

Evaluación del trastuzumab subcutáneo adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER-2 positivo

Assessment of adjuvant subcutaneous trastuzumab in HER2-positive early breast cancer patients

Iván Ramón Concepción¹ <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Jorge Luis Soriano García^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Randy Solórzano González¹ <https://orcid.org/0000-0001-8252-0592>

Noyde Batista Albuerne¹ <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

Mayte Lima Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Dayanis Duvergel Calderín¹ <http://orcid.org/0000-0003-4452-5493>

Jorge Lázaro Loys Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-2538-4584>

Concepción del Castillo Carrillo¹ <https://orcid.org/0000-0002-9084-8712>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: soriano670309@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El uso de formulación subcutánea de trastuzumab permite agilizar los procesos en la práctica clínica en el escenario adyuvante, sin que afecte la eficacia y seguridad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad de trastuzumab subcutáneo en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en adyuvancia.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y longitudinal que incluyó a 132 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en tratamiento adyuvante con trastuzumab subcutáneo más quimioterapia, en el servicio de Oncología Clínica del Hospital

Hermanos Ameijeiras, desde el año 2015 al 2018. Se evaluó supervivencia global y libre de enfermedad por método Kaplan-Meier y la comparación de las curvas se realizó por prueba de Log-Rank y Breslow. Se identificaron las toxicidades durante el tratamiento.

Resultados: Predominó en pacientes mayores de 50 años, tumores T2, enfermedad no luminal y uso secuencial de antraciclinas y taxanos. Las enfermedades cardiovasculares, estado ganglionar positivo y etapa clínica IIIB y IIIC se asociaron a una menor supervivencia global ($p < 0,05$). Se administró trastuzumab neoadyuvante en 25 pacientes y aquellos que alcanzaron respuesta patológica completa tuvieron supervivencia global a tres años de 100 %. La mayoría de las toxicidades relacionadas con la administración de trastuzumab fueron ligeras a moderadas. La cardiotoxicidad fue poco frecuente.

Conclusiones: El tratamiento adyuvante con trastuzumab subcutáneo más quimioterapia obtuvo tasas óptimas de supervivencia y perfil de seguridad aceptable en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivas.

Palabras clave: cáncer de mama temprano; HER2 positivo; tratamiento adyuvante; trastuzumab subcutáneo.

ABSTRACT

Introduction: The use of subcutaneous formulation of trastuzumab, allows to streamline the processes in clinical practice in the adjuvant setting, without affecting the efficacy and safety in patients with HER2 positive breast cancer.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in the adjuvant setting.

Methods: An observational, retrospective, descriptive, longitudinal study was carried out that included 132 patients with HER2 positive breast cancer in adjuvant treatment with subcutaneous trastuzumab plus chemotherapy, in the Clinical Oncology service of the “Hermanos Ameijeiras” Hospital, from 2015 to 2018. Overall and disease-free survival using the Kaplan-Meier method, and the curves were compared using the Log-Rank and Breslow tests. Toxicities during treatment were identified.

Results: Patients older than 50 years, T2 tumors, non-luminal disease, and sequential use of anthracyclines and taxanes predominated. Cardiovascular diseases, positive lymph node

status, and clinical stage IIIb and IIIc were associated with lower overall survival ($p < 0.05$). Neoadjuvant trastuzumab was administered to 25 patients and those who achieved complete pathological response had a three-year overall survival of 100%. Most toxicities related to trastuzumab administration were mild to moderate. Cardiotoxicity was rare.

Conclusions: Adjuvant treatment with subcutaneous trastuzumab plus chemotherapy obtains optimal survival rates and an acceptable safety profile in patients with HER2-positive early breast cancer.

Keywords: early breast cancer; HER2 positive; adjuvant treatment; subcutaneous trastuzumab.

Recibido: 21/02/2022

Aceptado: 05/08/2022

Introducción

El cáncer de mama fue la primera causa en incidencia y la cuarta en mortalidad a nivel mundial en el año 2020.⁽¹⁾ En Cuba ocupó el cuarto lugar entre los tumores de forma global y el segundo para la mujer, en incidencia y mortalidad.⁽²⁾ El estado de los receptores hormonales, la sobreexpresión de HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* por sus siglas en inglés) y el valor de Ki-67, se asocian al estadio de la enfermedad, intervalo libre de enfermedad (ILE) y supervivencia (SV).⁽³⁾

La incidencia de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo varía entre un 15-25 % y se asocia a un mal pronóstico y con tumores de alto grado que tienen un patrón de diseminación más agresivo, que se refleja en un número mayor de metástasis en el sistema nervioso central (SNC), poca respuesta a la quimioterapia (QT), ILE más reducido y menor SV.^(4,5)

La actividad antitumoral del trastuzumab, dada por la unión al subdominio IV del segmento extracelular del HER2 produce: bloqueo de la transducción de señales, aceleración de la internalización y degradación del receptor, citotoxicidad mediada por linfocitos T naturales asesinos e inhibición de la angiogénesis.⁽⁶⁾

