

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo Ramos

Especialista en formación en Oncología Clínica

Andrea Zuluaga Liberato

Especialista en Oncología Clínica

Sandra E Diaz Casas

Especialista en Cirugía de Seno y Tejidos Blandos

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E.
Díaz-Casas

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo Ramos

Investigación postgrado para optar por el título de Oncólogo Clínico

Asesores clínicos:

Andrea Zuluaga Liberato

Asesores metodológicos:

Ismeray Fajardo Merchán

Jose Carreño Dueñas

Lina Prieto Garzón

Asesor estadístico:

Sergio Cabrera Miranda

Universidad el Bosque
VICERRECTORÍA ACADÉMICA
División de Postgrados y Formación avanzada
Facultad de Medicina
Especialización en Oncología clínica
Instituto Nacional de Cancerología.
Bogotá D.C. Colombia
2025

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E.
Díaz-Casas

Página de aprobación

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E.
Díaz-Casas

Agradecimientos

Agradecimiento especial a nuestras familias, a nuestros pacientes y al Instituto Nacional de Cancerología por permitirnos realizar nuestra formación y desarrollar este proyecto.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Contenido

1.	Introducción	10
2.	Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	11
3.	Justificación.....	13
4.	Marco Teórico	15
5.	Estado del arte CCR-PT	17
6.	Objetivos	23
7.	Aspectos metodológicos.....	25
8.	Aseguramiento y control de la calidad:.....	30
9.	Consideraciones éticas	37
10.	Cronograma.....	38
11.	Presupuesto.....	40
12.	Resultados.....	40
13.	Discusión.....	49
14.	Conclusiones.....	53
15.	Referencias	55
16.	Material Suplementario	62

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Lista de Tablas

Tablas	Página
Tabla 1. Definición operativa de las variables	32
Tabla 2. Características Clínicas	43
Tabla 3. Eventos cardiacos durante la neoadyuvancia	49
Tabla 4. Eventos adversos generales durante neoadyuvancia	49
Tabla 5. Eventos de seguridad durante neoadyuvancia	49
Tabla S1. Detalles de tratamiento neoadyuvante	60
Tabla S2. Adyuvancia AntiHER2 de acuerdo con respuesta patológica	62

Lista de Figuras

Figuras	Página
Figura 1. Flujograma de selección de los casos.	42
Figura 2A. RPC para la totalidad de la población	45
Figura 2B: RPC de acuerdo con Receptores Hormonales	45
Figura 3. Forest Plot de RPC de acuerdo con subgrupos	46

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Resumen

Introducción: Ensayos clínicos recientes han mostrado efectividad similar entre los esquemas con y sin antraciclinas en neoadyuvancia de cáncer de mama temprano y localmente avanzado respecto a tasas de respuesta patológica completa (RPC) y supervivencia libre de evento, lo cual ha motivado una tendencia al retiro progresivo del uso de las antraciclinas en este escenario clínico, buscando disminuir efectos adversos como cardiotoxicidad y mielotoxicidad. Sin embargo, no hay estudios comparativos entre los dos esquemas más usados actualmente, derivados de los estudios BERENICE y TRAIN-2.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo analítico con pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo temprano y localmente avanzado que iniciaron quimioterapia neoadyuvante con antraciclina (Doxorrubicina, Ciclofosfamida x 4, Taxano, Trastuzumab y Pertuzumab x 4 = AC-THP) y sin antraciclinas (Carboplatino, Paclitaxel semanal, Trastuzumab y Pertuzumab por 6-9 ciclos = TCbHP) tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre abril 2020 y diciembre 2024. Se evaluó en el análisis inicial respuesta patológica completa, así como toxicidad cardíaca y neurotoxicidad en ambos brazos de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 111 pacientes en los que se definió tratamiento neoadyuvante con quimioterapia más Pertuzumab y Trastuzumab. 51 pacientes recibieron AC-THP y 60 TCbHP (89.6% recibieron 6 ciclos). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la RPC entre los pacientes operados de cada brazo. 58.3% ACHTP y 60.4% en TCbHP (OR 1.08 IC 95% 0.49-2.36 p = 0.84). Como análisis descriptivo hubo una tendencia a mayor RPC en pacientes Tamaño tumoral T3-T4, (Compromiso ganglionar) N+ y Receptores hormonales (RH) positivos en pacientes que recibieron el brazo de antraciclinas. Los eventos de descenso de FEVI >10% con valor absolutos <50% durante la fase de neoadyuvancia fue de 9.8 y 3.3% en ACTHP vs TCbHP. Los eventos de neuropatía grado 2 se registraron en 9.8% vs 23.3% de los pacientes que recibieron TCbHP, respectivamente.

Conclusiones: A pesar de usar menos ciclos que los administrados en el estudio TRAIN-2 (6 vs 9 ciclos) en la mayoría de los pacientes, encontramos tasas de RPC similares entre el esquema sin antraciclinas vs con antraciclinas. Quizás, aun es pertinente discutir el riesgo beneficio de usar esquema con antraciclinas en pacientes con RH+, T3-4 y N+ además de las consideraciones habituales de los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Los eventos de cardiotoxicidad del brazo de antraciclinas fueron similares al estudio BERENICE. Por su parte registramos menos casos de neuropatía grado 2 o más que en el estudio TRAIN-2 posiblemente por el número reducido de ciclos recibidos.

Palabras clave: Cáncer de mama, HER2 positivo, Neoadyuvancia, Antraciclinas, Respuesta patológica completa.

Abstract

Introduction: Recent clinical trials have shown similar effectiveness between anthracycline-containing and non-anthracycline regimens in neoadjuvant treatment of early and locally advanced breast cancer with respect to pathological complete response (pCR) rates and event-free survival. This has motivated a trend toward progressive withdrawal of anthracyclines in this clinical setting, seeking to reduce adverse effects such as cardiotoxicity and myelotoxicity. However, there are no comparative studies between the two most currently used regimens, derived from the BERENICE and TRAIN-2 studies.

Methods: An analytical retrospective observational study was conducted with patients diagnosed with early, locally advanced HER-2 positive breast cancer who started neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines (Doxorubicin, Cyclophosphamide x 4, Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab x 4 = AC-THP) and without anthracyclines (Carboplatin, Paclitaxel weekly, Trastuzumab and Pertuzumab for 6-9 cycles = TCbHP) treated at the National Cancer Institute between April 2020 and December 2024. Complete pathological response, as well as cardiac toxicity and neurotoxicity in both treatment arms, were evaluated in the initial analysis.

Results: A total of 111 patients were included in whom neoadjuvant treatment with chemotherapy plus pertuzumab and trastuzumab were defined. 51 patients received AC-THP and 60 received TCbHP (89.6% received 6 cycles). There was no statistically significant difference in pCR between patients operated on in each arm. 58.3% received ACTHP and 60.4% in TCbHP (OR 1.08 95% CI 0.49-2.36 p = 0.84). A descriptive analysis showed a trend toward higher pCR in T3-T4, N+, and ER-positive patients compared to patients who received the anthracycline arm. The incidence of LVEF decline >10% with an absolute value <50% during the neoadjuvant phase was 9.8% and 3.3% in ACTHP vs TCbHP. Grade 2 neuropathy events were reported in 9.8% vs. 23.3% of patients receiving TCbHP, respectively.

Conclusions: Despite using fewer cycles than those administered in the TRAIN-2 study (6 vs 9 cycles) in most patients, we found similar pCR rates between the anthracycline-free regimen and the anthracycline-containing regimen. It is perhaps still pertinent to discuss the risk-benefit of using an anthracycline-containing regimen in patients with HR+, T3-4, and N+, in addition to the usual considerations of cardiovascular risk factors. Cardiotoxicity events in the anthracycline arm were similar to those in the BERENICE study. We recorded fewer cases of grade 2 or higher neuropathy than in the TRAIN-2 study, possibly due to the reduced number of cycles received.

Keywords (MeSH): Breast cancer, HER2 positive, Neoadjuvant, Anthracyclines, Pathological complete response.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

1. Introducción

El cáncer de mama es el primero en incidencia y mortalidad a nivel mundial, nacional e institucional en el sexo femenino (1,2). Se divide en cuatro subtipos biológicos principales según la expresión de receptores hormonales y HER2 por inmunohistoquímica, los luminales A, luminales B, HER2 enriquecido y los triples negativos. El subtipo HER 2 enriquecido tiene una prevalencia a nivel mundial aproximada del 20% y en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia es del 27%. (3) La amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2, ErbB2) resulta en una activación persistente de las vías de señalización que aumentan la proliferación celular, resistencia a la apoptosis e inducen la angiogénesis. Este subtipo se caracteriza por tener un comportamiento agresivo y mayor probabilidad de metástasis, de esta manera, es fundamental el manejo complementario a la cirugía. Gracias a la aprobación de los anticuerpos anti HER2 el pronóstico de este subtipo tumoral ha cambiado en las últimas décadas (4).

Respecto a la quimioterapia, las antraciclinas han sido fundamentales en el tratamiento del cáncer de mama no metastásico. Dentro de este grupo, la doxorubicina se consolidó inicialmente como terapia adyuvante, dado la mejoría en el riesgo de recurrencia y mortalidad a 10 años frente a esquemas sin doxorubicina, sin embargo, estas diferencias no se mantuvieron en seguimientos a largo plazo (5). Posteriormente se incorporaron esquemas basados en taxanos más carboplatino logrando una efectividad similar al compararse con protocolos con antraciclinas. La mayoría de estos estudios fueron realizados previo a la caracterización del receptor HER2 y el uso de anticuerpos dirigidos como Trastuzumab y Pertuzumab. La implementación de estos anticuerpos a los esquemas de quimioterapia

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

neoadyuvante logró mejorar significativamente la respuesta patológica completa, la recurrencia y mortalidad por cáncer de mama en este subgrupo de pacientes (6). Distintos ensayos clínicos han mostrado efectividad similar entre los esquemas con y sin antraciclinas, con un mejor perfil de seguridad en este último grupo, lo cual ha motivado una tendencia mundial al retiro progresivo de estos medicamentos en dicho escenario clínico. Sin embargo, en la actualidad aún se siguen usando ambos esquemas. No hay ensayos clínicos que comparen de forma directa los dos protocolos más usados. De igual forma, la evidencia de vida real sobre los resultados obtenidos con estas alternativas de tratamiento es escasa. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar los desenlaces oncológicos y la seguridad de pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo temprano y localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas (Doxorrubicina, Ciclofosfamida, seguida de Taxanos, Trastuzumab y Pertuzumab) y sin antraciclinas (Paclitaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab), tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

2. Planteamiento del problema y pregunta de investigación

Los esquemas clásicos de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo temprano y localmente avanzado inician con la combinación de antraciclina + ciclofosfamida (AC) por 4 ciclos, seguido de taxanos + Trastuzumab +/- Pertuzumab (TH+/-P) por 4 ciclos (7). Sin embargo, los tratamientos sistémicos en oncología tienen efectos adversos graves que pueden limitar su uso y tolerancia. En el caso de las antraciclinas, se han asociado a falla cardíaca y hasta 7% de los pacientes presentan eventos cardíacos durante la fase de doxorrubicina, que tienden a ser irreversibles y que en ciertas ocasiones puede limitar el inicio de terapias efectivas subsecuentes como el Trastuzumab. (8,9). También se ha

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

relacionado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda, alcanzando un riesgo acumulado a 10 años de 0.2-1.7% (10).

