

Supervivencia de pacientes con cáncer mamario temprano HER2 positivo tratadas con trastuzumab endovenoso en adyuvancia

Survival of HER2-positive early breast cancer patients treated with intravenous adjuvant trastuzumab

Iván Ramón Concepción^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Jorge Luis Soriano García¹ <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

María de Lourdes Valenciano Estenoz¹ <https://orcid.org/0000-0002-3472-0175>

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

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

Dayanis Duvergel Calderín² <http://orcid.org/0000-0003-4452-5493>

María Caridad de Armas Fernández² <http://orcid.org/0000-0003-0785-0908>

Jorge Lázaro Loys Fernández³ <https://orcid.org/0000-0003-2538-4584>

Concepción del Castillo Carrillo⁴ <https://orcid.org/0000-0002-9084-8712>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Oncología Clínica. La

²Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

³Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Cirugía General. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Radioterapia. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ivanramon@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El pronóstico del cáncer de mama HER2 positivo fue muy desfavorable antes del uso del trastuzumab. Su empleo en etapas tempranas, mejora la supervivencia de pacientes que reciben trastuzumab.

Objetivo: Evaluar supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, que incluyó a todas las pacientes con cáncer mamario HER2 positivo, en etapas tempranas, operadas, que recibieron tratamiento adyuvante con trastuzumab endovenoso más quimioterapia, entre enero 2011 y diciembre 2014. Se analizó la supervivencia global y libre de enfermedad. Se identificaron las toxicidades.

Resultados: Prevalcieron las pacientes mayores de 50 años con antecedentes de hipertensión, histología ductal infiltrante, permeación vascular, tumores mayores de dos centímetros, ganglios negativos, grado 3, y receptores hormonales positivos. Hubo mayor uso de cirugía conservadora, radiaciones ionizantes, hormonoterapia, y quimioterapia secuencial. La frecuencia de recaída fue similar a la reportada internacionalmente, siendo las metástasis óseas y cerebrales, las más frecuentes. Ninguna variable clínica, histopatológica o de tratamiento fue estadísticamente significativa para supervivencia global, mientras que para la libre de enfermedad lo fueron: antecedentes patológicos, tamaño tumoral, y estado ganglionar. La frecuencia de toxicidades relacionadas con trastuzumab endovenoso fue baja, siendo la cardiotoxicidad, la más frecuente. La inmensa mayoría de eventos adversos fueron clasificados grado I-II.

Conclusiones: El tratamiento adyuvante de trastuzumab endovenoso más quimioterapia mejora la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer mamario temprano HER2 positivo, con buen perfil de seguridad.

Palabras clave: cáncer de mama temprano, HER2 positivo, tratamiento adyuvante, trastuzumab endovenoso.

ABSTRACT

Introduction: The prognosis of HER2-positive breast cancer was very unfavorable before the use of trastuzumab. Use of this therapy in early stages improves the survival of patients receiving it.

Objective: Evaluate overall and disease-free survival.

Methods: An observational retrospective descriptive study was conducted which included all the HER2-positive breast cancer patients in early stages who underwent surgery and received intravenous adjuvant trastuzumab plus

chemotherapy from January 2011 to December 2014. Overall and disease-free survival were analyzed. Toxicities were identified.

Results: A predominance was found of patients aged over 50 years with a history of hypertension, infiltrating ductal histology, vascular permeation, tumors larger than two centimeters, negative ganglia, grade 3 and positive hormone receptors. Greater use was observed of conservative surgery, ionizing radiation, hormone therapy and sequential chemotherapy. The relapse rate was similar to the one reported internationally, with bone and brain metastases as the most frequent. No clinical, histopathological or treatment variable was statistically significant for overall survival, whereas pathological antecedents, tumor size and nodal status were statistically significant for disease-free survival. Intravenous trastuzumab-related toxicities were scant, with cardiotoxicity as the most frequent. The vast majority of adverse events were classified as grade I-II.