El tratamiento adyuvante con trastuzumab reduce el riesgo de recaída, aumenta el ILE y la SV. En el ensayo clínico (EC) HERA, la disminución de recaídas en la enfermedad localizada y localmente avanzada por un año de tratamiento adyuvante son significativas.⁽⁷⁾ Estas se reafirmaron con los resultados de diferentes EC decisivos: NSABP B-31, NCCTG N9831 y BCIRG006.^(8,9)

La continuación del tratamiento adyuvante por un año supone una carga considerable, tanto para la organización sanitaria como para el propio paciente. Los resultados del EC HannaH en adyuvancia para el cáncer de mama HER2 positivo en etapas tempranas condujo al autorizó de una formulación subcutánea (SC) de trastuzumab y sustentan la no inferioridad tanto en la farmacocinética, la eficacia, así como en perfil de seguridad de la vía SC en comparación a la intravenosa (IV) del trastuzumab.^(10,11,12)

En la Unidad Funcional de tumores de mama del Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA), en los últimos años aumentó el diagnóstico y remisión de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, lo cual adiciona una carga importante sobre la práctica clínica. El trastuzumab SC brindó una metodología de administración factible, con un óptimo perfil de seguridad, sin afectar la eficacia. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la efectividad y seguridad del uso de trastuzumab por vía SC, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivas en etapas tempranas en regímenes adyuvantes.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo de pacientes con cáncer de mama HER2+, en etapas tempranas, que recibieron trastuzumab adyuvante SC más QT, en el servicio de Oncología Clínica del HHA, desde enero de 2015 hasta junio de 2018.

El universo comprendió a 143 pacientes. Se excluyeron 11 (7,6 %) con resultados de inmunohistoquímica incompleta y/o datos de historia clínica insuficientes. La muestra del estudio la constituyó 132 pacientes.

En todos los ciclos se administró trastuzumab 600 mg dosis fija, por vía SC cada tres semanas, hasta completar 18 ciclos.

El esquema de administración de QT se seleccionó por el médico acorde a las guías actualizadas hasta el momento y las remisiones realizadas por otros centros.⁽¹³⁾ El trastuzumab siempre se administró secuencial a los esquemas con antraciclinas, y concurrente o no, con taxanos (de acuerdo al esquema). Se recogieron los datos acerca de todas las modalidades terapéuticas en la adyuvancia.

El especialista monitoreó la toxicidad cardiovascular antes, durante y después del tratamiento anti- HER2. El monitoreo se realizó mediante electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma cada tres meses hasta los dieciocho y luego, cada seis meses hasta los cinco años después de la última dosis de trastuzumab, en que se realiza anualmente, como parte del seguimiento estandarizado de la paciente con cáncer de mama.

Técnicas y procedimientos

Se recogió la información a partir de la revisión de las historias clínicas y de planillas de tratamientos realizados en el sistema ambulatorio del hospital de día, archivadas en el Servicio de Oncología Clínica del HHA, de las historias clínicas de ingresos y del sistema de información hospitalaria “Galen Clínicas”.

Se consideraron como variables de salida primarias, SV global y SLE. Se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- Paciente: edad: < 50 años y ≥ 50 años; color de la piel: blanca y no blanca; antecedentes patológicos personales del paciente: sí o no; etapa clínica: se registró en base a la clasificación TNM, para el cáncer de mama localizado y localmente avanzado (pT1-3N0-1M0)- IA, IIA, IIB, y IIIA.⁽¹⁴⁾
- Tumor: tipo histológico, según la clasificación de la Organización Mundial de la salud (OMS): ductal infiltrante y no ductal infiltrante; tamaño tumoral: hasta 2 cm y mayor de 2 cm; grado histológico: I, II, y III; permeación vascular: presente (Sí) o ausente (No); estado ganglionar: positivo o negativo; receptores de estrógenos: positivos o negativos; subtipos intrínsecos de cáncer de mama: acorde al Consenso de St. Gallen- Luminal B/HER2+ o No luminal/ HER2+.

- Tratamientos: cirugía: conservadora, y no conservadora; radioterapia adyuvante: sí y no; esquemas de QT: solo antraciclinas, antraciclinas más taxanos, solo taxanos, y otros esquemas; hormonoterapia: sí y no; efectos adversos (EA) según criterios CTC-NCI (por sus siglas en inglés) por grados: I, II, III, o IV.⁽¹⁵⁾

Se confeccionó una base de datos en formato Excel y se exportó al sistema SPSS versión 20.0. Para las variables cualitativas se utilizó medidas de resúmenes (porcentajes, cifras absolutas) y para las variables cuantitativas, la media, desviación estándar, mediana, rango y valores mínimos y máximos.

Las funciones de SV se estimaron por el método de Kaplan Meier y se contrastaron con el test de Log-rank. Cuando se cruzaron las curvas de SV, se utilizó la prueba de Breslow. Se empleó un nivel de significación $\alpha = 0,05$ en todas las pruebas de hipótesis. En todos los casos se clasificaron los EA identificados durante el tratamiento adyuvante, acorde a la escala CTCAE-NCI, versión 5.0.⁽¹⁵⁾

Se aplicó la prueba no paramétrica de Friedman para detectar diferencias significativas entre los valores de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en el tiempo.

