

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Indicaciones para el uso de pertuzumab en cáncer de mama HER2 positivo no metastásico en los escenarios neoadyuvante y adyuvante. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Indications for the use of pertuzumab in non-metastatic HER2-positive breast cancer in the neoadjuvant and adjuvant. Review of the literature and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

María Quintero-Ortiz¹, Diego Felipe Ballén^{2,5}, Ximena Briceño-Morales¹, Ricardo Bruges-Maya³, Fernando Contreras-Mejía³, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo³, Luis Guzmán-Abisaab⁴, Eduardo Rojas³, Iván Mariño-Lozano⁴, Javier Ángel-Aristizábal⁴, Carlos Lehmann-Mosquera⁴, Mauricio García-Mora⁴, Carlos Duarte-Torres⁴, Sandra E. Díaz-Casas⁴

¹ Especialista en entrenamiento en Mastología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

² Especialista en entrenamiento Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

³ Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

⁵ Profesor clínico adjunt, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Autor para correspondencia: Sandra E. Díaz-Casas Correo electrónico: sdiaz@cancer.gov.co

Fecha de sometimiento: 04/03/2022

Fecha de aceptación: 22/05/2022

Disponible en internet: 1/02/2023

<https://doi.org/10.35509/01239015.869>

Abstract

The addition of targeted therapy to cytotoxic chemotherapy in patients with breast cancer has significantly improved oncologic outcomes in patients with HER2-positive tumors. The use of pertuzumab during neoadjuvant management significantly increases the complete pathological response and currently allows the use of anthracycline-free regimens with similar efficacy and fewer cardiovascular effects (especially on ejection fraction). The benefit of pertuzumab in disease-free survival in the adjuvant setting for patients without prior anti-HER2 treatment is limited to those with positive nodes. The implementation of schemes with dual anti-HER2 blockade during the initial treatment of HER2-positive breast cancer significantly improves the oncological outcomes in this group of patients.

Keywords: Breast neoplasm, tyrosine kinase-type cell surface receptor HER2, chemotherapy, adjuvant, neoadjuvant therapy, trastuzumab, neoplasm, residual

Resumen

La adición de la terapia dirigida a la quimioterapia citotóxica en pacientes con cáncer de mama ha mejorado significativamente los desenlaces oncológicos en las pacientes con tumores HER2 positivo. El uso de pertuzumab durante el manejo neoadyuvante incrementa significativamente la respuesta patológica completa y en la actualidad permite emplear regímenes libres de antraciclinas con una eficacia similar y menores efectos cardiovasculares (en especial sobre la fracción de eyección). El beneficio en supervivencia libre de enfermedad invasiva, de adicionar pertuzumab en el escenario adyuvante en las pacientes sin tratamiento anti HER2 previo, está limitado a aquellas con ganglios positivos. La implementación de esquemas con bloqueo dual anti HER2, durante el tratamiento inicial del cáncer de mama HER2 positivo, mejora significativamente el pronóstico oncológico en este grupo de pacientes.

Palabras clave: cáncer de mama, receptor HER2 de superficie celular tipo tirosina quinasa, quimioterapia adyuvante, terapia neoadyuvante, trastuzumab, neoplasia residual

Introducción

Las estadísticas consignadas en GLOBOCAN, para el año 2020, muestran que el cáncer de mama es el cáncer de mayor incidencia (15 509 nuevos casos, ASR 48,3/100 000) y mortalidad (4411 muertes, ASR 13,1/100 000) en las mujeres colombianas. En el INC, según datos de la Unidad Funcional de Mama, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama (53,9%) se encuentran en estadios localmente avanzados (1). El subgrupo de pacientes HER2 positivo, de acuerdo con los datos reportados en la cuenta de alto costo del año 2020, corresponden al 18,27% de ellas, lo que en números absolutos corresponde a cerca de 1050 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo potencialmente candidatas a tratamiento con bloqueo dual y con cualquier estadio clínico de la enfermedad.