Conclusions: Adjuvant treatment with intravenous trastuzumab plus chemotherapy improves overall and disease-free survival in HER2-positive early breast cancer patients, with a good safety profile.

Key words: early breast cancer, HER2-positive, adjuvant treatment, intravenous trastuzumab.

Recibido: 10/01/2021

Aceptado: 11/02/2021

Introducción

El carcinoma de mama constituye el de mayor incidencia y mortalidad por cáncer en el mundo para el sexo femenino.⁽¹⁾ Estos índices de mortalidad aumentan en países pobres.⁽²⁾ En América Latina y el Caribe, supone el 27 % de los casos nuevos, y el 16 % de las muertes por cáncer.⁽³⁾ En Cuba ocupa el segundo lugar el cáncer de mama en incidencia y mortalidad para las mujeres.⁽⁴⁾ Las tasas de supervivencia (SV) difieren según el subtipo molecular y la etapa al diagnóstico,

para RH+/ HER2- se estima en un 92,5 %, seguido por RH+/ HER2+ en el 90,3 %, el RH-/ HER2+ en 82,7 %, y RH-/ HER2- en 77,0%.⁽⁵⁾

La unión del trastuzumab al HER2 es específica y con alta afinidad. Así, el anticuerpo conduce a la homodimerización y la fosforilación de HER2.⁽⁶⁾ Este oncogén es positivo en el 20 % de los cánceres de mama invasivos. Los altos índices de recurrencia, metástasis cerebrales y mortalidad atribuibles, cambiaron gracias al impacto del tratamiento antiHer2 en el pronóstico.⁽⁷⁾ Desde 1998, el trastuzumab continúa el aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP), y la supervivencia global (SG) en la enfermedad metastásica.⁽⁸⁾

Con nuevas terapias dirigidas para HER2, la práctica clínica cambió significativamente el curso de la enfermedad de los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.⁽⁹⁾ La combinación en la adyuvancia de trastuzumab a la quimioterapia mejoraron significativamente el pronóstico para todos los subgrupos de pacientes en etapas tempranas con cáncer de mama HER2 positivas, al reducir el riesgo de recurrencia en un 46 %, y la mortalidad en un 33 %.⁽¹⁰⁾

La combinación de trastuzumab y quimioterapia con antraciclinas tiene una cardiotoxicidad sinérgica, por lo que se incluye un enfoque cardioncológico en el manejo.⁽¹¹⁾ Alrededor del 15 % de las pacientes HER2 positivo recaen luego del trastuzumab adyuvante. Asimismo, en la enfermedad metastásica se desarrolla resistencia a trastuzumab durante el primer año, lo que requiere terapias “mejoradas” para un beneficio clínico continuo.⁽¹²⁾

En la unidad funcional de pacientes con tumores de mama, del Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA), un gran número de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo reciben tratamiento adyuvante anti-HER2. De ahí, que el artículo se trazó como objetivo evaluar supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal retrospectivo, que incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo, en etapas tempranas, luego del tratamiento quirúrgico, en las que se realizó tratamiento

adyuvante con trastuzumab por vía intravenosa más quimioterapia, en el servicio de Oncología Clínica del HHA, desde enero 2011 hasta diciembre 2014 (n = 120). Se excluyeron las pacientes con resultados de inmunohistoquímica incompleta, y/o datos de historia clínica insuficientes (n = 5).

Tratamiento intravenoso adyuvante con trastuzumab

Se administró hasta completar 18 ciclos. En el primer ciclo se comenzó por la dosis de carga: 8 mg/kg y luego, cada tres semanas en dosis de mantenimiento: 6 mg/kg. La dosis inicial se administró en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se toleró bien la primera perfusión, la segunda se administró durante 60 minutos. Si se toleró bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se administraron en 30 minutos.