Aspectos éticos

Contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigaciones del HHA.

La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos estipulados para la investigación médica con sujetos humanos. Dado el carácter retrospectivo y observacional sin intervención terapéutica experimental, no se requirió la obtención del consentimiento informado específico para la investigación.

Resultados

Se observa en la fig. 1A que la tasa de SV global a 3 y 5 años fue 95,7 % (IC95 % - 93,8; 97,6) y 84,7 % (IC95 % - 79,8; 89,6), mientras que la SLE a 3 y 5 años fue 91,3 % (IC98 % - 88,6; 94,0) y 87,7 % (IC95 % - 84,1; 90,7) (fig. 1B).

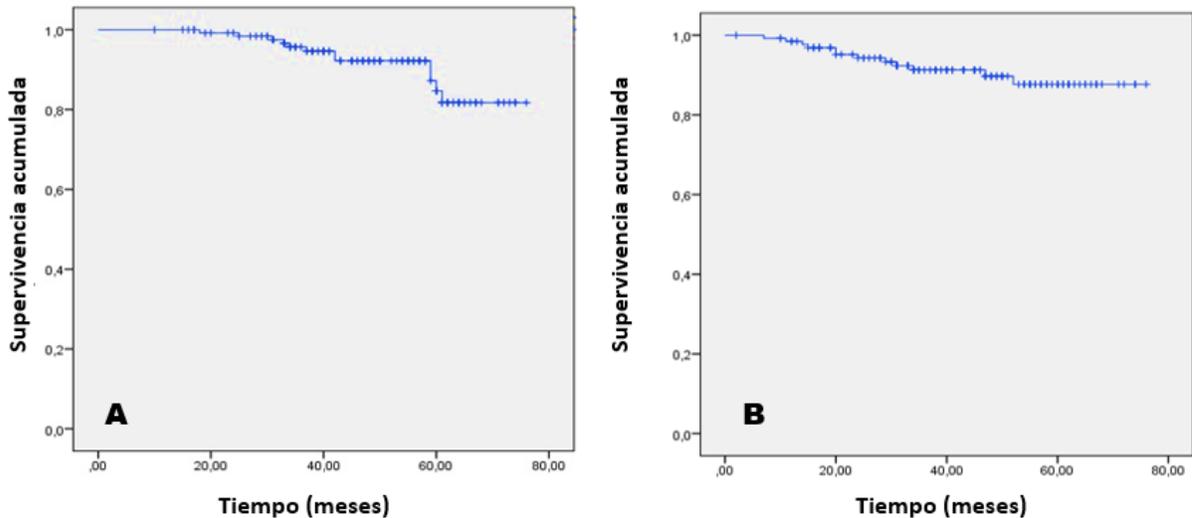


Fig. 1 - Supervivencia de la serie. A. Supervivencia global; B. Supervivencia libre de enfermedad.

En la muestra (n=132) existió un predominio del grupo mayor de 50 años de edad, en sobrepeso y clasificadas como ECOG 0 (dato no mostrado). Se registraron enfermedades cardiovasculares en el 48,5 % de las pacientes, en la que la hipertensión arterial constituyó la enfermedad más frecuente. Esta variable se asoció significativamente con una menor SV global ($p = 0,042$) (tabla 1).

Tabla 1 - Supervivencia global y libre de enfermedad según las características clínicas

Características		No.	(%)	SG 3 años (IC 95%)	<i>p</i>	SLE 3 años (IC 95%)	<i>p</i>
Edad	> 50 años	102	77,3	96,6 (94,7; 98,5)	0,081	82,4 (75,2; 89,6)	0,078
	≤ 50 años	30	22,7	94,4 (87,2; 97,6)		94,0 (91,4; 96,6)	
Índice de masa corporal	Bajo peso	5	3,80	100 (-; -)	0,354	100 (-; -)	0,306
	Normopeso	30	22,7	92,2 (86,9; 97,5)		81,5 (74,0; 89,0)	

	Sobrepeso	50	37,9	97,6 (95,2; 100)		92,7 (88,6; 96,8)	
	Obesidad	47	35,6	95,3 (92,0; 98,6)		94,9 (91,4; 98,4)	
Enfermedades no cardiovasculares	Sí	79	59,8	95,4 (93,2; 99,9)	0,150	89,7 (94,5; 92,7)	0,093
	No	53	40,2	96,4 (92,9; 100)		95,9 (92,7; 98,9)	
Enfermedades cardiovasculares	Sí	64	48,5	93,5 (89,8; 96,4)	0,042	93,1 (89,1; 97,3)	0,307
	No	68	51,5	98,4 (96,8; 100)		95,1 (91,7; 98,9)	

p: log-rank; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Predominó las pacientes con tipo histológico ductal infiltrante, grado III de diferenciación, permeación vascular y linfática, HER2 positivo no luminal, T2, ganglios positivos, y estadio clínico IIA y IIIA. La etapa clínica IA y el estado ganglionar negativo estuvieron asociados significativamente con una mayor SV global y SLE en comparación con la etapa IIIB-IIIC y N3 ($p < 0,005$) (tabla 2).