Los desenlaces clínicos de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo han mejorado de manera importante desde el año 2005, cuando se introdujo el trastuzumab en el escenario adyuvante mostrando incremento en la supervivencia global de 33% (HR=0,67; IC_{95%} 0,61-0,73; P<0,0001) y en la supervivencia libre de enfermedad de 34% (HR=0,66; IC_{95%} 0,62-0,71; P<0,0001) (2-5). La adición de trastuzumab también mostró una reducción absoluta del riesgo de recurrencia a 10 años de 9% (P<0,0001), siendo esta reducción mayor en los años 0 a 1 después de la aleatorización (RR=0,53; IC_{95%} 0,46-0,61) y observándose beneficio a través de los años 2 a 4 (RR=0,73; IC_{95%} 0,62-0,85), independientemente de las características del tumor (6). En el año 2007 se estandarizó su uso en el tratamiento neoadyuvante de los pacientes HER2 positivo (7-9), logrando respuestas patológicas completas hasta en el 50% de las pacientes. A partir de ello se han desarrollado diferentes moléculas para mejorar la eficacia del bloqueo de esta vía de señalización. El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que tiene un mecanismo de acción complementario al trastuzumab bloqueando el dominio extracelular II del receptor HER2, lo que impide su heterodimerización principalmente con HER3 disminuyendo la actividad de esta vía de señalización e induciendo también la citotoxicidad mediada por anticuerpos (10).

De acuerdo con los datos publicados de la población del Instituto Nacional de Cancerología, entre los años 2013 y 2017, la tasa de respuesta patológica completa para la enfermedad HER2 positiva varía de un 20% en caso de tumores con expresión de

receptores hormonales (Luminal B, HER2 positivo) hasta un 40% en los HER2 enriquecidos con el uso de trastuzumab (1). Estos resultados contrastan con las publicaciones más recientes, en las que el empleo del bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab alcanza tasas de pCR (Respuesta patológica completa) superiores al 50% y 80% para estos grupos respectivamente (11).

El objetivo principal de este documento es establecer un protocolo para el uso del bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab en el escenario neoadyuvante y adyuvante, para los pacientes con enfermedad HER2 positiva, en el Instituto Nacional de Cancerología.

Objetivos

- Establecer las indicaciones del uso de bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab en el manejo neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo.
- Determinar el grupo de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que se benefician de la adición de pertuzumab a la terapia adyuvante con trastuzumab.

Justificación:

- La respuesta patológica completa, en el grupo de pacientes con estadios localmente avanzados con el uso de solo trastuzumab es de 29%, mientras que la combinación con pertuzumab alcanza el 45,% (6).
- En el INC, la respuesta patológica completa en tumores localmente avanzados HER2 enriquecido con el uso de trastuzumab neoadyuvante, fue 40,5% (1).
- La recaída de los pacientes con tumores HER2 positivos en el INC fue reportada en 5,5%, presentándose en el 43,2% de las pacientes sin pCR (Chevallier 3 y 4) (1).

Metodología

Se realizó la búsqueda de la literatura disponible para agosto de 2021, en dos bases de datos bibliográficas como fuentes de ensayos clínicos: MEDLINE y EMBASE, utilizando una combinación de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree, DeCS, incluidos los

términos explotados) y términos de texto libre (considerando variantes de ortografía, sinónimos, acrónimos y truncamiento) para cáncer de mama, HER2, neoadyuvancia, adyuvancia, trastuzumab, pertuzumab, respuesta patológica completa, con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos.

Se realizó una discusión de la evidencia disponible al interior de las Unidades Funcionales de Oncología Clínica y Mama, y finalmente se establecieron los cambios de conducta en el abordaje terapéutico para el uso de bloqueo dual con pertuzumab / trastuzumab en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no metastásico, en los escenarios neoadyuvante y adyuvante en el INC.