El especialista modificó la dosis del medicamento solo si existió una toxicidad cardiovascular. Estos ajustes estuvieron en dependencia de los resultados del ecocardiograma. Si la fracción de eyección ventricular (FEV) disminuyó $\geq 16\%$ con respecto a la FEV basal (dentro de los límites normales) o la FEV estuvo por debajo de los límites normales se suspendió el tratamiento por 4 semanas, y se repitió el ecocardiograma cada 4 semanas. Se recomenzó el tratamiento con trastuzumab una vez que regresó a los valores normales de FEV o $\leq 15\%$ de variación con respecto a los valores basales.

El monitoreo de la función cardíaca se realizó mediante electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma. El primero se realizó previo al tratamiento (basal). Si fue asintomática, se realizó cada tres meses durante la administración del trastuzumab, y cada seis meses, luego de la discontinuación del tratamiento por dos años, y anualmente hasta los 5 años después de la administración de la última dosis de trastuzumab. Si la paciente presentó síntomas o estuvo asintomática, pero presentó reducciones de la FEV, se ajustó la frecuencia de realización de ECG y ecocardiograma en coordinación con cardiología.

Quimioterapia

El esquema de administración de quimioterapia fue seleccionado por el médico acorde a las guías de tratamiento según los dos períodos (2011-2012 y 2013-2014)

en que se desarrolló el estudio observacional y las remisiones realizadas por otros centros. A partir de enero de 2013, en el Servicio de Oncología Clínica se realizaron los tratamientos acorde a lo establecido en el Manual de Prácticas Médicas de la Unidad Funcional de Tumores de Mama, incluyendo los casos remitidos de otros hospitales.⁽¹³⁾ El trastuzumab siempre se administró secuencialmente a los esquemas con antraciclinas, y concurrentemente con taxanos.

Técnicas y procedimientos

La recolección de la información se realizó 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. Además, se obtuvieron datos de las historias clínicas de ingresos y del sistema de información hospitalaria “Galen Clínicas”, para agilizar la búsqueda de los datos clínicos con la mayor exactitud posible.

Se consideraron como variables de salida primarias, supervivencia global, y supervivencia libre de enfermedad. Las variables que se tuvieron en cuenta fueron:

Características de las pacientes

- 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.

Características del tumor

- Tipo histológico:
 - Se definió según la clasificación de la 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 y linfática: Presente (Sí) o Ausente (No).
- Estado Ganglionar: Presente (Positivo) o Ausente (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+.

Características de los tratamientos

- Tratamiento quirúrgico: cirugía conservadora, y cirugía no conservadora.
- Radioterapia adyuvante: Sí y No.
- Esquemas de quimioterapia: solo antraciclinas, antraciclinas más taxanos, solo taxanos, y otros esquemas.
- Hormonoterapia: Sí y No.
- Completamiento del tratamiento anti-HER2 con trastuzumab adyuvante más quimioterapia:
 - Completo (18 ciclos) o Incompleto (< 18 ciclos).
 - Efectos adversos: según los criterios de la CTC-NCI- Grado I, Grado II, Grado III, o Grado IV.

Se utilizaron las planillas de recolección de datos de las pacientes incluidas. Se confeccionó una base de datos en formato Excel, que luego se exportó al sistema SPSS versión 20.0 para su análisis. Para las variables cualitativas, se utilizaron 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 supervivencia fueron estimadas por el método de *Kaplan Meier* y contrastadas con el test de Log-rank. En los casos donde se cruzaron las curvas de supervivencia, se utilizó la prueba de *Breslow*. Se estimaron las medianas de supervivencia, y los IC 95 %, correspondientes. Se empleó un nivel de significación $\alpha = 0,05$ en todas las pruebas de hipótesis. Los resultados fueron presentados en tablas, figuras y gráficos para su mejor interpretación.

El estudio contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigaciones del HHA, quienes revisaron la calidad del proyecto y el adecuado

cumplimiento de sus procedimientos. La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Los procedimientos terapéuticos aplicados a los pacientes se explicaron al inicio, o ante cambios en el tratamiento, y se contemplaron en el consentimiento informado asistencial, que se firmó por todas las pacientes incluidas en el estudio. De ahí que no fue necesario solicitar un consentimiento informado a los pacientes específicamente para esta investigación. Se utilizó información de historias clínicas y se respetó la confidencialidad.