Teniendo en cuenta los riesgos asociados a esta terapia, desde 2011 en el estudio BCIRG 006 se compararon esquemas adyuvantes con y sin antraciclinas en cáncer de mama HER2 positivo, mostrando una eficacia similar, pero con mejor perfil de seguridad en el segundo grupo (11). En el seguimiento a 10 años 1.96% de los pacientes con Doxorubicina, ciclofosfamida, Docetaxel y Trastuzumab (AC-TH), 0.76% con (AC-T) y 0.37% de los que recibieron Docetaxel, Carboplatino y Trastuzumab (TCbH) presentaron falla cardiaca congestiva. Hubo descenso de FEVI >10% en 19, 12 y 9% respectivamente. El descenso FEVI fue transitorio en el grupo sin Doxorubicina mientras que fue irreversible en los pacientes que la recibieron (12,13).

En síntesis, en enfermedad temprana las antraciclinas no han mostrado una mejoría sostenida en el tiempo en recurrencia y supervivencia al compararse con otros esquemas, se asocian a un perfil de toxicidad cardiovascular y hematológico y su posicionamiento como estándar de manejo fue antes de la disponibilidad de terapias dirigidas contra HER2 (las cuales han mostrado el impacto positivo en desenlaces más significativos). La alternativa de quimioterapia sin antraciclinas está basada en taxanos, platinos y doble bloqueo anti HER-2, esquema que presenta mayor riesgo de neuropatía, trombocitopenia y diarrea. La evidencia sobre el uso de esquemas libres de antraciclinas se consolidó con el ensayo clínico TRAIN-2, que comparó el esquema con antraciclinas vs sin antraciclinas (TCbHP) y demostró que la respuesta patológica completa y la supervivencia libre de eventos no es inferior con el

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

esquema con antraciclinas (14). Por esta razón hay una tendencia mundial hacia el tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama HER2 libre de antraciclinas.

Desde 2020 en Colombia hemos usado el protocolo BERENICE (Con antraciclinas: Doxorubicina, Ciclofosfamida, seguida de Paclitaxel, Trastuzumab y Pertuzumab) y desde 2021 el protocolo TRAIN2 (Sin antraciclinas: Paclitaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab) de manera alternante de acuerdo con riesgo cardiovascular, edad, estado funcional y preferencia del médico tratante. No tenemos claridad de los desenlaces alcanzados con estas alternativas en nuestro medio, por eso nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Los esquemas de tratamiento neoadyuvantes con antraciclinas en cáncer de mama HER2 logran los mismos desenlaces oncológicos y son tan seguros como los esquemas sin antraciclinas en los pacientes tratados en Instituto Nacional de Cancerología entre 2020 y 2024?

3. Justificación

En el consenso institucional realizado en el INC en el año 2022, se definió que las pacientes con tumores HER2 \geq T2 o con ganglio positivo tenían indicación de quimioterapia neoadyuvante. Se propuso que pacientes con alto riesgo cardiovascular recibieran esquemas libres de antraciclinas (TRAIN2). Mientras, aquellos sin factores de riesgo, recibieran esquemas con antraciclinas (BERENICE). Además, se tuvo en cuenta edad y estado funcional (15). A la luz de nueva evidencia, en los últimos años a nivel mundial ha existido una tendencia a utilizar más esquemas libres de antraciclinas, independientemente de las

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

comorbilidades del paciente, con la intención de evitar el riesgo de mayor cardiotoxicidad y eventos adversos graves como leucemias agudas asociadas a las antraciclinas.

En cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, las guías americanas proponen como regímenes preferidos esquemas neoadyuvantes sin antraciclinas (16). Teniendo en cuenta su aparente eficacia similar, las guías europeas plantean por igual, la neoadyuvancia con antraciclinas o libres de antraciclinas (basados en taxanos/carboplatino) (7).

Es importante destacar que para el esquema TRAIN 2 suelen usarse 6 ciclos, distinto al número establecido en el estudio original que eran 9 ciclos, con el fin de disminuir la neurotoxicidad asociada a los taxanos y carboplatino (Hasta 7% grado 3) (14). Se desconoce si en la vida real se está logrando efectividad similar con menos ciclos. Además, los esquemas mencionados provienen de ensayos clínicos que incluyeron pacientes jóvenes y con baja frecuencia de factores de riesgo cardiovascular. En el estudio de TRAIN2 la edad media fue de 48 años con un rango etario (43-56 años). En el estudio de BERENICE la edad media fue 49 años y el rango etario (42-59 años) (17). Es posible que en estudios de vida real los eventos cardíacos o de neurotoxicidad sean mayores y esto afecte la adherencia y efectividad del tratamiento.

La experiencia adquirida en el marco de la junta bidisciplinaria de Oncología clínica/ Seno y tejidos blandos del INC puede proporcionar evidencia de vida real sobre la efectividad y seguridad de esquemas con y sin antraciclinas con el fin de tener más herramientas para la selección de la terapia. Esta información puede resultar valiosa a nivel nacional e

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

internacional, en el contexto de la tendencia mundial por el retiro de antraciclinas de los esquemas neoadyuvantes.

4. Marco Teórico

Definiciones:

- Neoadyuvancia (NAC): Tratamiento sistémico previo a cirugía con intención curativa.
- Antraciclinas: Agentes quimioterapéuticos derivado de antibióticos, origen fúngico con efecto citostático. Ejemplo: Doxorrubicina y Epirubicina
- Taxanos: Agentes quimioterapéuticos que impiden la proliferación celular, deteniendo el proceso de mitosis (división celular) por interacción con los microtúbulos. Ejemplo: Paclitaxel y Docetaxel.
- Platinos: Agentes quimioterapéuticos que hacen parte del grupo de agentes alquilantes, los cuales forman enlaces covalentes con DNA, afectando su funcionamiento por la creación de enlaces cruzados. Ejemplo: Carboplatinos.
- HER2: Oncogén que codifica para receptor con actividad tirosin kinasa transmembrana del mismo nombre. Pertenece a la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR de sus siglas en inglés). Es crítico en la activación de vías de señalización asociadas a crecimiento y diferenciación celular.
- Cáncer de mama HER2 positivo: Tumores de mama con amplificación o sobreexpresión de receptor tirosin kinasa HER2. Por inmunohistoquímica tiene
- positividad expresada como 3+ o aquellos con 2+ y DISH positivo.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

- Cáncer de mama temprano: T1, T2 N0
- Cáncer de mama localmente avanzando: T3, T4 o con compromiso ganglionar.
- Terapia blanco anti HER2: A este grupo pertenecen los anticuerpos monoclonales humanizado que se une a un dominio externo de HER2. Ej: Trastuzumab (Contra el dominio IV) y Pertuzumab (Contra el dominio II).
- Respuesta patológica completa (RPC): Ausencia de enfermedad invasiva en mama y ausencia de cualquier enfermedad medible en ganglios examinados por patología (ypT0/is ypN0) luego de tratamiento neoadyuvante.
- Supervivencia libre de evento: Tiempo transcurrido desde inicio de neoadyuvancia hasta progresión de la enfermedad que resulta en inoperabilidad, recurrencia locorregional, metástasis a distancia, segundos primarios o muerte por cualquier causa.
- Supervivencia global (SG): Tiempo transcurrido desde inicio de tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.
- Supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD): Tiempo entre el inicio de tratamiento hasta el desarrollo de cualquier metástasis a distancia o muerte.
- Cardiotoxicidad asociada a quimioterapia: Descenso de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) >10% con o sin síntomas) o FEVI \leq 50%
- Neurotoxicidad asociada a quimioterapia: Neuropatía sensitiva o motora periférica.
- BCIRG-006 (2011): Protocolo de quimioterapia libre de antraciclinas que incluye Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab. (TCH)

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

- NEOSPHERE (2012): Protocolo de quimioterapia libre antraciclinas que incluye Docetaxel, Trastuzumab, Pertuzumab (THP) (18)
- TRYPHAENA (2013): Protocolo de quimioterapia libre antraciclinas que incluye Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab. (TCbHP x 6 ciclos) (19)
- BERENICE (2018): Protocolo de quimioterapia con antraciclinas que incluye dosis densas de Doxorubicina, Ciclofosfamida, seguida de Paclitaxel, Trastuzumab y Pertuzumab (ddAC-THP)
- TRAIN2 (2018): Protocolo de quimioterapia libre de antraciclinas que incluye Paclitaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab. (TCHP x 9 ciclos)

5. Estado del arte CCR-PT

En 2012 se publicó el ensayo clínico NeoSphere. Un estudio fase II multicéntrico que tenía como objetivo evaluar el efecto de la adición Pertuzumab a esquemas con Trastuzumab y Docetaxel (libre de antraciclinas). Se compararon 4 ciclos de (A) Trastuzumab más Docetaxel vs (B) Pertuzumab más Trastuzumab y Docetaxel vs (C) Trastuzumab más Docetaxel vs (D) Pertuzumab más Docetaxel. El desenlace primario evaluado fue respuesta patológica completa (como subrogado de supervivencia usado generalmente como objetivo para aprobación de medicamentos). El brazo B tuvo la mejor RPC; 29%, 45%, 16% y 24% respectivamente. Desde entonces se consolidó el uso de ambas terapias blanco antiHER2 de forma simultánea junto a distintos esquemas de quimioterapia en el escenario neoadyuvante.

(18) La señalización de HER2 está relacionada con la homeostasis miocárdica y el Trastuzumab se ha asociado a disfunción cardíaca, especialmente cuando se combina con

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

altas dosis de antraciclinas, sin embargo, el beneficio de esta combinación ha superado el riesgo cardiopatía.

Teniendo en cuenta lo anterior en 2013 se publicó el ensayo clínico TRYPHAENA, un estudio de seguridad fase II para evaluar la tolerancia cardiaca con Pertuzumab y Trastuzumab más quimioterapia con antraciclinas vs esquema sin antraciclinas. Se compararon brazo A: 5-Fluorouracilo, Epirrubicina (Antraciclina) y Ciclofosfamida (FEC) seguido de Docetaxel (T), Trastuzumab (H) y Pertuzumab (P) administrado de manera concurrente (FEC + H + P × 3 ciclos seguido de T + H + P ×3). Brazo B: (FEC × 3 ciclos seguido de T + H + P ×3 ciclos) o brazo C: Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab (Esquema sin antraciclinas) por 6 ciclos. 11 pacientes registraron disminución de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) sintomático. 5.6% en brazo A, 5.3% en brazo B y 6.6% en brazo C. Concluyeron que la combinación de terapia antiHER2 con antraciclinas resultaba en una tolerancia cardiaca aceptable. Se registró una RPC de 61%, 57% Y 66% respectivamente. Aunque el brazo C (esquema sin antraciclinas) mostró la RPC más alta, el estudio no fue diseñado para demostrar la superioridad de respuesta de ningún brazo (19). En 2018 se realizó una segunda publicación con la población de este estudio demostrando que la supervivencia libre de progresión a 3 años fue similar entre los 3 grupos, sugiriendo una efectividad comparable entre esquemas con o sin antraciclinas (20).

