrea 18% y toxicidad hepática 8%) [26].

Los Inhibidores de Tirocin Quinasa en el Tratamiento Neoadyuvante

Los estudios GeparQuinto y NeoALLTO analizaron la eficacia de los ITK en la neoadyuvancia; el primero comparó lapatinib con trastuzumab en combinación con quimioterapia basada en taxanos y antraciclinas, la pRC fue menor en el grupo que recibió lapatinib 30.7% vs 25% ($P=0.24$) [27].

En el segundo estudio los pacientes fueron aleatorizados en tres brazos a lapatinib oral 1500 mg, a trastuzumab intravenoso dosis semanal y a lapatinib más trastuzumab. Los 3 brazos fueron administrados por 6 semanas seguido de paclitaxel semanal por 12 semanas, la pRC fue significativamente mayor en el grupo que recibió lapatinib más trastuzumab 51.3% versus 29.5% con trastuzumab y 24.7% con lapatinib lo cual demuestra el beneficio del doble bloqueo [28].

Estrategia de Desescalación

Una propuesta de quimioterapia de desescalación se llevó a cabo en el estudio PHERGain presentado en el Congreso Virtual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2020, en el cual participaron 376 pacientes que fueron aleatorizadas en dos brazos: Brazo A recibió TCHP y el Brazo B recibió el protocolo HP con o sin terapia endócrina. Se les realizó un FDG-PET/CT (F-PET) previo al tratamiento y después de 2 ciclos de quimioterapia, las pacientes del brazo A completaron 6 ciclos de TCHP, mientras que aquellas del brazo B que presentaron respuesta metabólica temprana en el F-PET continuaron con el mismo esquema (HP) hasta completar 6 ciclos y, las que no presentaron respuesta metabólica temprana recibieron adicional TCHP por 6 ciclos. Luego de la cirugía se evaluó la pRC, las pacientes del brazo B que no alcanzaron pRC recibieron TCHP por 6 ciclos en la adyuvancia. La pRC en el brazo A fue del 57,7% y en el brazo B de 35.4% [29].

De los pacientes del brazo B el 79.6% eran respondedores al F-PET y de ellos el 39.7% presentaron pRC. Según los receptores hormonales entre los pacientes respondedores a F-PET la pRC fue del 44.3% en RH negativos y 35% en RH positivos. Este estudio nos enseña una estrategia para identificar pacientes que no se benefician de quimioterapia y evitar la toxicidad [29].

Factores Predictores de Recaída tras la Respuesta Patológica Completa

La identificación de pacientes con alto riesgo de recaída a pesar de una pRC tras la quimioterapia neoadyuvante nos permitirá planificar controles más exhaustivos e implementar terapias más agresivas.

Con este fin se realizó un análisis retrospectivo publicado en el 2019, la información se obtuvo de una base de datos, fueron seleccionados 2188 pacientes que presentaron pRC, con un seguimiento de 59 meses se encontró una menor SG en pacientes con gran carga tumoral al debut (cT3 y T4), en el subtipo histológico lobulillar y en presencia de ganglios linfáticos positivos, factores que podrían predecir un mayor riesgo de recaída temprana. (30)

Conclusiones

La determinación de blancos moleculares y el desarrollo de terapias dirigidas ha sido el mayor avance de los últimos tiempos en el campo de la oncología clínica que ha permitido una mayor supervivencia de pacientes portadoras de este subtipo de cáncer.

La introducción del trastuzumab como parte del tratamiento neoadyuvante ha permitido un aumento de cirugías conservadoras de la mama en lugar de mastectomía; además un mayor número de pacientes han alcanzado pRC en relación con quimioterapia aislada. Sin embargo este aumento de supervivencia aún era limitado por lo que se han estudiado nuevas estrategias y terapias dirigidas como los ITK y la asociación de anticuerpos monoclonales, logrando las mejores tasas de pRC con el doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) como parte del tratamiento pre quirúrgico. Siendo las antraciclinas uno de los pilares del tratamiento de cáncer de mama, se ha estudiado si su participación es indispensable en este subtipo de cáncer sin embargo en varios ensayos clínicos se ha demostrado que el beneficio es el mismo que con otros esquemas de quimioterapia y más bien podría contribuir al aumento de cardiotoxicidad en el paciente.

Si bien la quimioterapia ha sido el tratamiento estándar en el cáncer, hay pacientes en los cuales no sería indispensable su administración, alcanzando respuestas patológicas completas solo con el doble bloqueo anti-HER2, una propuesta demostrada en uno de los últimos estudios presentados en ASCO 2020 y que aún se encuentra en seguimiento. El mayor número de respuestas patológicas completas alcanzadas, ha permitido lograr mejores tasas de SLE y SG que ha sido el principal objetivo del tratamiento neoadyuvante a favor de la salud de nuestras pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos al personal de la Biblioteca del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” Solca-Guayaquil, lugar en donde se realizó el presente estudio.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Información adicional

Abreviaturas

SG: Supervivencia global.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

TDMI: Trastuzumab emtansina.

RH: Receptores hormonales.

ITK: Inhibidores de tirosina quinasa.

cRP: Respuesta patológica completa.

ddAC: Dosis densas de doxorubicina y ciclofosfamida.

FEC: Fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida.