Tabla 2 - Supervivencia global y libre de enfermedad según características histopatológicas

Características		No.	(%)	SG 3 años (IC 95%)	<i>p</i>	SLE 3 años (IC 95%)	<i>p</i>
Tipo histológico	Carcinoma ductal infiltrante	125	94,7	96,4 (94,6; 98,2)	0,190	91,7 (89; 94,4)	0,123
	Carcinoma no ductal infiltrante	7	5,3	85,7 (72,5; 98,9)		85,7 (72,5; 98,9)	
Grado histológico	Grado II	62	47,0	95,8 (92,9; 98,7)	0,690	89,0 (84,3; 93,7)	0,615
	Grado III	70	53,0	95,1 (92,3; 97,9)		91,7 (88,1; 95,3)	
Permeación vascular y linfática	Positiva	111	84,1	94,9 (92,7; 97,1)	0,746	90,6 (87,6; 93,6)	0,826
	Negativa	21	15,9	100 (-; -)		100 (-; -)	
Subtipo intrínseco	HER2+	75	56,8	94,0		91,0	

				(91,1; 96,9)	0,959	(87,5; 94,5)	0,826
	HER2+ luminal	57	43,2	97,9 (95,8; 100)		91,8 (87,8; 95,8)	
Estadio tumoral	T1	38	28,8	97,3 (94,6; 100)	0,329	91,4 (86,7; 96,1)	0,373
	T2	67	50,8	90,6 (86,5; 94,7)		93,2 (89,9; 96,5)	
	T3	15	11,4	90,9 (82,2; 99,6)		84,6 (74,6; 94,6)	
	T4	12	9,0	87,5 (75,8; 99,2)		85,7 (72,5; 98,9)	
Estadio ganglionar	N0	51	38,6	100 (-; -)	<0,005	100 (-; -)	<0,005
	N1	36	27,3	93,1 (88,4; 97,8)		89,5 (83,6; 95,3)	
	N2	25	18,9	95,2 (90,6; 99,8)		89,5 (82,4; 96,6)	
	N3	20	15,2	90 (75,5; 92,5)		72,9 (62,5; 83,3)	
Estadio de la enfermedad	IA	22	16,7	100 (-; -)	0,001	100 (-; -)	<0,005
	IIA	32	24,2	90,9 (82,2; 99,6)		96,4 (92,9; 99,9)	
	IIIB	21	15,9	93,3 (86,9; 99,7)		93,3 (86,9; 99,7)	
	IIIA	28	21,2	95,8 (91,7; 99,9)		90,8 (84,6; 97,0)	
	IIIB	9	6,8	80,0 (62,1; 97,9)		75,0 (53,3; 96,7)	
	IIIC	20	15,2	84,0 (75,5; 95,5)		72,9 (62,5; 83,3)	

p: log-rank; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

El tratamiento neoadyuvante se aplicó a 25 pacientes. De estos 12 (48 %) obtuvo respuesta completa patológica (RCp). Este subgrupo de pacientes alcanzó una tasa de SV global y SLE

a tres años de 100 %, que es significativa en comparación con aquellas pacientes que solo obtuvieron una respuesta patológica parcial quienes alcanzaron una SV global y SLE de 90,0 % ($p=0,019$) y 64,0% ($p=0,031$), respectivamente (tabla 3).

Tabla 3 - Supervivencia global y libre de enfermedad según modalidad terapéutica

Características		SG 3 años (IC 95%)	<i>p</i>	SLE 3 años (IC 95%)	<i>p</i>
Tratamiento neoadyuvante (n=25)	Repuesta patológica completa	100,0 (-; -)	0,019	100,0 (-; -)	0,031
	Repuesta patológica parcial	90,0 (80,5; 99,5)		64,0 (46,5; 81,5)	
Tipo de cirugía	Radical (n=81)	93,1 (90,1; 96,1)	0,117	88,1 (84,1; 92,1)	0,091
	Conservadora (n=51)	100,0 (-; -)		96,0 (93,2; 98,8)	
Tipo de quimioterapia adyuvante (n=107)	Doxorrubicina + taxanos (n=97)	95,5 (93,3; 97,7)	0,537	92,1 (89,2; 95,0)	0,602
	Taxanos en monoterapia (n=6)	100,0 (-; -)		100,0 (-; -)	
	Doxorrubicina + ciclofosfamida (n=4)	100,0 (-; -)		100,0 (-; -)	
Hormonoterapia adyuvante (n=64)	Tamoxifeno (n=31)	100,0 (-; -)	0,619	82,1 (72,6; 91,6)	0,550
	Letrozol (n=27)	96,0 (92,1; 99,9)		95,8 (93,9; 99,5)	
	Tamoxifeno + goserelina (n=3)	100,0 (-)		86,2 (78,8; 93,6)	
	Letrozol + goserelina (n=3)	100,0 (-; -)		100,0 (-; -)	
Radioterapia adyuvante	Sí (n=80)	95,7 (93,3; 98,1)	0,111	90,0 (86,1; 93,9)	0,093
	No (n=52)	95,6 (92,5; 98,7)		88,5 (94,6; 92,4)	

p: log-rank; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

El 20,5 % (n=27) presentaron algún episodio de recaída y la tasa de SV global de pacientes a los tres años con recaída fue de 81,5 % (IC95 % - 74,0; 89,0) frente a 100 % de las que no recayeron (n=105). La tabla 4 muestra que el sistema nervioso central fue el sitio principal de recurrencia en poco más de la cuarta parte de las pacientes y los sitios de peor pronóstico de SV global fueron: ganglionar e hígado, con tasas de SV global a tres años cada uno de 50 %.