Resultados

La mediana de seguimiento de las pacientes incluidas en el estudio fue 8,8 años. La supervivencia global y libre de enfermedad se representa en la figura. La tasa de SV a cinco años fue de 92,1 % (IC 95 %-89,2; 95,0), y la probabilidad de SV a diez años es de 81,0 % (IC95 %-74,0; 88,0). La tasa de SLE a cinco años fue de 89,8 % (IC95 %-86,7; 92,9), y la probabilidad de SLE a diez años es de 74,8 % (IC95 %-67,9; 81,7).

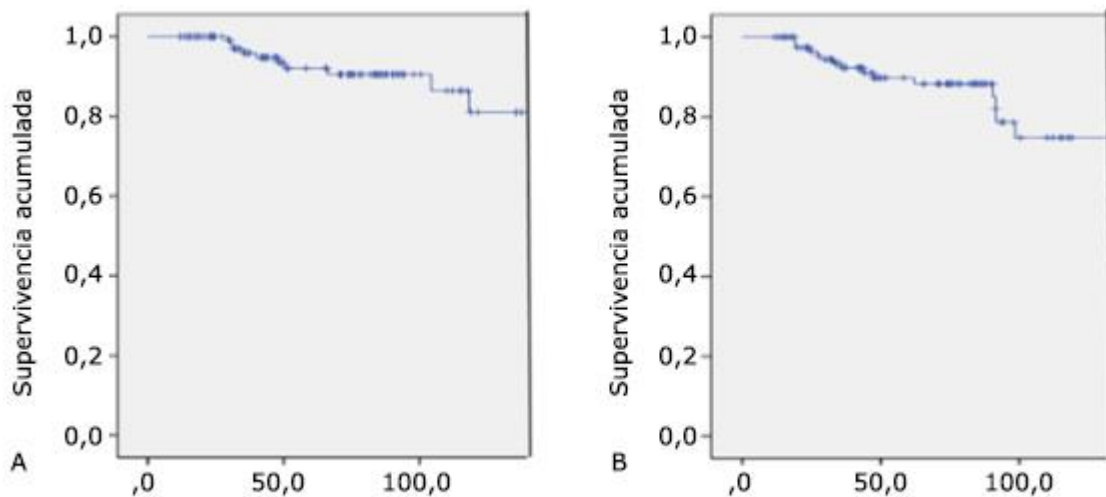


Fig. Supervivencia. A). Global. B). Libre de enfermedad.

La mediana de edad fue de 52,5 años (rango: 23; 75). Se observaron con más frecuencia pacientes mayores de 50 años, de color de piel no blanca, y etapa clínica IIA. Setenta y dos pacientes (60 %) refirieron en el interrogatorio padecer alguna enfermedad. De estos, 21 (29,2 %) refirieron haber padecido más de una enfermedad. Los antecedentes cardiovasculares y el asma bronquial, fueron las enfermedades asociadas más frecuentemente referidas por los pacientes (poco más de 60 %). La hipertensión arterial fue la morbilidad cardiovascular más frecuente en el 89,2 % de los casos. En cuanto a SG a 5 años, no fueron estadísticamente significativas ninguna de las variables analizadas. Sin embargo, la variable asociada a peor pronóstico de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años fue la presencia de antecedentes patológicos personales ($p = 0,004$). El resto de las variables analizadas en relación a este indicador, no mostraron diferencias significativas (Tabla 1).