Si bien la combinación de terapia blanco dual antiHER2 con Epirrubicina parecía ser segura y efectiva, no se tenía información respecto al uso con Doxorrubicina (otro tipo de antraciclina fundamental en los esquemas actuales de tratamiento de cáncer de mama), en

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

esa línea en 2018 se publicó el estudio BERENICE, un ensayo clínico fase II no aleatorizado que comparó en brazo A, Doxorubicina más Ciclofosfamida por 4 ciclos seguido de Paclitaxel, Trastuzumab y Pertuzumab por 4 ciclos vs brazo B: Fluorouracilo, Epirubicina, más Ciclofosfamida por 4 ciclos seguido por Docetaxel, Pertuzumab y Trastuzumab (Ambos brazos con antraciclinas). Luego de la cirugía los dos grupos continuaban adyuvancia con Trastuzumab y Pertuzumab por 13 ciclos. Su objetivo primario fue la seguridad cardiaca, encontrando baja tasa de descenso de FEVI en ambos brazos y con RPC similar, 61.8 vs 60.7% respectivamente (17). En 2022 se hace una 2da publicación, se evaluó la supervivencia libre de evento (SLE). (Este último desenlace se estableció como un subrogado de beneficio clínico en escenario neoadyuvante de cáncer de mama, cuyo análisis es recomendado por FDA en ensayos clínicos) (21). La SLE a 5 años fue de 90.8 vs 89.2%, sin diferencia estadística demostrando una eficacia adecuada y seguridad aceptable del uso de Trastuzumab y Pertuzumab con doxorubicina (22). Como ya fue descrito, TRYPHAENA tenía como objetivo primario la seguridad cardiaca entre esquemas con y sin antraciclinas, pero no fue diseñado para demostrar superioridad respecto a eficacia. En ese sentido en 2018 se publicó el estudio TRAIN-2, un ensayo clínico controlado aleatorizado para comparar la proporción de pacientes con respuesta patológica completa entre esquemas con Fluorouracilo, Epirubicina (Antraciclina) y Ciclofosfamida por 3 ciclos seguido de Paclitaxel y Carboplatino por 3 ciclos, cada uno de estos ciclos combinados con Pertuzumab y Trastuzumab vs Carboplatino, Paclitaxel, Trastuzumab Pertuzumab por 9 ciclos (Sin Antracilinas). La RPC fue de 67 vs 68% (14). En una segunda publicación en 2021, la supervivencia libre de eventos 3 años fue de 92.7% vs 93.6%, sin embargo, en el grupo de

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

antraciclinas se presentó mayor descenso de FEVI (7.7% vs 3.2%) neutropenia febril Grado 3 (10% vs 1 %) y 2 casos de leucemia aguda. En síntesis, la eficacia es similar pero el esquema sin antraciclinas parece tener un mejor perfil de seguridad. Sin embargo, como ya habíamos mencionado antes, en la publicación se reconoce como principal limitación que en la práctica clínica habitual suelen usarse 6 ciclos de esquemas libre de antraciclinas en lugar de los 9 propuestos por el ensayo clínico (23).

En 2023 se publicó una revisión sistemática que busca determinar cuál es el régimen neoadyuvante óptimo en cáncer de mama HER2 positivo y si las antraciclinas podrían ser excluidas. La búsqueda en la literatura se realizó hasta diciembre 2022, se analizaron 11.049 pacientes provenientes de 46 ensayos clínicos aleatorizados. La comparación de esquemas con vs sin antraciclinas no mostraron diferencia estadísticamente significativa respecto RPC y SLE, tampoco se encontraron diferencias respecto a toxicidad cardiaca. Teniendo en cuenta que el esquema con antraciclinas no demostró mejoría de eficacia y ante el potencial riesgo de cardiotoxicidad y mielotoxicidad concluyen que el esquema sin antraciclinas debería ser el esquema de preferencia. Sin embargo, cabe destacar dentro de las limitaciones del estudio que no se tuvo en cuenta las diferencias en la duración del tratamiento, tampoco hubo madurez de los datos para evaluar supervivencia global y que los eventos adversos tenidos en cuenta fueron aquellos presentados solo durante el periodo de tiempo antes de la cirugía (24).

Teniendo en cuenta lo anterior se ha intentado complementar la evidencia con estudios de vida real para evaluar efectividad y seguridad de esquemas con vs sin antraciclinas en

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

paciente con cáncer de mama HER2 localmente avanzado, sin embargo, las publicaciones son escasas. A nivel nacional, en el año 2022 se publicó un estudio observacional retrospectivo en Medellín con 102 pacientes tratados entre 2013 y 2016, se comparó el esquema neoadyuvante con Docetaxel, Carboplatino y Trastuzumab (TCbH) vs Doxorubicina, ciclofosfamida seguido de Paclitaxel y Trastuzumab (AC-TH). Se encontró un incremento no significativo en RPC con TCbH (67.7% vs 48.3% $p=0.10$) sin diferencias en supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 7 años. La tasa de reducción de FEVI fue similar entre los 2 grupos. La principal limitación de este estudio fue que no incluyó esquemas con Pertuzumab, componente central de los esquemas actuales de tratamiento neoadyuvante (25).

En 2023 se publicó un estudio retrospectivo multicéntrico, con 371 pacientes de 8 instituciones de Portugal, España y Chile, tratados entre 2018 a 2021. 237 pacientes fueron tratados con protocolo BERENICE (Con antraciclinas) y 134 recibieron esquema TRYPHAENA (sin antraciclinas). No hubo diferencias en la tasa de RPC que fue de 54% vs 63% ($p=0.8$), ni en la EFS a 3 años que fue 92.5 vs 95.4%. Tampoco se encontró asociación entre uso de antraciclinas y una mayor tasa de cirugía conservadora de mama o menor disección ganglionar. Si bien los esquemas comparados si incluyeron Pertuzumab, no se evaluaron eventos de seguridad (26).

En 2023 se publicó otro estudio retrospectivo similar en China. Fueron 159 pacientes reclutados entre 2019 y 2022. 48 pacientes recibieron 4 ciclos de Doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de 4 ciclos de Docetaxel o Nab-paclitaxel, Trastuzumab y

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Pertuzumab (Similar a esquema BERENICE), y 111 pacientes recibieron TCbHP (Docetaxel/Nab-paclitaxel, carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab x 6 ciclos (similar TRYPHAENA/TRAIN-2). La RPC fue 37.5% vs 64% respectivamente, siendo significativamente mayor en el esquema libre de antraciclinas. Sin embargo, es importante aclarar que aquellos pacientes con sobreexpresión de HER2 y negatividad de receptores de estrógenos (HER2 puros) suelen tener mayor RPC y en el brazo libre de antraciclinas se encontraban más pacientes con estas características, lo que pudo sesgar los resultados. Respecto a eventos de seguridad, la FEVI fue medida antes del tratamiento, a los 6y 12 meses. Se evidenció descenso de FEVI a los 6 y a los 12 meses de inicio de quimioterapia neoadyuvante en el brazo de antraciclinas, mientras que en el brazo libre de antraciclinas el descenso solo fue estadísticamente significativo a los 6 meses, pero no a los 12, es decir, no se mantuvo en el tiempo (27).

En las publicaciones anteriores, no midieron frecuencia de neurotoxicidad con quimioterapia, además solo en uno se incluyó protocolo TRAIN2 (Esquema sin antraciclinas más usado en nuestro medio) por esto consideramos que nuestro estudio podría generar información complementaria a lo publicado previamente.

La quimioterapia neoadyuvante aumenta la posibilidad de realizar cirugías de seno conservadoras y permite evaluar la repuesta al tratamiento y de esta manera guiar la terapia adyuvante (luego de la cirugía). Lograr una respuesta patológica completa en la muestra quirúrgica está asociado con mejoría de supervivencia libre de evento y supervivencia global.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

(28) esta razón la RPC y la SLE a 2 años se convierten en desenlaces de interés para evaluar efectividad de esquemas de neoadyuvancia.

6. Objetivos

• **Objetivo general:**

1. Evaluar los desenlaces oncológicos y la seguridad de pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo temprano y localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con y sin antraciclinas, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre abril 2020 y diciembre 2024.

• **Objetivos específicos:**

- A. Describir las características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento de los pacientes incluidos.
- B. Establecer el porcentaje de respuesta patológica completa y tipo de respuesta patológica con el esquema con y sin antraciclinas.
- C. Calcular y comparar la supervivencia libre de evento (SLE) a 2 años en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas.
 - i. Calcular el porcentaje de recurrencia locorregional a 2 años en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas.
 - ii. Calcular la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) a 2 años en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

- D. Establecer el porcentaje de cirugía conservadora en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas.
- E. Calcular y comparar la supervivencia global (SG) a 2 años en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas.
- F. Establecer la frecuencia de eventos de cardiotoxicidad y neuropatía periférica presentados durante la administración de esquemas neoadyuvantes con o sin antraciclinas.

Hipótesis sobre objetivos:

Establecer el porcentaje de respuesta patológica completa y tipo de respuesta patológica con el esquema con y sin antraciclinas:

- Hipótesis nula: El esquema sin antraciclinas genera igual respuesta patológica completa que el esquema con antraciclinas.
- Hipótesis alterna: El esquema sin antraciclinas genera una respuesta patológica completa diferente al esquema con antraciclinas.

Calcular la supervivencia libre de evento (SLE) a 2 años en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas:

- Hipótesis nula: El esquema sin antraciclinas genera igual supervivencia libre de evento a 2 años que el esquema con antraciclinas.
- Hipótesis alterna: El esquema sin antraciclinas genera una supervivencia libre de evento a 2 años diferente al esquema con antraciclinas.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Establecer la frecuencia de eventos de cardiotoxicidad presentados durante la administración de esquemas neoadyuvantes con o sin antraciclinas:

- Hipótesis nula: El esquema sin antraciclinas genera igual frecuencia de eventos de cardiotoxicidad que el esquema con antraciclinas.
- Hipótesis alterna: El esquema sin antraciclinas genera una frecuencia de cardiotoxicidad diferente al esquema con antraciclinas.

Establecer la frecuencia de eventos neuropatía periférica presentados durante la administración de esquemas neoadyuvantes con o sin antraciclinas

- Hipótesis nula: El esquema sin antraciclinas genera igual frecuencia de neuropatía periférica que el esquema con antraciclinas.
- Hipótesis alterna: El esquema sin antraciclinas genera una frecuencia de neuropatía periférica diferente al esquema con antraciclinas

7. Aspectos metodológicos

Diseño del estudio:

Estudio observacional retrospectivo analítico

Sujetos de estudio:

Criterios de inclusión:

- Pacientes (\geq) 18 años, con cáncer de mama invasivo HER2 positivo (inmunohistoquímica 3+ o 2+ con hibridación dual in situ (DISH) positivo) temprano o localmente avanzado.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

- Que hayan recibido tratamiento neoadyuvante que incluyan Trastuzumab y Pertuzumab con o sin antraciclinas tratados entre 01 de abril 2020 al 31 de diciembre de 2024 en Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con recaída tumoral de cáncer de mama.
- Pacientes con otro tipo cáncer (segundo tumor primario) al momento del diagnóstico (si tiene antecedente de otro tumor primario podrá incluirse si tiene un periodo libre de enfermedad de por lo menos 5 años).

Tamaño de la muestra:

Se realizó un censo de todos los pacientes que han sido atendidos entre las fechas 01 abril de 2020 y 31 de diciembre de 2024, que cumplan con los criterios de inclusión. Se definió esta fecha de inicio debido a que desde ese momento se inició la formulación de esquemas con Trastuzumab y Pertuzumab, medicamentos de interés para el estudio.