TCHP: Docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab.

THP: Docetaxel, trastuzumab y pertuzumab.

HP: Trastuzumab y pertuzumab.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de la autora del presente artículo.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

No aplica para el presente estudio.

Consentimiento para publicación

No aplica para estudio de revisión narrativa.

Información de los autores

Verónica Hurtado Hurtado, Médico, por la Universidad Central del Ecuador.

Postgrado de Oncohematología, Universidad Estatal de Guayaquil.

Correo: mavel1112@hotmail.com



<https://orcid.org/0000-0002-6861-3706>

Referencias

1. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989 May 12;244(4905):707-12. DOI: 10.1126/science.2470152. PMID: [2470152](#).
2. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 May;19(5):1508-16. DOI: 10.1245/s10434-011-2108-2. Epub 2011 Dec 23. PMID: [22193884](#).
3. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Feb 2;97(3):188-94. DOI: 10.1093/jnci/dji021. PMID: [15687361](#).
4. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, Bozovic I, Saini KS, Sotiriou C, et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2013 Feb;24(2):273-282. DOI: 10.1093/annonc/mds328. Epub 2012 Aug 21. PMID: [22910839](#).
5. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):46-53. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.124. PMID: [12506169](#).
6. Von Minckwitz G, Kaufmann M, Kuemmel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer JU, et al. Correlation of various pathologic complete response (pCR) definitions with long-term outcome and the prognostic value of pCR in various breast cancer subtypes: Results from the German neoadjuvant meta-analysis. *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2011;29(15_suppl):1028-1028.
7. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, 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. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796-804. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595. Epub 2012 Apr 16. PMID: [22508812](#).
8. 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 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986. PMID: [24529560](#).
9. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001 Feb;2(2):127-37. DOI: 10.1038/35052073. PMID: [11252954](#).
10. Ménard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene*. 2003 Sep 29;22(42):6570-8. doi: 10.1038/sj.onc.1206779. PMID: [14528282](#).
11. Shi Y, Fan X, Deng H, Brezski RJ, Ryczyn M, Jordan RE, et al. Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with Fcγ receptors on macrophages. *J Immunol*. 2015 May 1;194(9):4379-86. DOI: 10.4049/jimmunol.1402891. Epub 2015 Mar 20. PMID: [25795760](#).
12. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, Wood ER, Alligood KJ, Rhodes N, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther*. 2001 Dec;1(2):85-94. PMID: [12467226](#).
13. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3676-85. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.032. Epub 2005 Feb 28. PMID: [15738535](#).

14. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377-84. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4. PMID: [20113825](#).
15. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Sep;13(9):869-78. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7. Epub 2012 Aug 9. PMID: [22884505](#).
16. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6. PMID: [22153890](#).
17. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. Epub 2016 May 11. PMID: [27179402](#).
18. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2024-31. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8451. Epub 2010 Mar 22. PMID: [20308670](#).
19. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):345-356. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00542-2. Epub 2016 Feb 8. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):e270. PMID: [26869049](#).
20. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 1;37(25):2226-2234. DOI: 10.1200/JCO.18.01842. Epub 2019 May 13. PMID: [31082269](#).
21. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):115-126. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7. Epub 2017 Nov 23. PMID: [29175149](#).
22. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delalogue S, Ferrero JM, 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 Mar 1;29(3):646-653. doi: 10.1093/annonc/mdx773. PMID: [29253081](#); PMID: PMC5888999.
23. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, Galván P, Bermejo B, Martínez N, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):545-554. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30021-9. Epub 2017 Feb 24. PMID: [28238593](#).
24. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1630-1640. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9. Epub 2018 Nov 6. PMID: [30413379](#).
25. 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 Sep;24(9):2278-84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182. Epub 2013 May 22. PMID: [23704196](#).

26. Bonnefoi H, Jacot W, Saghatchian M, Moldovan C, Venat-Bouvet L, Zaman K, et al. Neoadjuvant treatment with docetaxel plus lapatinib, trastuzumab, or both followed by an anthracycline-based chemotherapy in HER2-positive breast cancer: results of the randomised phase II EORTC 10054 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* febrero de 2015;26(2):325-32.
27. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):135-44. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70397-7. Epub 2012 Jan 17. PMID: [22257523](#).
28. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012 Feb 18;379(9816):633-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3. Epub 2012 Jan 17. Erratum in: *Lancet.* 2012 Feb 18;379(9816):616. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected. PMID: [22257673](#); PMCID: PMC5705192.
29. Cortes J, Gebhart G, Ruiz Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Escrivá S, et al. Chemotherapy (CT) de-escalation using an FDG-PET/CT (F-PET) and pathological response-adapted strategy in HER2[+] early breast cancer (EBC): PHERGain Trial. *J Clin Oncol.* 20 de mayo de 2020;38(15_suppl):503-503.
30. Huober J, Schneeweiss A, Blohmer J-U, Denkert C, Tesch H, Hanusch CA, et al. Abstract P2-08-01: Factors predicting relapse in early breast cancer patients with a pathological complete response after neoadjuvant therapy – Results of a pooled analysis based on the GBG meta-database. *Cancer Res.* 15 de febrero de 2019;79(4 Supplement):P2-08-01-P2-08-01.