Resumen de la evidencia:

Bloqueo dual en el escenario neoadyuvante

La incorporación del bloqueo dual comienza con el estudio NeoSphere (*Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer*), un ensayo clínico multicéntrico fase 2 que incluyó 417 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano, localmente avanzado y con carcinoma inflamatorio, sin tratamiento previo, aleatorizadas (1:1:1:1) para recibir 4 ciclos de quimioterapia en los siguientes brazos: Brazo A: T (taxano) + H (trastuzumab), brazo B: T (taxano) + P (pertuzumab) + H (trastuzumab), brazo C: H (trastuzumab) + P (pertuzumab), brazo D: T (taxano) + P (pertuzumab), para evaluar la respuesta patológica completa. Cabe mencionar que este estudio no se diseñó para detectar diferencias en desenlaces de supervivencia entre los grupos (únicamente pCR); además, en la adyuvancia no se administró pertuzumab. Las pacientes que recibieron pertuzumab y trastuzumab más docetaxel (grupo B), lograron una tasa de respuesta patológica completa significativamente mayor (45,8%; IC_{95%} 36,1-55,7) en comparación con las que solo recibieron trastuzumab más docetaxel (p=0,0141) (12). Las pacientes que lograron respuesta patológica completa (todos los grupos combinados), presentaron una supervivencia libre

de enfermedad mayor en comparación con las pacientes que no la alcanzaron; 85% (76-91) en los pacientes que lograron respuesta patológica vs 76% (71-81) en las pacientes sin respuesta patológica completa (HR=0,54; IC_{95%} 0,29-1,00). No hubo nuevos problemas de seguridad a largo plazo y la tolerabilidad fue similar entre los grupos (periodos de tratamiento neoadyuvante y adyuvante combinados). Los eventos adversos de grado 3 o mayores más comunes fueron la neutropenia, neutropenia febril y leucopenia (13). El efecto en supervivencia global puede verse opacado por el empleo de antraciclinas durante la adyuvancia en los cuatro grupos y los tratamientos empleados al momento de la recaída de la enfermedad; sin embargo, teniendo en cuenta la validez de la respuesta patológica como subrogado de la supervivencia global, es un estudio positivo para demostrar el beneficio de la adición de pertuzumab en la neoadyuvancia.

Por su parte, el estudio BERENICE (*pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer*) fue un ensayo clínico multicéntrico fase 2 que incluyó 397 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en estadios tempranos, localmente avanzados o carcinoma inflamatorio, sin tratamiento previo y con función cardíaca conservada (FEVI>55%) y las aleatorizó a recibir neoadyuvancia con trastuzumab + pertuzumab con o sin dosis densas de antraciclina (Brazo A: ddAC (Dosis densas de antraciclina) x4→T (paclitaxel) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) x3; Brazo B: FEC (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) x3→T (docetaxel) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) x3); evaluaron la respuesta patológica completa (pCR, ypT0/is ypN0) y la seguridad cardíaca (incidencia de falla cardíaca clase III/IV NYHA o la disminución de la fracción de eyección en 10 puntos porcentuales de la línea de base o a un valor <50%). Los resultados son descriptivos y mostraron pCR de 75% en el brazo A y 73,7% en el B. Falla cardíaca NYHA clase III/IV se presentó en 3 (1,5%) pacientes expuestas a dosis densas de antraciclinas versus ningún paciente en el brazo B; de la misma manera,

un mayor porcentaje de pacientes expuestas a dosis densas (6,5%) presentó disminución de la fracción de eyección cuando se comparó con las pacientes que recibieron el esquema habitual de antraciclinas (2%) (14).

Dado que los receptores HER2 también median la homeostasis miocárdica, el uso de medicamentos que los bloquean se ha asociado a disfunción cardíaca, por lo que se hizo necesaria la evaluación de la seguridad cardíaca; esto condujo al ensayo clínico fase 2 TRYPHAENA (*pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer*), que reclutó 225 pacientes con cáncer de mama T2-T4d, cualquier N, M0 HER2 positivo que se aleatorizaron para recibir neoadyuvancia con esquema de trastuzumab + pertuzumab con o sin adición de antraciclinas (Brazo A: FEC (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) ×3→T (taxano) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) ×3; Brazo B: FEC (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) ×3→T (taxano) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) ×3 y Brazo C: TCH (taxano, carboplatino, trastuzumab) + P (pertuzumab) ×6). Durante el tratamiento neoadyuvante, la disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 10\%$ respecto al valor basal o $< 50\%$ durante todo el tratamiento, fue muy similar entre los grupos. La diarrea fue el evento adverso más común (15). Los resultados también son equiparables para los pacientes en términos de pCR, supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de seguimiento (SLE) y supervivencia global (SG). Sin embargo, cuando se analizó la SLE respecto a la respuesta patológica completa hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo que había respondido completamente a la terapia neoadyuvante $p=0,27$ (0,11-0,64). Es importante mencionar que este estudio no se diseñó para detectar diferencias en desenlaces de supervivencia entre los grupos (únicamente pCR); la mediana de edad de las pacientes fue 49-50 años, lo que hace pensar que no sólo las mayores de 60 años o con contraindicación para las