Tabla 1- Supervivencia global y Libre de Enfermedad. Características clínicas y demográficas (n = 120)

Característica	N (%)	Tasa SV a 5 años (%)	IC (95 %)	p	Tasa SLE a 5 años (%)	IC (95 %)	p
<i>Edad (años)</i>							
< 50	38 (31,7)	93,8	89,5;98,1	0,845	94,1	90,0;98,2	0,791
≥ 50	82 (68,3)	90,9	86,9;94,9		87,2	82,9;91,5	
<i>Color de la piel</i>							
Blanca	56 (46,7)	88,9	84,2;93,6	0,051	85,6	80,5;90,7	0,610
No blanca	64 (53,3)	95,1	91,7;98,5		93,7	90,2;97,2	
<i>Etapa Clínica</i>							
I	39 (32,5)	96,0	92,1; 99,9	0,390	93,6	89,2;98,0	0,404
IIA	46 (38,3)	94,3	90,4; 98,2		89,1	84,9;94,3	
IIB	30 (25,0)	82,7	74,7; 90,7		83,5	75,9;91,1	
IIIA	5 (4,2)	66,7	39,5; 93,9		66,7	39,5;93,9	
<i>Antecedentes Patológicos Personales</i>							
Sí	72 (60,0)	87,2	82,2;92,2	0,068	83,6	78,5;88,7	0,004
No	48 (40,0)	97,7	95,4;100		97,7	95,5;99,9	

Leyenda: p: log-rank; SV: supervivencia; SLE: supervivencia libre de enfermedad; IC: intervalo de confianza.

En la tabla 2, podemos observar en cuanto a la histología, que el carcinoma ductal infiltrante fue el más representativo en la muestra para un 85,8 %, así como los tumores mayores de dos cm, ganglios axilares negativos, grado histológico 3, luminal HER2 positivo, y los tumores con permeación vascular y linfática. La

mediana de tamaño tumoral fue 23 mm. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables analizadas en cuanto a SV. No obstante, se observaron mejores tasas de SV a 5 años en pacientes con tumores menores de dos centímetros, y sin permeación vascular y linfática. Los tumores hasta dos centímetros y ganglios negativos tuvieron tasas de SLE de 95,2 % y 92,9 %, respectivamente, que fueron superiores a las tasas de SLE de 85,0 % para los tumores mayores de dos centímetros y de 86,3 % para pacientes con ganglios positivos, siendo ambas variables las únicas que alcanzaron significación estadística ($p < 0,05$).

Tabla 2- Supervivencia Global y Libre de Enfermedad. Características Histopatológicas (n = 120)

Característica	N (%)	Tasa SV a 5 años (%)	IC (95 %)	p	Tasa SLE a 5 años (%)	IC (95 %)	p
<i>Histología</i>							
Ductal Infiltrante	103 (85,8)	92,0	89,5;98,1	0,986	89,3	85,9;92,7	0,976
No Ductal Infiltrante	17 (16,2)	93,3	86,9;94,9		93,8	87,7;99,9	
<i>Tamaño tumoral</i>							
≤ 2 cm	54 (45,0)	97,1	94,3;99,9	0,065	95,2	91,8;98,6	0,045
> 2 cm	66 (55,0)	87,8	83,1;92,5		85,0	80,1;89,9	
<i>Receptores Estrógenos</i>							
Positivo	67 (55,8)	88,0	83,3;92,7	0,350	90,0	83,3;94,3	0,633
Negativo	53 (44,2)	94,4	91,2;97,6		89,4	84,9;93,9	
<i>Grado Histológico</i>							
II	33 (27,5)	88,0	79,9;96,1	0,552	90,3	83,4;97,2	1,000
III	87 (72,5)	93,1	90,1;96,1		89,5	86,0;93,0	
<i>Estado Ganglionar</i>							
Positivo	44 (36,7)	91,3	87,1;95,5	0,819	86,3	80,6;92,0	0,030
Negativo	76 (63,3)	92,8	88,7;96,9		92,9	89,4;95,4	
<i>Permeación Vascular y Linfática</i>							
Sí	67 (55,8)	88,0	82,8;93,2	0,386	84,2	78,9;89,5	0,098
No	53 (44,2)	95,7	92,7;98,7		95,7	92,8;98,6	

Legenda: p: log-rank; SV: supervivencia; SLE: supervivencia libre de enfermedad; IC: intervalo de confianza.