El tamaño de muestra calculado corresponde a 116 pacientes, 58 pacientes en el grupo 1 y 58 en el grupo 2, con lo cual se alcanza una potencia del 91% para detectar una diferencia en respuesta patológica completa entre las proporciones de grupo de 0,3. El nivel de significación de la prueba está orientado a 0,05. El nivel de significación realmente alcanzado por este diseño es 0,03228. El análisis de muestreo se realizó con Fisher's Exact Test for Two Proportions.

Descripción de las intervenciones (si aplica):

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

No aplica

Procedimientos del estudio:

1. Se presentó el protocolo del estudio al Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología.
2. Una vez aprobado el protocolo, se solicitó a servicio de seno y tejidos blandos la base de datos que se ha construido en torno a la junta bidisciplinaria de mama que se realiza en conjunto con el servicio de oncología clínica. Nos centramos en identificar la población con cáncer de mama HER2 positiva, que recibió quimioterapia neoadyuvante durante el periodo de interés, seguido de cirugía.
3. Se revisaron las historias clínicas para aplicar criterios de elegibilidad.
4. Una vez verificado los criterios de elegibilidad se definió que no existan criterios de exclusión.
5. Una vez realizado este procedimiento y teniendo el censo final de pacientes que fueron incluidos en el estudio se revisó en detalle la historia clínica SAP de los pacientes, recopilando la información necesaria para completar el instrumento de recolección de datos, que fué un formulario electrónico diseñado para el estudio en la plataforma RedCap, validado por el Grupo de Análisis de Datos.
6. La información de los desenlaces de los pacientes se tomó de la historia clínica SAP. Para el desenlace de mortalidad se revisaron los registros de defunciones institucionales, y en caso de que no se obtuvo información se procedió a llamar al familiar del paciente en los números telefónicos registrados en la historia clínica SAP.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

7. Finalizada esta etapa, se procedió a verificar la calidad de la información. Esto estuvo a cargo de la oficina de monitoria del INC y del funcionario que sea designado por la institución con el aval del Data Manager.
8. Luego que sea verificó la calidad de la información, se realizó el análisis estadístico.

Fuentes de información

Las fuentes de información fueron primaria y secundaria. Para información primaria se contactó a paciente o familiares para conocer desenlaces como recaída o muerte en caso de que no existiera registro en la historia clínica. En cuanto a fuente secundaria se utilizaron la historia clínica SAP y los registros institucionales de mortalidad. Se tomó como fecha de fallecimiento el día en que se registró la muerte en el certificado de defunción, registros de defunción institucionales, historia clínica o el día del fallecimiento mencionado por el familiar en caso de que se requiera verificación telefónica.

- El tiempo de supervivencia global se tomó desde la fecha de inicio de tratamiento neoadyuvante hasta la fecha de muerte del paciente o hasta la fecha de último seguimiento en caso de que ésta no haya ocurrido.
- El tiempo de supervivencia libre de evento se tomó desde la fecha de inicio de neoadyuvancia hasta progresión de la enfermedad que resulta en inoperabilidad, recurrencia locorregional, metástasis a distancia, segundos primarios o muerte por cualquier causa.

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

- Características clínicas: Edad, sexo, estado menopaúsico, tipo de aseguramiento, ECOG, lugar de procedencia, presencia de síndrome hereditario, tamaño tumoral clínico, compromiso nodal, estadio clínico de la enfermedad.
- Características de patología inicial: Histología, estado de receptores de estrógenos, estado de receptores de progesterona, Ki67, invasión linfovascular, invasión perineural.
- Características del tratamiento neoadyuvante: Protocolo de quimioterapia neoadyuvante, dosis de antraciclina, # ciclos de antraciclinas, esquema de taxanos en esquema Taxano, Trastuzumab y Pertuzumab (THP), # ciclos de THP, # ciclos de TCbHP, motivo de finalización de tratamiento neoadyuvante, fecha de finalización de quimioterapia neoadyuvante, ajuste de dosis de quimioterapia, necesidad de aplazar la quimioterapia neoadyuvante por toxicidad, toxicidad cardiaca durante la neoadyuvancia, tiempo de descenso de FEVI, neuropatía sensitiva periférica, toxicidad hematológica.
- Características del tratamiento quirúrgico y adyuvante: Cirugía realizada, fecha de la cirugía, evaluación de la respuesta patológica, radioterapia adyuvante, quimioterapia adyuvante, número de ciclos de quimioterapia adyuvante, toxicidad cardiaca durante la adyuvancia, necesidad de aplazar quimioterapia por toxicidad adyuvante, motivo de finalización de tratamiento adyuvante, hormonoterapia adyuvante.
- Desenlaces: Recurrencia, fecha de recurrencia, tipo de recurrencia, localización de recurrencia a distancia, muerte, fecha de muerte.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Sitios de investigación: Instituto nacional de cancerología (INC).

8. Aseguramiento y control de la calidad:

A cada formato y paciente se le asignó un número de consecutivo con el cual se realizó el análisis de los datos para garantizar siempre la privacidad de la información y datos revisados en las historias clínicas. Una vez sea aprobado por el Comité de Ética e Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología, la calidad del dato fue garantizado por la oficina de monitoria del Grupo Área de Investigaciones del INC en las fases de pre-estudio, ejecución y cierre.

Plan de análisis por cada objetivo específico:

Objetivo A: Para las variables categóricas se hizo un análisis descriptivo con estimación de frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviaciones estándar y rangos intercuartílicos).

Objetivos B, D Y F: La diferencia entre grupos respecto a variables categóricas como la frecuencia de respuesta patológica completa, cirugía conservadora, eventos de cardiotoxicidad y neuropatía periférica se evaluó por medio del método Chi cuadrado.

Objetivos C y D: Se estimará la supervivencia libre de evento a 2 años, supervivencia libre de recaída a distancia y supervivencia global por medio del método Kaplan Meier. Se evaluará la diferencia entre los grupos con la prueba Mantel-Cox (Log Rank). Se calculará Hazard Ratio (HR) por medio el modelo de regresión de Cox (Riesgos proporcionales), con significación estadística $\alpha < 0.05$ (dos colas) que se planea para una publicación posterior.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Tabla 1. Definición operativa de las variables

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel operativo
Características clínicas			
Edad	Edad en años cumplidos al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa dicotómica	1. Mujer 2. Hombre
Estado menopáusico	Estado menopáusico al diagnóstico	Cualitativa nominal	1. Premenopáusica 2. Postmenopáusica 3. Desconocido
Tipo de aseguramiento	Tipo de aseguramiento en salud al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	1. Contributivo 2. Subsidiado 3. Régimen especial 4. Sin dato
ECOG	Evaluación del estado o condición funcional. Se identificará la escala ECOG consignada en la historia clínica al momento de formular el primer ciclo de quimioterapia	Cualitativa ordinal	1. ECOG 0 2. ECOG 1 3. ECOG 2 4. ECOG 3 5. ECOG 4
Comorbilidades	Corresponde a otras enfermedades no oncológicas. Para opción de selección múltiple	Cualitativa nominal	1. Diabetes Mellitus 2. Hipertensión arterial 3. Enfermedad coronaria 4. Enfermedad renal crónica 5. Enfermedad tromboembólica venosa 6. EPOC 7. Otra 8. Ninguna
Lugar de procedencia	Ciudad donde reside	Cualitativa nominal	1. Bogotá 2. Fuera de Bogotá
Presencia de síndrome hereditario	Presencia de mutación patológica germinal en contexto de síndrome	Cualitativa nominal	1. No 2. BRCA 1 3. BRCA 2

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

	hereditario		4. Otro 5. Desconocido
Tamaño tumoral clínico	Tamaño clínico del tumor el día de la formulación de 1er ciclo de quimioterapia según clasificación AJCC 8va edición.	Cualitativa ordinal	TX T0 Tis T1a T1b T1c T2 T3 T4a T4b T4c T4d
Compromiso nodal	Compromiso nodal clínico registrado el día de la formulación de 1er ciclo de quimioterapia según clasificación AJCC 8va edición.	Cualitativa ordinal	Nx N0 N1 N2a N2b N3a N3b N3c
Estadio clínico de la enfermedad	Grupo de estadio pronóstico registrado el día de la formulación de 1er ciclo de quimioterapia según clasificación AJCC 8va edición.	Cualitativa ordinal	IIA IIB IIIA IIIB IIIC
Características patología inicial			
Histología	Tipo histológico del carcinoma mamario	Cualitativa nominal	1. Ductal (NOS) 2. Lobulillar 3. Medular 4. Mucinoso 5. Papilar 6. Tubular 7. Otro
Estado de receptores de estrógenos	Positividad de receptor de estrógenos por inmunohistoquímica en mas del 1% en la biopsia	Cualitativa nominal	1. Positivo 2. Negativo
Estado de receptores de	Positividad de receptor de progestágenos por	Cualitativa nominal	1. Positivo 2. Negativo

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

progesterona	inmunohistoquímica en mas del 1% en la biopsia		
Ki67	Porcentaje de Ki67 por inmunohistoquímica en la biopsia	Cuantitativa continua	%Ki67
Invasión LV	Invasión linfovascular reportado en la biopsia	Cualitativa nominal	1. Positivo 2. Negativo 3. No hay dato
Invasión PN	Invasión perineural reportado en la biopsia	Cualitativa nominal	1. Positivo 2. Negativo 3. No hay dato
Características del tratamiento neoadyuvante			
Protocolo de quimioterapia neoadyuvante	Quimioterapia neoadyuvante utilizada	Cualitativa nominal	1. AC-THP 2. TCbHP
Dosis antraciclina	Tipo de esquema de antraciclina utilizado	Cualitativa nominal	1. Dosis convencional 2. Dosis densas
# Ciclos de antraciclinas	Número de ciclos de AC utilizados	Cuantitativa discreta	Número de ciclos
Esquema de taxanos en esquema THP	Tipo de esquema de taxano utilizado en protocolo THP	Cualitativa nominal	1. Paclitaxel semanal 2. Paclitaxel trisemanal 3. Docetaxel trisemanal
# Ciclos de THP	Número de ciclos de THP utilizados	Cuantitativa discreta	Número de ciclos
# Ciclos de TCbHP	Número de ciclos de TCbHP utilizados en el esquema libre de antraciclinas	Cuantitativa discreta	Número de ciclos
Esquema de taxanos en esquema TCbHP	Tipo de esquema de taxano utilizado en protocolo TCHP	Cualitativa nominal	1. Paclitaxel semanal 2. Paclitaxel trisemanal 3. Docetaxel trisemanal
Fecha de inicio de quimioterapia neoadyuvante	Fecha de inicio de quimioterapia neoadyuvante	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
Fecha de finalización de quimioterapia neoadyuvante	Fecha de finalización de quimioterapia neoadyuvante	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
Toxicidad	Toxicidad asociada a la quimioterapia	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Ajuste de dosis de quimioterapia	Necesidad de ajuste de dosis de quimioterapia en algún momento de la	Cualitativa nominal	1. Si 2. No