Tabla 4 - Supervivencia global según patrón de recaída

Características		No.	(%)	SG 3 años (IC 95 %)
Sitios de recaída	Hueso	4	14,8	100 (-; -)
	Sistema nervioso central	7	25,9	85,7 (72,5; 98,9)
	Pulmón	4	14,8	75,0 (53,3; 96,7)
	Ganglionar	2	7,4	50,0 (14,6; 85,4)
	Hígado	4	14,8	50,0 (25,0; 75,0)
	Mama contralateral	2	7,4	100 (-; -)
	Local	4	14,8	100 (-; -)

p: log-rank; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global

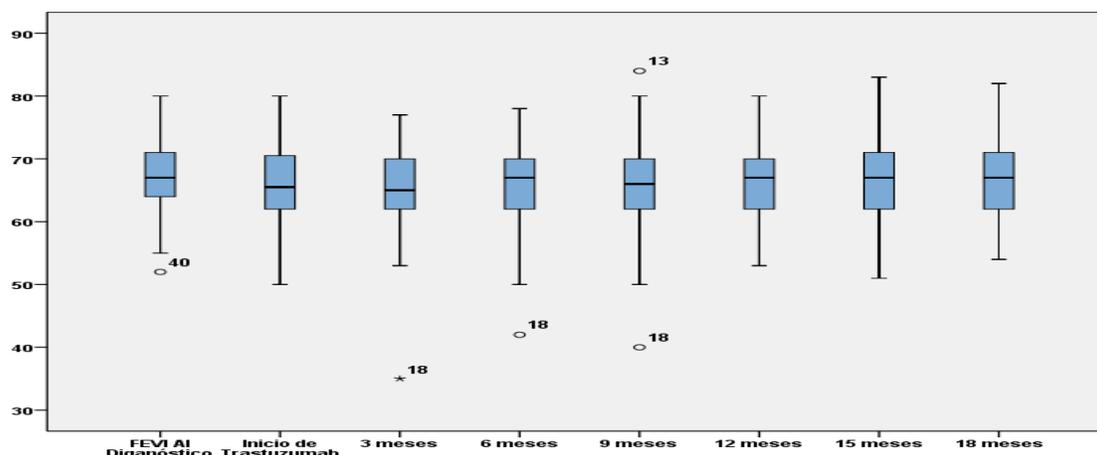
Se identificó EA en 35 pacientes (26,5 %), la mayoría de ligeros a moderados, y en el 68,5 % de estos, se identificaron toxicidades no cardiovasculares, en la que la mayor incidencia de reacciones estuvo relacionada con la administración de trastuzumab. Fueron reportados de cardiotoxicidad 11 eventos (31,4 %) y un caso de miocardiopatía grado II (2,8 %). La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) evidenció 10 casos (28,5 %). (tabla 5)

Tabla 5 - Caracterización de la toxicidad según grado de intensidad (n=35)

Toxicidades (n=35)		Grado I		Grado II		Grado III-IV		Total	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
No cardiovascular	local	9	25,7	-	-	-	-	24	68,5
	Rash	6	17,1	-	-	-	-		
	Febrícula	2	5,7	-	-	-	-		
	Cefalea	7	20	-	-	-	-		
Cardiovascular	Miocardiopatía	-	-	1	2,8	-	-	11	31,4
	DSVI	6	17,4	2	5,7	2	5,7		

DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

Previo al tratamiento, la mediana de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) fue 67,0 % (64; 71), y a pesar de la ligera disminución en los primeros meses de tratamiento, a los 18 meses, la mediana de FEVI fue 67 %. No se encontraron diferencias significativas de los valores de la FEVI durante el seguimiento ($p = 0,088$) (fig. 2).



Leyenda: o, se refiere a los valores atípicos y *, expresa el valor extremo.

Fig. 1 - Fracción de eyección ventricular (FEVI) en el tiempo de tratamiento y seguimiento de pacientes incluidas en la serie.

Discusión

Un metanálisis reciente realizado por el grupo colaborativo de investigadores en cáncer de mama temprano (EBCTCG, por sus siglas en inglés) demuestra que añadir trastuzumab a la QT para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadios tempranos disminuye la recurrencia y la mortalidad, independiente de las cualidades del paciente y/o tumor.⁽¹⁶⁾

Al comparar los resultados del estudio realizado por el grupo del HHA, sobre tratamiento adyuvante con trastuzumab IV en este mismo escenario, nuestra investigación expuso que ambos son estudios monocéntricos y retrospectivos y que las características clínicas de los pacientes son similares en cuanto a edad, color de piel y antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial.⁽¹⁷⁾ No obstante, el período de seguimiento de este es mucho más corto que el anterior.