antraciclinas se benefician de la omisión de ellas; incluyó más de un 20% de pacientes con tumores localmente avanzados en quienes se omitió el uso de antraciclinas. En la adyuvancia no se administró pertuzumab y la seguridad cardíaca no se vio afectada ni por la administración concurrente de antraciclina + anti HER2 ni por la terapia dual anti HER2 (16).

De la misma manera, el estudio TRAIN-2 (Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer) incluyó 438 mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama estadios II y III, HER2 positivo, que no habían recibido tratamiento previo y las aleatorizaron de acuerdo al tamaño tumoral, estado ganglionar, estado del receptor de estrógenos y edad para recibir neoadyuvancia con esquema de trastuzumab + pertuzumab con o sin adición de antraciclinas (Brazo A: FEC (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) ×3→T (taxano)+ C (carboplatino) + H (trastuzumab) + P (pertuzumab) ×6; Brazo B: TCH (taxano, carboplatino, trastuzumab) + P (pertuzumab) ×9). No se administró pertuzumab en la adyuvancia. El objetivo primario fue la respuesta patológica completa en la mama y la axila; sin embargo, con un diseño metodológico que permite evaluar diferencias en supervivencia. Con una mediana de seguimiento de 19 meses, 141 (67%; IC_{95%} 60-73) de 212 pacientes en el grupo de antraciclinas alcanzó respuesta patológica completa y 140 (68%; IC_{95%} 61-74) de 206 en el grupo en el cual se omitió el uso de antraciclinas ($p=0,95$). Se documentaron eventos adversos graves en 61 (28%) de 220 pacientes en el grupo de antraciclina y en 49 (22%) de 218 en el grupo sin antraciclina. Los eventos adversos más comunes de cualquier causa fueron neutropenia grado > 3, diarrea grado > 3 y neuropatía periférica grado > 2, sin diferencias sustanciales entre los grupos. La disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática fue rara en ambos grupos (17). Un análisis secundario publicado en 2021 reportó la supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia global para este estudio, mostrando un total de 23 eventos de SLE (10,5%) en el grupo de antraciclinas y 21 eventos de SLE (9,6%) en el grupo sin antraciclinas (HR=0,90;

IC_{95%} 0,50-1,63). Los resultados fueron independientes del receptor hormonal y del estado ganglionar. Una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 10% o más desde el inicio a menos del 50% fue más común en los pacientes que recibieron antraciclinas que en los que no las recibieron (17 de 220 (7,7%) frente a 7 de 218 (3,2%); P=0,04). Dos pacientes tratados con antraciclinas desarrollaron leucemia aguda (11).

Adyuvancia

La introducción del bloqueo dual en la adyuvancia de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tiene dos escenarios: los pacientes que no han recibido manejo neoadyuvante y aquellos que han recibido bloqueo dual anti HER2 en la neoadyuvancia. Dentro del primer escenario, el estudio APHINITY (Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer), fase 3, aleatorizado y doble ciego, fue diseñado para evaluar el papel de la adición de pertuzumab dentro de la estrategia de bloqueo dual de HER2 junto a la quimioterapia adyuvante en