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

	neoadyuvancia por toxicidad		
Necesidad de aplazar quimioterapia por toxicidad en neoadyuvancia	Necesidad de aplazar la quimioterapia en algún momento de la neoadyuvancia por toxicidad	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Motivo de finalización de quimioterapia neoadyuvante	Motivos por el que finalizó la quimioterapia neoadyuvante	Cualitativa nominal	1. Completo tratamiento neoadyuvante 2. Suspensión por toxicidad 3. Progresión clínica durante el tratamiento 4. Problemas administrativos 5. Abandono del paciente 6. Sin dato
Toxicidad cardíaca durante la neoadyuvancia	Descenso de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) >10% de la basal, con o sin síntomas), y/o reducción de FEVI <50%	Cualitativo nominal	1. Si, asintomática 2. Si, sintomática 3. No
Tiempo de descenso de FEVI	Duración de descenso de FEVI en contexto de cardiotoxicidad	Cualitativo ordinal	1. No aplica 2. 0-3 meses 3. 3-6 meses 4. Mas de 6 meses
Neuropatía sensitiva periférica	Desorden caracterizado por disfunción de nervio sensitivo periférico (según CTCAE versión 5), el mayor grado registrado en la historia clínica durante todo el tratamiento de quimioterapia.	Cualitativo ordinal	1. Ninguno 2. Grado 1: asintomático 3. Grado 2: Síntomas moderados que limitan actividades instrumentales. 4. Grado 3: Síntomas que limitan actividades de autocuidado 5. Grado 4: Requiere intervención urgente
Toxicidad hematológica	Descenso de recuento celular que requirió aplazar ciclo de	Cualitativo ordinal	1. Ninguno 2. Neutropenia >G2 3. Trombocitopenia >G1

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

	quimioterapia o realizar transfusión de sangre		4. Anemia con requerimiento transfusional
Características del tratamiento quirúrgico y adyuvante			
Cirugía	Realización de cirugía con intención curativa	Cualitativo nominal	1. Si 2. No
Tipo de cirugía realizada	Tipo de cirugía realizada	Cualitativo nominal	1. Mastectomía radical modificada 2. Cirugía conservadora de la mama + GC 3. Cirugía conservadora de la mama + VG
Fecha de la cirugía	Fecha de la cirugía de la mama	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
Evaluación de la respuesta patológica (RCB)	Clasificación por la escala RCB (Residual Cancer Burden) de presencia o ausencia de enfermedad medible en mama y/o ganglios resecados evaluados por patología	Cualitativo nominal	1. RCB 0 (Respuesta patológica completa) 2. RCB I 3. RCB II 4. RCB III
Radioterapia adyuvante	Radioterapia adyuvante recibida	Cualitativo nominal	1. Si 2. No
Quimioterapia adyuvante	Esquema de quimioterapia adyuvante recibido	Cualitativo nominal	1. No recibe 2. Trastuzumab +/- Hormonoterapia 3. HP +/- Hormonoterapia 4. T-DM1
Número de ciclos de quimioterapia adyuvante	Número de ciclos de quimioterapia adyuvante con terapia anti HER2	Cualitativo ordinal	1. 1-6 ciclos 2. 7-10 ciclos 3. 10-14 ciclos
Toxicidad cardíaca durante la adyuvancia	Descenso de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) >10% de la basal, con o sin síntomas), y/o reducción de FEVI <50%	Cualitativo nominal	1. Si, asintomática 2. Si, sintomática 3. No
Necesidad de aplazar quimioterapia por toxicidad en	Necesidad de aplazar la quimioterapia en algún momento de la adyuvancia por toxicidad	Cualitativa nominal	1. Si 2. No

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

adyuvancia			
Motivo de finalización del tratamiento adyuvante	Motivo de finalización del tratamiento adyuvante	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 7. Completo tratamiento con terapia anti HER2 8. Suspensión por toxicidad 9. Recaída durante el tratamiento 10. Problemas administrativos 11. Abandono del paciente 12. Sin dato
Hormonoterapia adyuvante	Tipo de terapia hormonal adyuvante en caso de ser receptores hormonales positivos. (Selección múltiple)	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tamoxifeno 2. Inhibidor de aromatasa 3. Supresión ovárica 4. No recibió
Desenlaces			
Recurrencia	Recurrencia local o sistémica en algún momento del seguimiento	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Fecha de Recurrencia	Fecha de la recurrencia	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
Tipo de recurrencia	Tipo de recurrencia. (Selección múltiple)	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. local 2. regional 3. a distancia
Localización de recurrencia distancia	Localización de recurrencia a distancia. Selección múltiple	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pulmón 2. Hígado 3. Cutáneo 4. Cerebro 5. Hueso 6. Otro
Muerte	Muerte en algún momento del seguimiento registrado en la historia, llamada a familiar o por registro de certificado de defunción.	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Fecha de muerte	Fecha de la muerte	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
Fecha de último	Fecha de último contacto	Cuantitativa	dd/mm/aa

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

contacto	en historia clínica o por llamada	discreta	
----------	-----------------------------------	----------	--

9. Consideraciones éticas

Los proyectos deben estar ajustados a la normatividad internacional, particularmente a la declaración de Helsinki. De acuerdo con lo estipulado en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, este proyecto se clasificó como categoría de investigación sin riesgo, teniendo en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo, en el que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables de los individuos participantes. Dentro de los métodos se consideran revisión de historias clínicas. Según el artículo 16 de la misma resolución, al tratarse de una investigación sin riesgo, el comité de ética dispensó al investigador de la obtención del consentimiento informado.

Este proyecto encierra importantes implicaciones éticas vinculadas a la privacidad, confidencialidad y seguridad de los datos, en conformidad con la Ley 1581 de 2012 y las "Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos" (CIOMS). Los datos de salud son catalogados como "datos sensibles" dado que reflejan la condición de salud del paciente, requiriendo así un manejo y resguardo especial.

Para garantizar la privacidad de las participantes, en la etapa de recolección de utilizó como identificador para el cruce de datos el código institucional de identificación de pacientes RA, posterior a tener los datos, estos se cifraron utilizando un código alfanumérico asignado a

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

cada participante, manteniendo dicho cifrado tanto en reposo como en tránsito, lo que aseguró la pseudonimización de la información

La seguridad de los datos es prioritaria en este estudio. Por lo tanto, se almacenaron en dispositivos locales o en nubes seguras dentro del entorno digital del INC (Microsoft), bajo la supervisión estricta de la Unidad Funcional de Oncología Clínica.

10. Cronograma

Fase	Nombre de la actividad	Horizonte del proyecto en meses		Duración		Responsable
		Mes inicio	Mes fin	# horas por mes	# Meses	
Fase de Pre-estudio	Actividades encaminadas a la emisión del acta de inicio	1	2	8	1	AZ, AA
Fase de Ejecución	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros filmicos, muestras de tejidos, registros imagenológicos u otras)	2	4	8	2	AZ, AA
	Selección de las unidades de análisis	2	4	8	2	AZ, AA
	Procesamiento de muestras biológicas	No aplica				
	Aplicación de encuestas/realización de grupos focales	No aplica				
	<i>Otras actividades</i>					
	<i>Otras actividades</i>					
	Análisis de datos (elaboración de las salidas del análisis)	6	8	8	2	AZ, AA, SD

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Fase	Nombre de la actividad	Horizonte del proyecto en meses		Duración		Responsable
		Mes inicio	Mes fin	# horas por mes	# Meses	
	(tablas, gráficos, esquemas, etc.)					
	Elaboración y sometimiento de productos (manuscritos científicos-ponencias)	7	9	8	2	AZ, AA, SD
	Aprobación de productos (manuscritos científicos-ponencias)	8	9	8	1	AZ, AA, SD
	Elaboración y sometimiento del informe final.	7	9	8	2	AZ, AA, SD
Fase de Cierre	Disposición final de archivos	No aplica				
	Disposición final base de datos	No aplica				
	Disposición final muestras biológicas	No aplica				
	Cierre definitivo del estudio	9	12	10	1	AZ, AA, SD

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

11. Presupuesto

Concepto Presupuestal	Presupuesto Histórico (20XX a 20XX)			Presupuesto Proyectado con Gravamen Financiero (2024 a 2025)	Presupuesto Total con Gravamen Financiero
	Presupuesto	Ejecutado	% de Ejecución		
Talento Humano	0	0	0%	35.204.000	35.204.000
Servicios Técnicos	0	0	0%	0	0
Compra de Equipos o Software	0	0	0%	0	0
Materiales y Suministros	0	0	0%	0	0
Impresos y Publicaciones	0	0	0%	0	0
Transporte (Planta)	0	0	0%	0	0
Viviócos (Planta)	0	0	0%	0	0
Gastos Desplazamientos Contractistas	0	0	0%	0	0
Gastos Operacionales	0	0	0%	0	0
Infraestructura	0	0	0%	0	0
Gastos Administrativos	0	0	0%	3.521.000	3.521.000
Total	0	0		38.725.000	38.725.000

12. Resultados

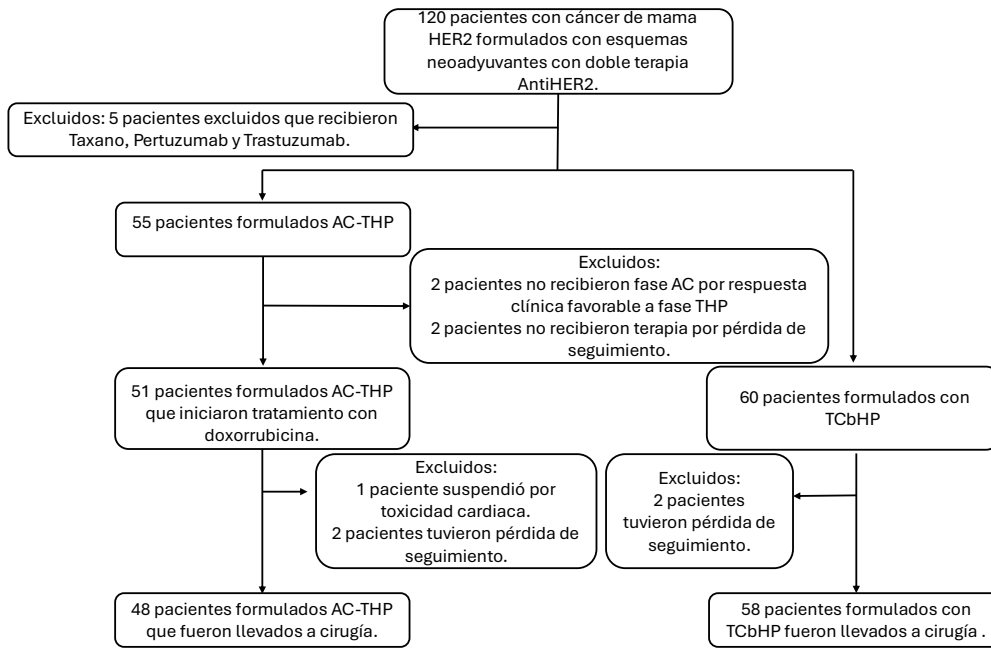
Características de los pacientes

Entre abril de 2020 y diciembre de 2024, se encontraron 111 pacientes en los que se definió tratamiento neoadyuvante con quimioterapia más Pertuzumab y Trastuzumab. 51 pacientes recibieron por lo menos 1 ciclo del esquema AC-THP y 60 del esquema TCbHP respectivamente (*Figura 1*). De toda la población el 58.56% de las pacientes tenían receptores estrogénicos (RE) positivos, la mayoría eran estadio III (68.47%) y el 24% tenían comorbilidades como HTA y DM2. Comparando los dos brazos de tratamiento, las características clínicas fueron similares excepto en la edad al diagnóstico <50 años, siendo de 56.86% en AC-THP vs 31.67% en TCbHP (p 0.009) *Tabla 2*.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Figura 1. Flujograma de selección de los casos.



Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Tabla 2. Características Clínicas

Características	AC-THP (n=58), n (%)	TCbHP(n=60), n (%)	Total(n= 111), n(%)	V de Cramer(Valor-p χ^2)
Edad media (años)				
[rango]	49.74 [30-79]	54.08 [30-87]		
Edad				0.25 (0.009)
<50	29 (56.86 %)	19 (31.67 %)	48 (43.24 %)	
>=50	22 (43.14 %)	41 (68.33 %)	63 (56.76 %)	
RE				0.11 (0.26)
Negativo	18 (35.29 %)	28 (46.67 %)	46 (41.44 %)	
Positivo	33 (64.71 %)	32 (53.33 %)	65 (58.56 %)	
RP				0.02 (0.84)
Negativo	27 (52.94 %)	33 (55 %)	60 (54.05 %)	
Positivo	24 (47.06 %)	27 (45 %)	51 (45.95 %)	
Estadio T				0.18 (0.61)
T1	1 (1.9)	2 (3.3)	3 (2.70%)	
T2	17 (33.3)	18 (30.0)	35 (31.53%)	
T3	3 (5.8)	9 (15.0)	12 (10.8%)	
T4	30 (58.8)	31 (51.6)	61 (54.95%)	
Estadio N				0.23 (0.28)
N0	9 (17.65%)	15 (25%)	24 (21.62%)	
N1	17 (33.33%)	23 (38.33%)	40 (36.04%)	
N2	16 (31.37%)	16 (26.67%)	32 (28.83%)	
N3	9 (17.65%)	6 (10%)	15 (13.51%)	
Estadio				0.11 (0.59)
Estadio I	0 (0%)	1 (1.67%)	1 (0.9%)	
Estadio II	14 (27.45%)	20 (33.33%)	34 (30.63%)	
Estadio III	37 (72.55%)	39 (65%)	76 (68.47%)	
Hipertensión arterial				0.06 (0.47)
Si	9 (17.65 %)	14 (23.33 %)	23 (20.72 %)	
Diabetes Mellitus				0.01 (1)
Si	2 (3.92 %)	2 (3.33 %)	4 (3.6 %)	

RE: Receptores de estrógenos. RP: Receptores de progestágenos.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Entre los pacientes que recibieron AC-THP y se operaron, 42/48 (87.5%) recibieron el esquema planeado (4 ciclos de AC y 4 ciclos de THP). La principal causa de suspensión de tratamiento fue dificultades en aseguramiento de sistema de salud (3 pacientes). 58.3% de los pacientes recibieron dosis densa de doxorubicina y 68.7% de los pacientes recibieron Docetaxel trisemanal como Taxano de elección. En el brazo de TCbHP 52/58 (89.6%) recibieron 6 ciclos de tratamiento, 2/58 (6.89%) recibieron > 6 ciclos. La razón mas frecuente por la que se suspendió tratamiento fue toxicidad (1 paciente). El 60 y 51.6% de los pacientes en ACTHP y TCbHP fueron llevados a mastectomía. Se realizó cirugía axilar en el 100% de los pacientes operados. Detalles de tratamiento en *Tabla S1*.

Respuesta patológica completa

28/48 (58.3%) de los pacientes operados en el brazo AC-HTP y 35/58 (60.4%) en TCbHP alcanzaron RPC) sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa (OR 1.08 IC 95% 0.49-2.36 p = 0.84). Se presentó mayor respuesta en RE negativos frente a RE positivos en el brazo de AC-THP (62.5 vs 56.6%) y en TCbHP (75 vs 46.5%) *Figura 2A y 2B*.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Figura 2A. RPC para la totalidad de la población

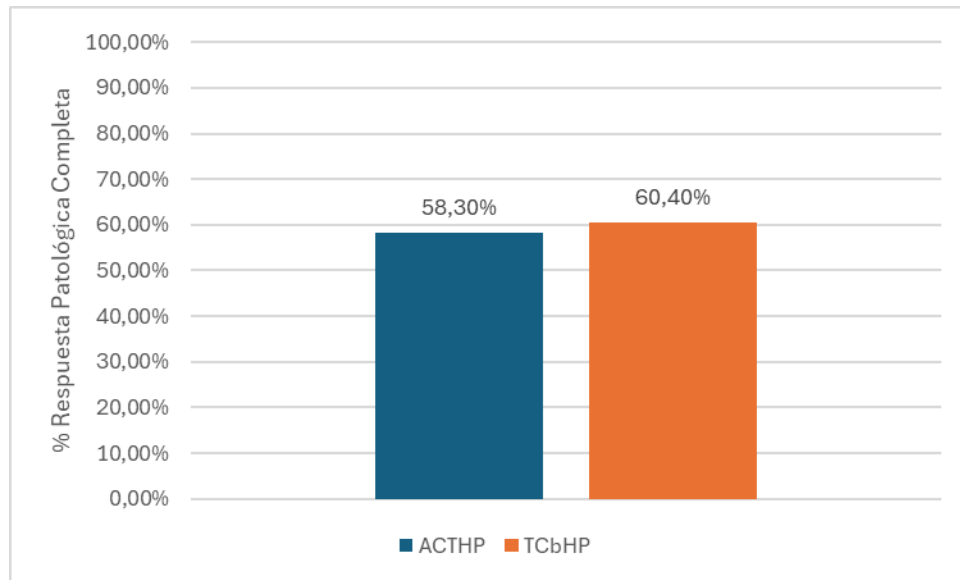
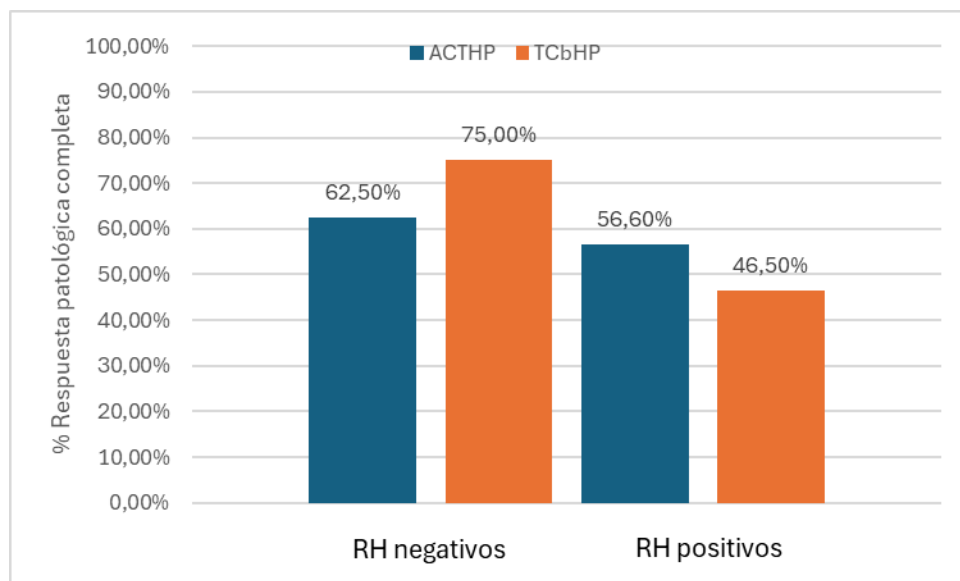


Figura 2B: RPC de acuerdo con Receptores Hormonales



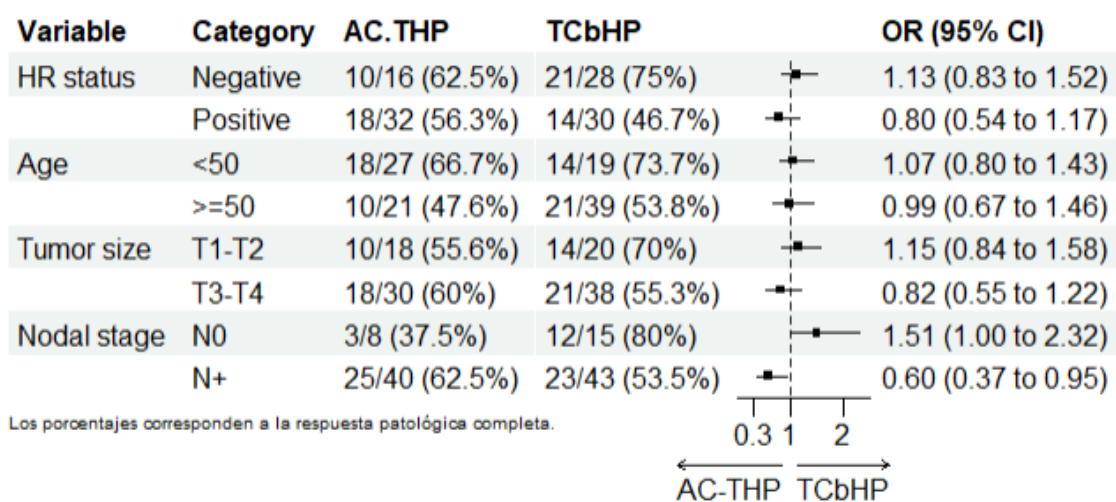
RH: Receptores hormonales

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Al evaluar la RPC por subgrupos de edad, receptores hormonales, tamaño tumoral y estado ganglionar identificamos una tendencia a mayor RPC en los subgrupos T3-T4, N+ y RE hormonales positivos en el brazo de AC-THP, con significancia solo para la población con compromiso ganglionar a favor del brazo de antraciclinas *Figura 3*.

Figura 3. Forest Plot de RPC de acuerdo con subgrupos



HR: Hormonal receptor

Terapia adyuvante

En los 63 pacientes con respuesta patológica completa, 58 (92,0%) pacientes recibieron Trastuzumab monoterapia. 3 (4.7%) pacientes recibieron Trastuzumab Pertuzumab. Uno de estos casos, tenía sospecha inicial de compromiso ganglionar no regional, que luego de descartó, sin embargo, dado la sospecha de extensión inicial se decidió continuar con terapia antiHER2 dual durante adyuvancia. En los otros dos casos, no se indicó en la historia clínica

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

alguna razón particular para continuar con doble terapia antiHER2 en la adyuvancia. 2 (3.1%) pacientes no recibieron ninguna terapia. El primero tuvo pérdida de seguimiento y el segundo paciente presentó metástasis a distancia por lesiones cerebrales metastásicas, con manifestación clínica luego de la cirugía. En los 43 pacientes con enfermedad residual, 36 (83.7%) pacientes recibieron TDM1, 3 (6.9%) pacientes recibieron Trastuzumab en monoterapia, en uno de estos debido a que retomó seguimiento luego de 12 semanas tras la cirugía. En los casos adicionales no se especificó en la historia clínica la causa de selección de Trastuzumab. 2 (4.6%) pacientes recibieron Trastuzumab y Pertuzumab. Los 2 pacientes restantes (4.6%) no recibieron tratamiento adicional porque abandonaron la terapia. (Ver tabla S2). Respecto a la terapia hormonal adyuvante. Entre las 31 pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos operadas, 22 (70.9%) pacientes recibieron tamoxifeno, 4 (12.9%) recibieron tamoxifeno o inhibidor de aromatasas con supresión ovárica, 3 (9.6%) inhibidor de aromatasas. Los 2 pacientes restantes (6.4%) no se les formuló por pérdida de seguimiento. Entre las 31 pacientes postmenopáusicas, 24 pacientes (77,4%) recibieron inhibidor de aromatasas, 2 (6,5%) tamoxifeno, 5 (16.1%) pacientes están recibiendo terapia antiHER2 adyuvante y aún no se le ha formulado la adyuvancia hormonal.