La evaluación de la SV global en el estudio actual mostró una tasa a los 3 años del 95,7 %, a pesar que la mitad de las pacientes incluidas en la muestra tuvieron un período de seguimiento de solo cuatro años. Aun así se pudo observar que existe un beneficio evidente en la adyuvancia con el uso de trastuzumab SC y la tasa obtenida es comparable a la obtenida por otros autores.⁽¹⁶⁾

La hipertensión arterial se asoció a una menor SV lo cual pudiera estar relacionado con un incremento en la incidencia de mayor número de pacientes posmenopáusicas y con sobrepeso u obesidad en las pacientes incluidas en la serie. No se encontró un vínculo entre antecedentes de enfermedades cardiovasculares previo al tratamiento y reducción de SV en los EC principales de uso de trastuzumab en adyuvancia.^(7,8,9) Al igual que los estudios citados predominaron esquemas de QT combinados basados en antraciclinas y luego, taxanos junto a trastuzumab por un año.

Tanto en las pacientes posmenopáusicas, que constituyeron la mayoría de la muestra, como en las premenopáusicas se observó heterogeneidad en cuanto al uso de fármacos. Estos datos concuerdan con varios estudios que analizan el beneficio de la hormonoterapia adyuvante según el estado de HER2^(18,19,20) en los que sugieren que las pacientes premenopáusicas HER2 positivas obtienen mayor beneficio en SLE con la supresión ovárica más tamoxifeno en comparación con las pacientes HER2 negativas.⁽¹⁸⁾ De igual forma ese beneficio se encuentra en el EC fase III HOBOE, en la que la combinación de supresión ovárica con letrozol es más eficaz al compararlo con el tamoxifeno, en pacientes HER2 negativas.⁽¹⁹⁾

Otro estudio compara las características clínicas y pronóstico entre pacientes con cáncer de mama luminal Her2 positivo frente a negativos y encuentra que el fenotipo RE+/HER2+ tratadas con trastuzumab se asocia con una mayor SV en comparación con las pacientes con fenotipo RE+/HER2- (HR 0,38, IC95 %: 0,22-0,67, $p = 0,037$), lo que indica que la positividad para HER2 en sí misma, no constituye un factor adverso para pacientes luminales en la era del trastuzumab.⁽²⁰⁾

El presente estudio no se propuso evaluar el tratamiento neoadyuvante como objetivo primario. No obstante se realizó un análisis independiente y se observó que, el uso previo de QT más terapia anti- HER2, tuvo un impacto significativo en SV con el uso de tratamiento neoadyuvante más adyuvante de trastuzumab. Entre estas pacientes (n=25), la etapa III fue la de mayor incidencia con 88 % y de manera notable en todas las pacientes se alcanzó algún tipo de respuesta patológica, independientemente del estadio.

Con relación a la eficacia de trastuzumab SC, en el EC HannaH, que compara ambas formulaciones (SC e IV), un 45,4 % de las pacientes que utilizan la vía SC, alcanzaron RCp, mayor que el 40,7 % obtenido por la vía IV. Lo cual demuestra que el beneficio clínico del

trastuzumab SC no es inferior al que produce el trastuzumab IV.⁽¹⁰⁾ Los análisis interinos y finales de este EC HannaH, en la estimación de la SLE y la SV global tres y seis años obtienen tasas similares. Los análisis de subgrupos exploratorios indican que la tasa de SLE es similar para ambas formulaciones.^(21,22)

El seguimiento de los EC a largo plazo, respalda la ausencia de inferioridad establecida de trastuzumab SC y su perfil de seguridad es compatible con el conocido perfil IV.⁽²³⁾ Existe un beneficio de SLE en las vías SC o IV para los que alcanzan RCp, con independencia del estado de receptor de estrógeno.⁽²⁴⁾ Los datos de eficacia adicionales de algunos EC fase III y/o IV, como PrefHER, o HerSCin suministran pruebas adicionales de eficacia de trastuzumab SC.^(23,24) En general, los análisis de eficacia incluyen RCp, SLE, SV global y los resultados soportan los hallazgos obtenidos en el estudio HannaH.⁽²⁵⁾

En el estudio NIS HerSCin, el 41,5 % de las pacientes alcanzan RCp.⁽²⁴⁾ Este es un estudio observacional y multicéntrico realizado en Alemania, en la que las pacientes en la modalidad neoadyuvante son más jóvenes, con más incidencia de tumores mayores de dos centímetros y con ganglios positivos, que los que utilizan la modalidad adyuvante, lo cual coincide con la investigación realizada en el HHA.

Los resultados en la presente investigación son muy similares a los alcanzados en el estudio HannaH,⁽¹⁰⁾ PrefHER,⁽²³⁾ HerSCin,⁽²⁴⁾ e incluso en otros EC aleatorizados con trastuzumab SC o IV como, por ejemplo, NOAH, GEPAR4, TECHNO.^(26,27,28) La SV alcanzada enfatiza en las ventajas del uso del tratamiento neoadyuvante, principalmente en pacientes con ganglios positivos axilares y estadios más avanzados.