pacientes con cáncer de mama HER2 positivo llevados a manejo quirúrgico primario con enfermedad nodal positiva o sin enfermedad nodal pero con características de alto riesgo (T > 1 cm o T 0,5 a 1 cm con al menos una característica de alto riesgo: Grado 3, receptores hormonales negativos, edad < 35 años). El desenlace primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS). Los resultados presentados a 3 años mostraron una reducción del riesgo de IDFS con la adición de pertuzumab del 19% en el análisis por intención a tratar (HR=0,81; IC_{95%} 0,66-1,00; p=0,045). Al realizar el análisis por subgrupos, de acuerdo a las variables estratificadas, el beneficio únicamente se evidenció en el grupo de pacientes con compromiso nodal positivo (HR=0,77; IC_{95%} 0,62-0,96; p=0,02) y en las pacientes con RH positivos 0,73 (IC_{95%} 0,59-0,92) (18). En el seguimiento a 6 años, el HR para IDFS en pacientes con ganglios positivos fue 0,72 (IC_{95%} 0,59-0,87) confirmando el beneficio para este grupo específico de pacientes. Hasta el momento del seguimiento del estudio no se ha demostrado un impacto en la supervivencia global (19).

Tabla 1. Ensayos clínicos de pertuzumab + trastuzumab para tratamiento (neo) adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER positivo

Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces
Neoadyuvancia			
NEOSPHERE	<ul style="list-style-type: none"> Ca. de mama temprano (T2/3, N0/1, M0), localmente avanzado (T2/3, N2/3, M0 o T4a-c, N+/-, M0) o inflamatorio (T4d, N+/-, M0) 417 mujeres que recibieron 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con antraciclina HER2 positivo Sin tratamiento previo ECC fase 2, multicéntrico, abierto 	4 brazos: TH THP HP TP	pCR mama A= 29,0% vs. B= 45,8% (p=0,0141) C= 16,8% vs. A= 29,0% (p=0,0198) D= 24,0% vs. B= 45,8% (p=0,003)
BERENICE	<ul style="list-style-type: none"> Ca. de mama temprano (T1N1), localmente avanzado (T2/3, N2/3, M0 o T4a-c, N+/-, M0) o inflamatorio (T4d, N+/-, M0) 397 mujeres HER2 positivo Luminales Triple negativo Sin tratamiento previo - ECC fase 2, multicéntrico, abierto 	ddAC x 4→T (paclitaxel) + H + P x 3 vs. FEC x 3→T (docetaxel) + H + P x 3	Resultados descriptivos: <ul style="list-style-type: none"> pCR 75% brazo A y 73,7% en el B. Falla cardíaca NYHA clase III/IV: 3 (1,5%) pacientes brazo A vs 0 pacientes brazo B Disminución de la fracción de eyección 6,5% en el brazo A vs 2% brazo B. Importante resaltar que el estudio incluyó todos los subtipos biológicos

Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces
Neoadyuvancia			
TRYPHAENA	<ul style="list-style-type: none"> Ca. de mama temprano (T2/3, N0/1, M0), localmente avanzado (T2/3, N2/3, M0 o T4a-c, N+/-, M0) o inflamatorio (T4d, N+/-, M0) 225 mujeres HER2 positivo Sin tratamiento previo ECC fase 2, multicéntrico, abierto 	3 brazos: A= FEC + H + P ×3 → T + H + P ×3 B= FEC ×3 → T + H + P ×3 C= TCH+P ×6	pCR en mama y axila: A= 61,6% B= 57,3% y C= 66,2%. SLE: A= 87% B= 88% y C= 90% SG: A= 94%, B= 94% y C= 93%
TRAIN 2	<ul style="list-style-type: none"> Ca. de mama temprano (T0/3, N0/1, M0), localmente avanzado (T2/3, N2/3, M0 o T4a-c, N+/-, M0) o inflamatorio (T4d, N+/-, M0) 438 mujeres HER2 positivo Sin tratamiento previo ECC fase 3, multicéntrico, abierto 	A= FEC + H + P ×3 → T + C + H + P ×6 B= TCH+P ×9	Mediana seguimiento de 19 meses pCR mama y axila: 67% brazo A (con antraciclinas) vs. 68% en el brazo B (p=0,95) A los 3 años: SLE 92,7% antraciclinas vs. 93,6% sin antraciclinas SG 97,7% antraciclinas vs. 98,2% sin antraciclinas
Adyuvancia			
APHINITY	<ul style="list-style-type: none"> Ca. de mama N+ (Cualquier T) T1N0 > 1cm T1N0 (0,5 - 1 cm) G3, RH neg ó edad < 35 años 4805 mujeres HER2 positivo ECC fase 3, multicéntrico, abierto 	CT + trastuzumab/pertuzumab (1 año) vs. CT + trastuzumab/placebo (1 año)	A 3 años: SLE: HR=0,81; IC _{95%} 0,66-1,00 Análisis por subgrupos N+: HR=0,77; IC _{95%} 0,62-0,96 A 6 años: SLE invasiva grupo N+: HR=0,72; IC _{95%} 0,59-0,87 SG: No diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (P=0,17)