Eventos de seguridad

Durante la neoadyuvancia con AC-THP, 1 (1,9%) paciente presentó descenso de FEVI NYHA III/IV. Luego de 4 ciclos de AC y 1 de Docetaxel ingresó a urgencias en contexto de falla cardíaca descompensada sintomática. Declinación funcional asociada, se definió manejo médico conservador, que culmina en fallecimiento de paciente. Se reportó otro caso (1.9%) de una paciente de 63 años con antecedente de hipertensión arterial, ventriculografía

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

inicial con FEVI 67%, que tras 3 ciclos de AC presentó IAMCEST asociado a trastorno segmentario de contractilidad, se realizó trombólisis, sin embargo, el paciente falleció. Respecto a eventos de descenso asintomáticos de FEVI (Descenso de >10% a valores absolutos FEVI <50%), se presentaron 5 pacientes (9.8%), ningún caso confirmado (con una 2da prueba consecutiva alterada). El tiempo de descenso de FEVI fue entre 0-3 meses. 2 pacientes pudieron reiniciar tratamiento y completar la neoadyuvancia. 1 paciente perdió seguimiento y en el otro se suspendió neoadyuvancia por presentar luego neutropenia febril durante fase de taxanos. Durante la neoadyuvancia con TCbHP, no se presentaron eventos de descenso de FEVI sintomática. 1 (1.6%) paciente presentó Flutter Auricular en el contexto choque hipovolémico postoperatorio. El paciente pudo iniciar su tratamiento adyuvante. Se registraron 2 pacientes con descenso asintomático de FEVI (3.3%), ningún caso fue confirmado con una 2da prueba alterada de forma consecutiva. 1 caso tuvo recuperación tras manejo médico en periodo entre 0-3 meses, pudo reiniciar el tratamiento neoadyuvante y ser llevado a cirugía. El otro caso suspendió tratamiento por asociarse además a neuropatía grado 3 (*Ver tabla 3*).

La neuropatía periférica grado 2 se presentó en 5 pacientes (9.8%) de los pacientes que recibieron AC-THP vs 14 pacientes (23.3%) de los pacientes que recibieron TCbHP. No se presentaron casos de neuropatía grado 3 en esquema de AC-THP, pero si un paciente (1.6%) en el grupo de TCbHP. En este último caso se suspendió el tratamiento teniendo en cuenta que coincidió con descenso asintomático de FEVI (*Tabla 4*). El evento adverso grado 3 más frecuente fue diarrea, 3 pacientes (5.8%) en AC-THP y 2 pacientes (3.3%) en TCbHP. Dentro de los efectos adversos hematológicos, 1 paciente (1.9%) en el brazo de AC-THP presentó

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

neutropenia febril grado 3 y 1 paciente (1.6%) presentó anemia grado 3 en el brazo de TCbHP.

La suspensión del tratamiento durante la neoadyuvancia fue de 5.8 vs 3.3% en AC-THP y TCbHP respectivamente (*Tabla 5*).

Tabla 3. Eventos cardiacos durante la neoadyuvancia

	AC-THP n=51(%)	TCbHP n=60(%)
Pacientes con al menos 1 evento de falla cardiaca NYHA III/IV	1(1.9%)	0(0%)
Descenso FEVI (>10%, <50%)	5(9.8%)	2 (3.3%)
Pacientes con descenso de FEVI confirmado (2 estudios)	0(0.0%)	0 (0.0%)
Arritmia*	0(0.0)	1(1.6%)
IAM	1(1.9%)	0(0.0)

* Flutter Auricular

FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. IAM: Infarto agudo de miocardio.

Tabla 4. Eventos adversos generales durante neoadyuvancia

	AC-THP n=51 (%)		TCbHP n=60(%)	
	Grado 2	Grado 3	Grado 2	Grado 3
Neuropatía periférica	5(9.8)	0(0.0)	14 (23.3)	1(1.6)
Neutropenia	2(3.9)	2(3.9)	1(1.6)	0(0.0)
Neutropenia febril	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Trombocitopenia	0(0.0)	0(0.0)	3(5)	0(0.0)
Anemia	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)	1(1.6)
Diarrea	1(1.9)	3(5.8)	5(8.3)	2(3.3)
Emesis	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Astenia	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	1(1.6)

Tabla 5. Eventos de seguridad durante neoadyuvancia

	AC-THP n=51(%)	TCbHP n=60(%)
Interrupción de tratamiento por toxicidad	3 (5.8)	4(6.6)
Descenso de FEVI asintomática	2	2
Neutropenia G3	1	1
Neutropenia grado 2	0	2
Trombocitopenia grado 2	0	1
Suspensión de tratamiento por toxicidad	3 (5.8)	2(3.3)
Astenia grado 3	1	1
Descenso de FEVI sintomática	1	0
Neutropenia febril	1	0
Neuropatía grado 3, Descenso asintomático FEVI	0	1
Ajuste de dosis	7 (13,6)	11(18,3)

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

13. Discusión

Este estudio observacional retrospectivo analítico demostró que no hubo diferencias en la proporción de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que alcanzaron RPC con quimioterapia neoadyuvante con y sin antraciclinas (AC-THP 58.3% y TCbHP 60.4%, $p=0.84$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el brazo de antraciclinas se obtuvo un RPC similar al total de la población de la cohorte de intervención en el estudio BERENICE (61.4%). Por su parte en el brazo sin antraciclinas, se obtuvo una RPC similar a TRYPHAENA (63.6%) y 7.6% menos que lo alcanzado TRAIN2 (68%), posiblemente atribuido la diferencia en número de ciclos (6 vs 9%) (19). Se encontró mejor respuesta patológica en los pacientes con receptores hormonales negativos, lo cual es acorde a publicaciones previas. Además, para el subgrupo de receptores hormonales positivos, el brazo con antraciclinas alcanzó un RPC similar al estudio BERENICE (56.6 vs 51.6%). Sin embargo, para el grupo de RH negativos, el brazo sin antraciclinas alcanzó una RPC inferior a lo registrado en TRAIN2 (75 vs 84.0%) posiblemente relacionado nuevamente con el número de ciclos (14,17).

No hallamos diferencias estadísticamente significativas para el análisis de subgrupos sin embargo evidenciamos una tendencia a alcanzar mayores RPC con el esquema de antraciclinas en pacientes con tumores T3-T4, N+ y RE positivos, con aparente significancia para el estado ganglionar. Si bien este análisis fue de carácter descriptivo, los subgrupos mencionados han sido reconocidos históricamente como una población de alto riesgo de recurrencia.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

No hay un estudio prospectivo que compare directamente los dos esquemas. Como evidencia previa respecto al análisis de subgrupos, encontramos el estudio BIRCG 006 donde se evaluó EFS en terapia adyuvante usando Trastuzumab con esquemas con y sin antraciclinas. Hubo una mejoría en desenlaces para los tumores >2cm, 4 ganglios o más y RH positivos en el grupo de antraciclinas sin embargo fue considerado no significativo (12). En el estudio TRAIN2 se realizó la estratificación de acuerdo con tamaño tumoral, estado nodal y estatus de RE. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos. A diferencia del ensayo clínico anterior, se registró una tendencia a mayor tasa de RPC con esquemas libres antraciclinas en RE positivos, ganglios positivos y enfermedad nodal positiva (14).

En un estudio de vida real multicéntrico con 370 pacientes en donde se comparó AC-THP (BERENICE) vs TCbHP (Docetaxel trisemanal como TRYPHAENA) neoadyuvante, hicieron un análisis de subgrupos registrando resultados similares al TRAIN2. Contrario a lo esperado por los investigadores, encontraron una tendencia a mejores resultados con esquemas libres de antraciclinas en población T3-T4, mayores de 50 años y compromiso ganglionar positivo, logrando suficiencia estadística solo para la enfermedad ganglionar positiva. Los números fueron similares para la población con RE positivos para ambos brazos (26).

La discusión respecto a este tema ha sido central en los últimos consensos. En la edición 17 de St Gallen (2021), dejaron la alternativa de esquemas con antraciclinas y sin antraciclinas como regímenes preferidos. El 85% de los panelistas consideraron que las antraciclinas no eran necesarias para enfermedades estadios II y nódulos negativos siempre y cuando

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

recibieran terapia anither2 con taxanos. Pero no hubo un consenso real para enfermedad con nódulos positivos, donde el 54% de los panelistas votaron que las antraciclinas deberían ser parte del estándar de manejo junto a los taxanos y bloqueo antiHER2 (29).

En esa misma línea, la sociedad alemana de oncología publicó un consenso en 2022 para acordar una posición frente a lo propuesto en la edición de St Gallen mencionada. Estaban de acuerdo en omitir las antraciclinas para los pacientes N0 en caso de que se les administrara un esquema basado en Docetaxel, Carboplatino y Trastuzumab. Sin embargo, algunos expertos prefieren una terapia con antraciclinas en caso de afectación de ganglios linfáticos (31).

Al revisar los últimos consensos, en la 14va edición de Brest-Gynecological and Immunology International Cancer Conference (BGICC) publicado en 2024, el 69% del panel prefirió el uso combinado Docetaxel, carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab por 6 ciclos sobre los regímenes que contienen antraciclinas. Como es de esperarse, en el caso de comorbilidades cardiacas, el 90% del panel prefirió la combinación de Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab como el régimen preferido (32). Esto último está alineado a nuestra guía institucional (17).

En la 19va edición de St Gallen Consensus Conference del año 2025, para los casos de cáncer de mama HER 2 positivo estadio II o III, TCbHP fue elegido régimen preferido en el 74% y 54% de la audiencia respectivamente. El resto de los panelistas optó por el régimen basado en antraciclinas. En el caso de cáncer de mama inflamatorio RH negativos y HER2 positivo,

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

el 60.3% de los miembros del panel eligió TCbHP mientras que el resto añadiría antraciclinas (30).

Como era de esperarse hubo más eventos de toxicidad cardiaca en el grupo de AC-THP. En el brazo de antraciclinas, la tasa de falla cardiaca clase III/IV fue similar a lo presentado en el estudio BERENICE. (1.9 y 1.5% respectivamente). Sin embargo, es importante destacar que se presentaron 2 fallecimientos en el curso del tratamiento con doxorubicina. Uno de estos precedidos por un IAMCEST, lo cual sugiere que además del tratamiento, el evento cardiaco pudo estar favorecido por factores de riesgo cardiovascular del paciente. Por su parte los eventos de descenso asintomático de FEVI fueron levemente superiores a lo registrado en el mismo estudio pivotal (9.8 vs 6.5%). Aunque, la mayoría de estos eventos se identificaron por ventriculografía, en ninguno de estos casos hubo una segunda prueba consecutiva alterada. Lo cual también ocurrió en el ensayo clínico en mención (0,0 vs 1% casos confirmados) (17). Esto posiblemente plantea la necesidad de mejorar la disponibilidad y oportunidad de estudios cardíacos en nuestra institución.