Por otra parte, una revisión sistemática compara las formulaciones IV y SC de trastuzumab y concluye que existe similar eficacia y perfil de seguridad entre las dos rutas de administración, aunque, con índices más altos de RRA para la formulación SC.⁽²⁹⁾

En el análisis intermedio del EC HannaH, los perfiles de seguridad para trastuzumab SC e IV, en general, son similares y comparables, en cuanto a distribución y tipo de EA. La proporción de pacientes con EA grado 3 es similar en ambos brazos y el 92 % de los EA se clasificaron como grado 1-2. La mayor parte de los EA cardiovasculares son grado 1-2. El grupo IV con un 94,2 % y el SC, con 90,2 %. El comportamiento de la FEVI, no muestra diferencias significativas entre los brazos de tratamiento. El índice de RRA en la formulación

SC es 47,8 % y el 97,9 % se clasifican como grado 1-2 frente a un 97,0 % en el grupo IV. No se informó RRA grado 4 o 5 en ninguno de los dos brazos de tratamiento.⁽²¹⁾

En el análisis final del EC Hannah se confirma la comparabilidad a largo plazo en cuanto a eficacia y seguridad del trastuzumab SC e IV y subraya el beneficio de la formulación SC. *Pivot* y otros,⁽²³⁾ en el EC PrefHer informan una buena tolerancia para el trastuzumab SC, sin cambios en cuanto a signos de toxicidad, mientras que en el EC SafeHer, se observa una elevada incidencia de hipertensión arterial asociada a un alto índice de masa corporal.⁽³⁰⁾

En el presente estudio, la existencia de enfermedades cardiovasculares asociadas se relacionó con una disminución significativa en la tasa de SV a 3 años, sin que se evidenciara una relación causal con el tratamiento.

En el EC SafeHer se confirma la seguridad y tolerabilidad de la inyección SC de trastuzumab, como terapia adyuvante con QT concurrente o secuencial para pacientes con cáncer de mama temprano positivo a HER2.⁽³¹⁾ En el estudio actual, el 26,5 % de las pacientes presentaron algún EA con un 68,5 % de todos los casos clasificados como grado I y la gran mayoría perteneciente a las toxicidades no cardiovasculares del tipo de RRA, que cedieron fácilmente con medidas generales.

A pesar de que el 31,4 % de los EA fueron de tipo cardiovascular, nueve de once pacientes fueron clasificados como grado 1-2 y se identificó tempranamente.

Al igual que otros estudios, la DSVI fue la toxicidad más frecuente hallada, pero fue tratada de forma adecuada por el grupo de cardiooncología y se implementó el protocolo para estos fines establecido en el centro, lo cual no influyó negativamente en la continuidad de la terapéutica con trastuzumab.

Al analizar los resultados del monitoreo de los valores de la FEVI en el tiempo se demostró no existir diferencias significativas de los valores de esta variable a los dieciocho meses en comparación a la línea basal. No obstante, las variaciones mayores de FEVI ocurrieron en el momento de asociación concurrente con la QT, que en el período de seguimiento. Similares resultados se informaron en el reporte final del estudio Hannah, y en el EC SafeHer.^(22,31)

A pesar de las limitaciones inherentes a cualquier estudio retrospectivo, en el que se incurren sesgos de información y de selección debido al tamaño muestral de la serie, el presente estudio representó el primer reporte cubano en el “mundo real” sobre el empleo de

trastuzumab adyuvante por vía subcutánea en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos. Se deberán hacer nuevas investigaciones que exploren el uso de nuevas combinaciones de terapia anti-Her2 en este mismo escenario y/o la repercusión económica y organizacional en los servicios ambulatorios oncológicos del cambio de la vía de administración de esta terapia.

Referencias bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. MINSAP. Anuario estadístico de Salud. La Habana: Ed 49. 2021. ISSN: 1561-4433. [acceso 12/01/2022]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadisticode-cuba/>
3. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):619-26. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0627>
4. Maadi H, Nami B, Tong J, Li G, Wang Z. The effects of trastuzumab on HER2-mediated cell signaling in CHO cells expressing human HER2. *BMC Cancer.* 2018;18(1):238. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4143-x>
5. Lupu R, Colomer R, Zugmaier G, Sarup J, Shepard M, Slamon D, *et al.* Direct interaction of a ligand for the erbB2 oncogene product with the EGF receptor and p185erbB2. *Science.* 1990;249(4976):1552-5. DOI: <https://doi-org/10.1126/science.22184966>
6. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, *et al.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017;389(10075):1195-1205. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
7. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32:3744-52. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730>

8. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ. Ten-year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. *Cancer Res.* 2015;76(4suppl):S5-04. DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS15-S5-04>
9. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2–positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open–label, multicentre, randomized trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):869-78. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70329-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70329-7)
10. Genentech Inc. Herceptin Hylecta™ (trastuzumab and hyaluronidase-oysk injection, for subcutaneous use): US Prescribing Information. 2019. [acceso 12/01/2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761106s000lbl.pdf
11. UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Electronic Medicines Compendium (EMC). Herceptin 600 mg Solution for Injection in Vial. [acceso 12/01/2022]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1227/smpc>
12. European Medicines Agency. Herceptin 150 mg powder for infusion and 600 mg solution for injection in vial: summary of product characteristics. 2019. [acceso 12/01/2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
13. Soriano JL, Montejo N, Batista N, Loys J, Lima M, Castillo C, *et al.* Cáncer de mama en estadios tempranos. En: Soriano JL (Ed). *Manual de Prácticas Médicas. Tomo 1 Unidad Funcional de Tumores.* IV Edición. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2012. p. 21-89.
14. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. *AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition.* New York: springer; 2010
15. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Versión 5.0. 2017 [acceso 15/01/2022]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1139-50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6)
17. Ramón I, Soriano JL, Valenciano ML, Batista N, Lima M, Duvergel D, *et al.* Supervivencia de pacientes con cáncer mamario temprano HER2+ tratadas con trastuzumab endovenoso en adyuvancia. *Rev Cuban Oncol.* 2021 [acceso: 15/01/2022];19(1):e_91. Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/91>
18. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, *et al.* Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122-37. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164>
19. Perrone F, De Laurentiis M, De Placido S, Orditura M, Cinieri S, Riccardi F, *et al.* Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBEO phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2019;118:178-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.05.004>
20. Li S, Wu J, Huang O, He J, Zhu L, Chen W, *et al.* Clinical characteristics and disease outcomes in ER+ breast cancer: a comparison between HER2+ patients treated with trastuzumab and HER2-patients. *BMC Cancer.* 2021;21:807. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08555-4>
21. Jackisch C, Hegg R, Stroyakovskiy D, Ahn JS, Melichar B, Chen SC, *et al.* HannaH phase III randomized study: association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. *Eur J Cancer.* 2016;62:62-75. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.087>
22. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, Ahn JS, Melichar B, Chen SC, *et al.* Subcutaneous vs intravenous trastuzumab for patients with ERBB2-positive early breast cancer: Final analysis of the HannaH phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(5):e190339. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0339>
23. Pivot X, Verma S, Fallowfield L, Müller V, Lichinitser M, Jenkins V, *et al.* Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy

- for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study. *Eur J Cancer*. 2017;86:82-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.019>
24. Schmidt M, KÜmmel S, Ruf-Doerdelmann A, Distelrath A, Wacker J, Schmatloch S, *et al*. Neo-adjuvant and/or adjuvant subcutaneous trastuzumab (Herceptin®) in patients with early her2-positive breast cancer: Real world data from a german observational study - (NIS HerSCin). *Anticancer Res*. 2021;41(1):485-96. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancerres.14799>
25. Heo YA, Syed YY. Subcutaneous trastuzumab: A review in HER2-positive breast cancer. *Target Oncol*. 2019;14(6):749-58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00684-y>
26. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, *et al*. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): followup of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):640-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70080-4)
27. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching P.A, Huober J, Tesch H, *et al*. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2024-31. PMID: 20308670. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8451>
28. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, *et al*. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3351-7. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4930>
29. Van den Nest M, Glechner A, Gold M, Gartlehner G. The comparative efficacy and risk of harms of the intravenous and subcutaneous formulations of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer: a rapid review. *Syst Rev*. 2019;8(1):321 DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1235-x>
30. Jung KH, Ataseven B, Verrill M, Pivot X, De Laurentiis M, Al-Sakaff N, *et al*. Adjuvant subcutaneous trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: Subgroup analyses of

safety and active medical conditions by body weight in the SafeHer phase III study. *Oncologist*. 2018;23(10):1137-43. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0065>

31. Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, De Laurentiis M, Jung KH, Azim HA, *et al.* Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer*. 2017;82:237-246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.010>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Iván Ramón-Concepción, Jorge Luis Soriano-García.

Curación de datos: Randy Solórzano-González, Noyde Batista- Albuerne, Mayte Lima-Pérez, Dayanis Duvergel-Calderín, Jorge Lázaro Loys-Fernández, Concepción del Castillo-Carrillo.

Análisis formal: Iván Ramón-Concepción, Jorge Luis Soriano-García.

Metodología: Iván Ramón-Concepción, Jorge Luis Soriano-García.

Administración del proyecto: Jorge Luis Soriano-García.

Visualización: Iván Ramón-Concepción, Jorge Luis Soriano-García.

Redacción - borrador original: Iván Ramón-Concepción, Jorge Luis Soriano-García, Randy Solórzano-González, Noyde Batista- Albuerne, Mayte Lima-Pérez, Dayanis Duvergel-Calderín, Jorge Lázaro Loys-Fernández, Concepción del Castillo-Carrillo.

Redacción, revisión y edición: Iván Ramón-Concepción, Jorge Luis Soriano-García, Randy Solórzano-González, Noyde Batista- Albuerne, Mayte Lima-Pérez, Dayanis Duvergel-Calderín, Jorge Lázaro Loys-Fernández, Concepción del Castillo-Carrillo.