C: carboplatino; CT: Quimioterapia; dd: Dosis densas; ECC: Ensayo clínico controlado; FEC: fluorouracil + epirubicina + ciclofosfamida; H: trastuzumab; P: pertuzumab; PCR: Respuesta patológica completa, SG: Supervivencia global; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; T: taxano (docetaxel)

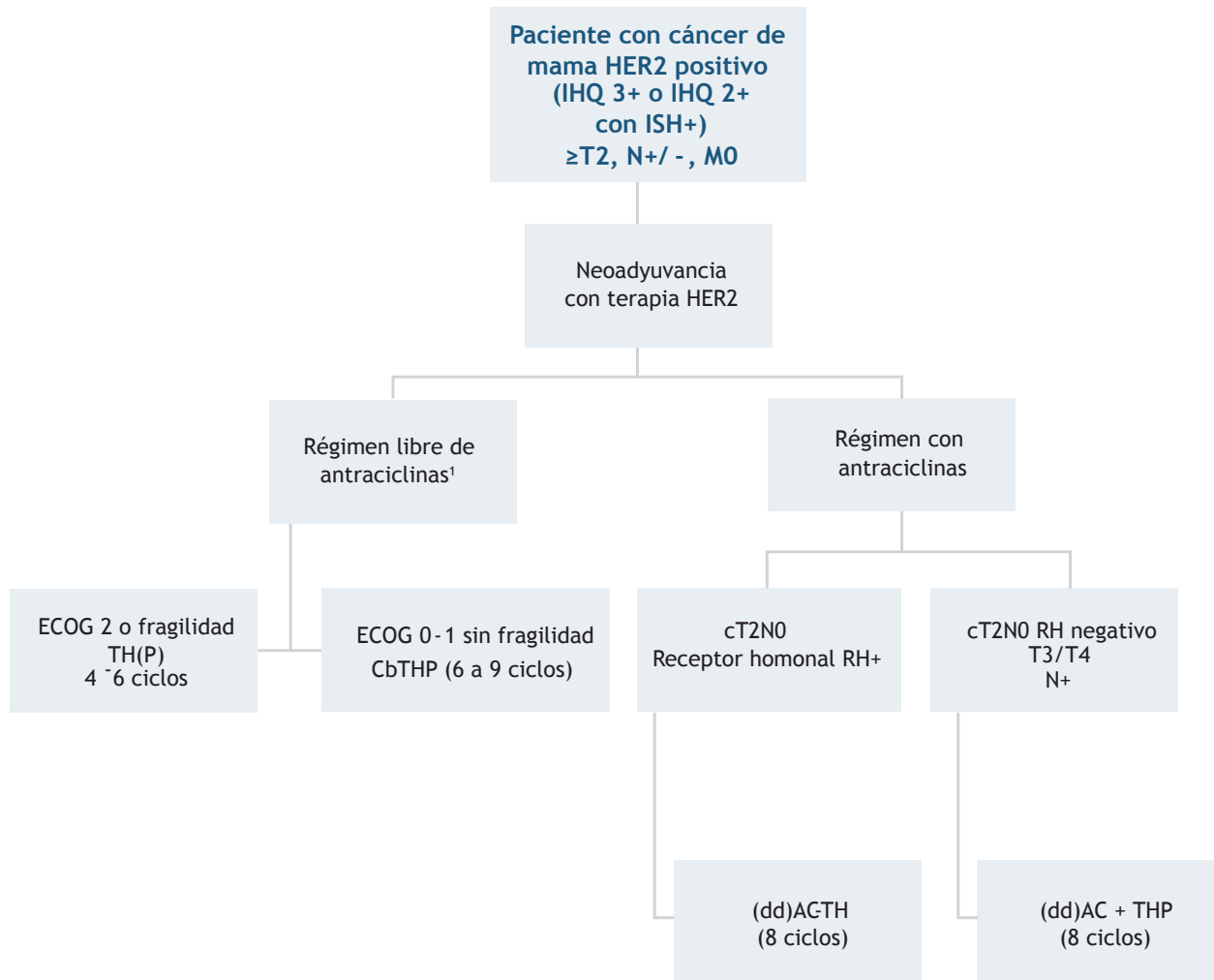
Conducta adoptada por las Unidades Funcionales de Oncología Clínica / Mama y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología con relación al uso de pertuzumab en los escenarios neoadyuvante y adyuvante del cáncer de mama HER2 positivo (Flujogramas 1 y 2)