Respecto a los eventos de neuropatía grado ≥ 2 , se registraron menos eventos en el brazo sin antraciclinas respecto a lo registrado en el estudio TRAIN2 (24,9 vs 31%), hallazgo esperado por la diferencia en el número de ciclos (6 vs 9). Si bien en TRYPHAENA se usaron 6 ciclos, se usó Docetaxel en la totalidad de los pacientes y no se registró la prevalencia de neuropatía grado ≥ 2 (14,19).

Como limitantes del presente estudio, es importante resaltar que es un estudio retrospectivo, de una sola institución. Además, los resultados evaluados hasta al momento son acerca de la

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

respuesta patológica completa, aún se necesita un periodo de seguimiento más largo para evaluar supervivencia libre de evento a 3 años.

Las estrategias futuras van encaminadas a terapias de desescalamiento. Recientemente se publicaron los resultados del estudio fase 3 neoCARHP en el cual se demostró la no inferioridad respecto a tasas de RPC de esquema THP 6 ciclos (Sin carboplatino) vs TCbHP 6 ciclos. Sin embargo, esto parece aplicar solo para los pacientes estadios II. Aún es importante esperar la SLE (33). Otro estudio relevante corresponde al EA1181. El objetivo primario es determinar si la supervivencia libre de recaída a 3 años tras RPC luego de THP (Paclitaxel, Trastuzumab y Pertuzumab) es equivalente a la supervivencia luego de esquemas multiagentes convencionales. Recientemente se publicaron datos respecto a desenlaces secundarios, referentes a RPC. Tras recibir 4 ciclos de THP, la RPC en RH negativos de 63.7% mientras que en RE positivos fue de 32.4%. Con esta información no parecer ser claro aún si los 4 ciclos serían suficientes para todos los pacientes estadio II (incluyendo los RH positivos) (34).

14. Conclusiones

A pesar de usar menos ciclos que los administrados en el estudio TRAIN-2, este estudio observacional retrospectivo analítico encontró tasas de RPC similares entre el esquema neoadyuvante con y sin antraciclinas. Si bien reconocemos la equivalencia de efectividad de tratamiento para la totalidad de la población HER2 estadio II y III, quizás aun es pertinente discutir el riesgo beneficio de usar esquema con antraciclinas en pacientes con RH+, T3-4 y N+ además de las consideraciones habituales de los antecedentes de factores de riesgo

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

cardiovascular. De igual forma sería relevante evaluar la administración de 9 ciclos de TRAIN-2, si al momento del 6to ciclo no hay toxicidad limitante. Dado que parece que este factor puede explicar la menor RPC que encontramos en nuestro estudio vs el protocolo usado en ese ensayo clínico.

Los eventos de toxicidad cardiaca durante la neoadyuvancia con antraciclinas fueron los esperados basado en los registros históricos. Desde el punto de vista institucional, plantea la necesidad de mejorar la oportunidad de ecocardiogramas como pruebas cardiacas confirmatorias. El esquema libre de antraciclinas presentó menos tasa de neuropatía grado ≥ 2 , atribuido al menor número de ciclos, causando la suspensión del tratamiento solo en 1 paciente, lo cual refleja una tolerancia aceptable, incluso en población de mayor edad, respecto a la manejada en el estudio pivotal.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

15. Referencias

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May;74(3):229–63.
2. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2022. Bogotá, D. C. 2023; Available from: www.cancer.gov.co
3. Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, Orozco-Ospino M, Mendoza-Diaz 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 Dec 1;24(12):e1360–70.
4. Esteva FJ, Katz E. Tailoring Neoadjuvant Therapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Early Breast Cancer: Recent Advances and Strategies. *JCO Oncol Pract.* 2024 Mar 12;
5. Breast Cancer Trialists E, Group C. Articles Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet [Internet].* 2012;379:432–44. Available from: www.thelancet.com
6. Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: Current status and future perspectives. Vol. 9, *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2012. p. 16–32.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

7. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up 5 behalf of the ESMO Guidelines Committee. 2024;46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
8. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Nov 1;30(31):3792–9.
9. Advani PP, Ballman K V., Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Feb 20;34(6):581–7.
10. Tallman MS, Gray R, Bennett JM, Variakojis D, Robert N, Wood WC, et al. Leukemogenic Potential of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: The Eastern Cooperative Oncology Group Experience. 1995.
11. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. Vol. 14, n engl j med. 2011.
12. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ. Ten-year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

trastuzumab in HER2-positive early breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium [Internet]. 2015 Dec 11 [cited 2024 Jul 21];Abstract S5-04. Available from: <https://ascopost.com/issues/march-10-2016/final-analysis-of-bcirg-006-supports-use-of-nonanthracycline-containing-regimen-in-treatment-of-women-with-early-breast-cancer/>

13. Hurvitz SA, McAndrew NP, Bardia A, Press MF, Pegram M, Crown JP, et al. A careful reassessment of anthracycline use in curable breast cancer. Vol. 7, npj Breast Cancer. Nature Research; 2021.

14. 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 1;19(12):1630–40.

15. Quintero Ortiz MA, Ballén DF, Briceño Morales X, Bruges Maya R, Contreras Mejía F, Sánchez Castillo JO, et al. 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. Revista Colombiana de Cancerología. 2023 Feb 1;27(Supl. 1):16–25.

16. Rashmi Kumar N, Schonfeld R, Gradishar WJ, Lurie RH, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines Version 4.2024 Breast Cancer [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nccn.org/>

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

17. 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. *Annals of Oncology*. 2018 Mar 1;29(3):646–53.

18. Reina Sofi H, Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, 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. *Articles Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13:25–32. Available from: www.thelancet.com/oncology

19. 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). *Annals of Oncology*. 2013 Sep;24(9):2278–84.

20. 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 early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018 Jan 1;89:27–35.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

21. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval Guidance for Industry [Internet]. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugsand/or>
22. Dang C, Ewer MS, Delaloge S, Ferrero JM, Colomer R, de la Cruz-Merino L, et al. BERENICE Final Analysis: Cardiac Safety Study of Neoadjuvant Pertuzumab, Trastuzumab, and Chemotherapy Followed by Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in HER2-Positive Early Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 1;14(11).
23. 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 Jul 1;7(7):978–84.
24. Villacampa G, Matikas A, Oliveira M, Prat A, Pascual T, Papakonstantinou A. Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2023 Sep 1;190.
25. Cuello J, Fidalgo A, Lopez L, Llinas N. Quimioterapia neoadyuvante libre de antraciclinas en cáncer de mama Her2 positivo : estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad cardiovascular por puntajes de propensión. *RevColHematolOncol*. 2023;9.

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

26. de Pinho IS, Luz P, Alves L, Lopes-Brás R, Patel V, Esperança-Martins M, et al. Anthracyclines versus No Anthracyclines in the Neoadjuvant Strategy for HER2+ Breast Cancer: Real-World Evidence. *Clin Drug Investig.* 2023 Sep 1;

27. Lu H, Yan H, Liao S, Deng J, Zhang J, Yao F, et al. Efficacy, cardiotoxicity and factors affecting pathologic complete response of neoadjuvant chemotherapy with anthracycline-containing versus anthracycline-free regimens plus dual HER2 blockade for HER2-positive early-stage breast cancer: a retrospective study. *Transl Cancer Res.* 2023;12(6):1490–502.

28. 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

29. Reinert, T., de Souza, A. B. A., Sartori, G. P., Obst, F. M., & Barrios, C. H. (2021). Highlights of the 17th St Gallen International Breast Cancer Conference 2021: customising local and systemic therapies. *Ecancermedicalsecience*, 15, 1236. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1236>

30. Ditsch N, Gnant M, Thomssen C, Harbeck N; St. Gallen/Vienna 2025 Summary of Key Messages on Therapy in Early Breast Cancer from the 2025 St. Gallen International Breast Cancer Conference. *Breast Care* 2025; <https://doi.org/10.1159/000546080>

31. Kolberg-Liedtke C, Lüftner D, Brucker SY, Budach W, Denkert C, Fasching PA, et al. Practice-Changing Perspectives regarding Systemic Therapy in Early Breast Cancer: Opinions of German Experts regarding the 17th St. Gallen International Consensus Conference. In: *Breast Care*. S. Karger AG; 2022. p. 336–45

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

32 Elghazaly H, Azim HA, Rugo HS, Cameron D, Swain SM, Curigliano G, et al. Tailoring neoadjuvant systemic therapy in breast cancer: “The advent of a personalized approach”—The Breast-Gynecological and Immuno-Oncology International Cancer Conference (BGICC) consensus and recommendations. *Cancer*. 2024 Oct 1;130(19):3251–71.

33. Gao HF, Li W, Wu Z, Dong J, Cao Y, Zhao Y, et al. De-escalated neoadjuvant taxane plus trastuzumab and pertuzumab with or without carboplatin in HER2-positive early breast cancer (neoCARHP): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. 2025.

34. Nadine M. Tung et al. Predicting pathologic complete response (pCR) from clinicopathologic variables and HER2DX genomic test in stage II/III HER2+ breast cancer treated with taxane, trastuzumab, and pertuzumab (THP): Secondary results from the EA1181/CompassHER2 pCR trial.. *JCO* 43, 501-501(2025).DOI:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.501

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

16. Material Suplementario

Tabla S1 Detalles de tratamiento neoadyuvante

	ACTH n=48 (%)	TCbHP n=58(%)
Pacientes que recibieron ciclos planeados*	42 (87.5%)	52 (89.6)*
Tiempo de neoadyuvancia (meses)	5.4 (4.0-7.6)	4.5 (3,29-9,32)
Administración de doxorrubicina		
Dosis densa	28 (58.3)	NA
Dosis convencional	20 (41.6)	NA
Taxano de elección		
Paclitaxel semanal	15 (31.2)	58 (100)
Docetaxel trisemanal	33 (68.7)	0 (0.0)
Uso de (G-CSF)		
Uso de (G-CSF)	48 (100)	41(70.6)
Suspensión de neoadyuvancia		
Suspensión de neoadyuvancia	6 (12.5)	1(1.72)
Problemas administrativos	3(6.25)	NA
Toxicidad	2(4.16)	1(100)
Progresión	1(2.0)	NA
Tipo de cirugía		
Mastectomía	31 (60.7)	31 (51.6)
Cirugía conservadora	17 (33.3)	27 (45.0)
No operado	3(5.8)	2(3.3)

* 2 pacientes recibieron 7 ciclos. 2 pacientes recibieron 9 ciclos

(G-CSF) Granulocyte colony-stimulating factor

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alfredo Acevedo, Andrea Zuluaga-Liberato, Sandra E. Diaz-Casas

Tabla S2. Adyuvancia AntiHER2 de acuerdo con respuesta patológica

Tipo de respuesta	AC-THP n(%)	TCbHP n(%)	Total	
pCR				
Ninguna	1(3.5)	1 (2.8)	2 (3.1)	
Trastuzumab	26 (92.8)	32 (91.4)	58 (92.0)	
HP*	1(3.5)	2 (5.7)	3 (4.7)	
Total		28	35	63
RCB I-III				
TDM-1	15 (75.0)	21 (91.3)	36 (83.7)	
HP*	2 (10.0)	1(4.3)	3 (6.9)	
Trastuzumab	2(10.0)	0(0.0)	2 (4.6)	
Ninguna	1(5)	1(4.3)	2 (4.6)	
Total		20	23	43
*HP = Trastuzumab y Pertuzumab				