Consideraciones especiales

Se prefiere el régimen libre de antraciclinas para las pacientes con alto riesgo cardiovascular o ECOG mayor a 2 en el escenario neoadyuvante. A las pacientes con ECOG 0-1 en quienes se decida omisión de antraciclinas, se adicionará carboplatino al bloqueo dual y éste se administrará por 6 a 9 ciclos.

- Dosis densas de antraciclinas se administrarán en el escenario neoadyuvante en pacientes con HER2 positivo, tumores T3, T4 o ganglio positivo (N+).
- El uso de doble bloqueo HER2 (trastuzumab + pertuzumab) y quimioterapia en el escenario neoadyuvante se indicará para los pacientes con tumores ≥T2 o ≥N1 independientemente del estado de los receptores hormonales.
- La adición de pertuzumab a la terapia adyuvante se ordenará en pacientes que no hayan recibido tratamiento neoadyuvante previo, es decir aquellas con manejo quirúrgico inicial con ganglios positivos (cualquier N) en el reporte de anatomía patológica y que tengan FEVI mayor a 50%.

Flujograma 1. Uso de bloqueo dual con pertuzumab en neoadyuvancia

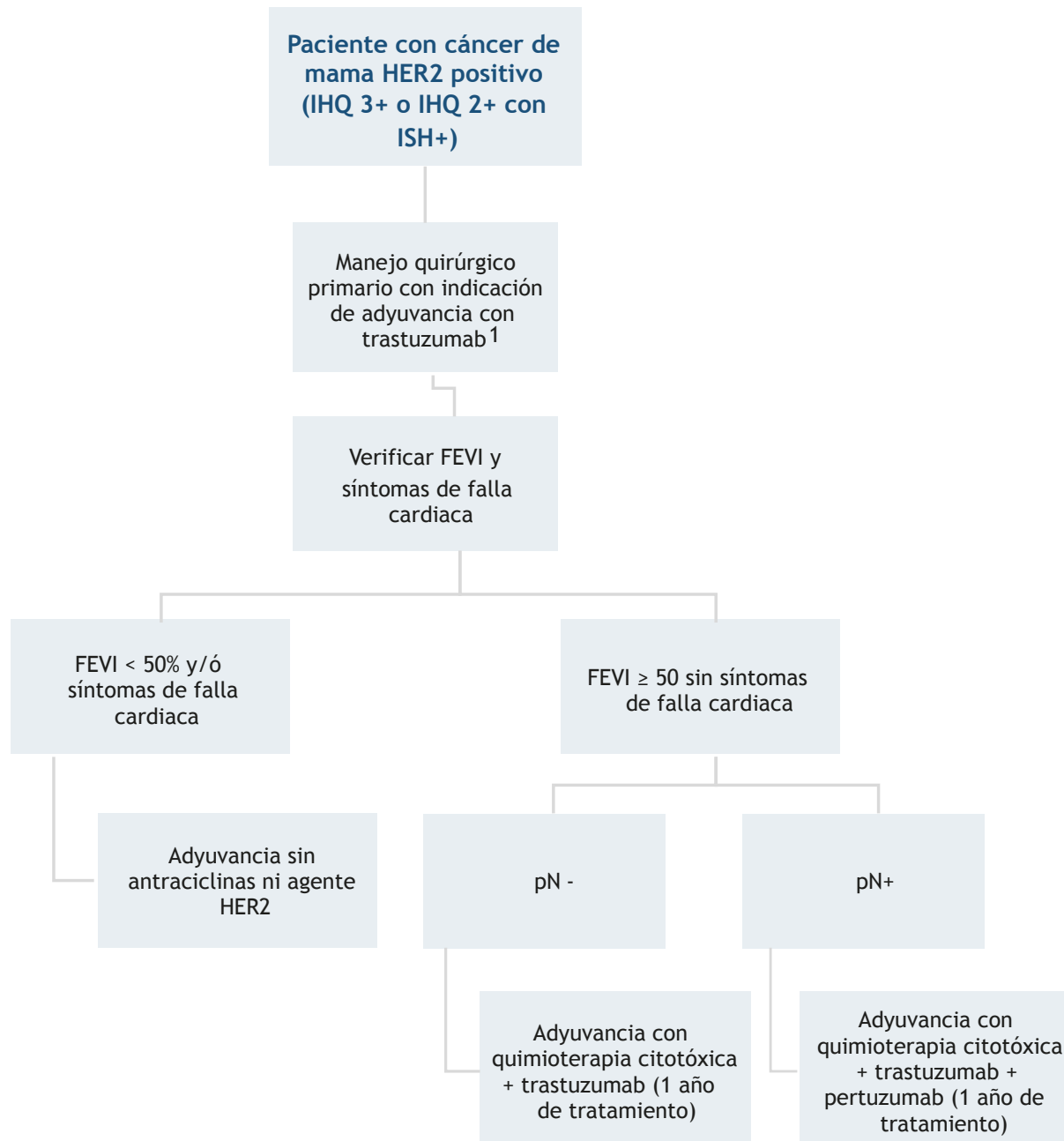


ISH+: Hibridación in situ.

¹ Preferido en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

(dd): Dosis densas de antraciclinas. Considerar de acuerdo a estado funcional y comorbilidades.

Flujograma 2. Uso de bloqueo dual con pertuzumab en adyuvancia



¹ La indicación de adyuvancia con trastuzumab en pacientes con tumores pT1a será discutida en Junta de Oncología de forma individualizada para cada paciente.

Declaración de conflictos de interés

Ninguno

Referencias

- Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, Orozco-Ospino M, Mendoza-Díaz S, Nuñez-Lemus M, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy and the molecular classification of locally advanced breast cancer in a Latin American cohort. *Oncologist*. 2019;24(12):1360-70. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300>
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383>
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 - Positive breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730>
- Meta-analysis of outcomes with the addition of adjuvant trastuzumab to chemotherapy for HER2-positive breast cancer - The ASCO Post. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://ascopost.com/news/august-2021/meta-analysis-of-outcomes-with-the-addition-of-adjuvant-trastuzumab-to-chemotherapy-for-her2-positive-breast-cancer/>
- Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study. *Clin Cancer Res*. 2007;13(1):228-33. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1345>
- 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 HER. *Lancet*. 2010;375(9712):377-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4)
- Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO Trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3351-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4930>
- Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2599-612. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30650-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30650-6)
- Van Der Voort A, Van Ramshorst MS, Van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual ERBB2 blockade in patients with ERBB2-positive breast cancer: A secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 2021;1-7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1371>
- 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;13(1):25-32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)
- 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;17(6):791-800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7)
- Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge 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;29(3):646-53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx773>
- 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive. *Eur J Cancer*. 2018;89:27-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021>

17. 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;19(12):1630-40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9)
18. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>
19. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY Trial: 6 years' follow-up. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1448-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204>