En la tabla 3 se observa que la mayoría de las pacientes recibieron tratamiento quirúrgico conservador, radiaciones ionizantes, tratamientos hormonales, quimioterapia secuencial con antraciclinas y taxanos, y la inmensa mayoría completó los dieciocho ciclos de trastuzumab planificados. La valoración de la tasa de SG a 5 años, de acuerdo al tratamiento recibido, permitió demostrar que

independientemente del tipo de cirugía recibida ($p = 0,942$), el uso de radioterapia ($p = 0,304$), la administración de hormonoterapia en pacientes con enfermedad luminal her2 positiva ($p = 0,77$), el completamiento de las dosis de trastuzumab recomendadas ($p = 0,156$) o el tipo de quimioterapia recibido ($p = 0,073$), no se encontraron diferencias significativas que repercutieran en la SG. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SLE alcanzada por las pacientes en el estudio. No obstante, llama la atención que las pacientes que logran completar los 18 ciclos planificados de trastuzumab alcanzan una SLE más alta que aquellas que no pudieron completarla, aunque no es estadísticamente significativa. De igual forma, el uso del esquema secuencial de antraciclinas y taxanos fue superior al uso de antraciclinas solo, y luego secuencialmente, la administración de trastuzumab con una diferencia de quince puntos entre estos grupos, aunque no haya sido significativo (Tabla 3).

Tabla 3- Supervivencia global y libre de enfermedad. Tratamiento recibido (n = 120)

Característica	N (%)	Tasa SV a 5 años (%)	IC (95 %)	p	Tasa SLE a 5 años (%)	IC (95 %)	p
<i>Cirugía</i>							
Radical	34 (28,3)	91,6	88,0;95,2	0,942	93,4	88,9;97,9	0,910
Conservadora	86 (71,7)	93,1	88,4;97,8		88,1	84,1;92,1	
<i>Radiaciones Ionizantes</i>							
Sí	96 (80,0)	92,7	89,5;95,9	0,304	89,6	86,1;93,1	0,615
No	26 (20,0)	89,7	82,8;96,6		90,2	83,6;96,8	
<i>Hormonoterapia</i>							
Sí	67 (55,8)	91,4	87,3;95,5	0,770	90,0	85,7;94,3	0,755
No	53 (44,2)	92,9	88,9;96,9		89,5	85,0;94,0	
<i>Tipo de Quimioterapia</i>							
A + T	100 (83,3)	93,3	90,4;96,2	0,073	90,3	87,0;93,6	0,393
A	9 (7,6)	72,9	56,4;89,4		74,1	58,0;90,2	
T	7 (5,8)	100,0	-;-		100,0	-;-	
CMF	4 (3,3)	100,0	-;-		100,0	-;-	
<i>Completamiento de esquemas de trastuzumab</i>							
Sí	116 (96,7)	92,7	89,8;95,6	0,156	90,3	87,2;93,4	0,314
No	4 (3,3)	75,0	53,3;96,7		75,0	53,3;96,7	

Leyenda: p: log-rank; SV: supervivencia; SLE: supervivencia libre de enfermedad; IC: intervalo de confianza; A: antraciclinas; T: Taxanos; CMF: esquema de quimioterapia con ciclofosfamida, methotrexate, y fluorouracilo.

Quince pacientes tuvieron recurrencia de la enfermedad neoplásica, y en el 60 % de estas, se presentó en un solo sitio, siendo el hueso y el sistema nervioso central, las localizaciones más frecuentemente observadas (Tabla 4).

Tabla 4- Patrón de recaída (n = 120)

Característica	Frecuencia	(%)
<i>Recidiva</i>		
Sí	15	12,5
No	105	87,5
<i>Número de Sitios (15)</i>		
1	9	60,0
>1	6	40,0
<i>Sitio de Recidiva (n = 20)</i>		
Hueso	6	30,0
Sistema Nervioso Central	5	25,0
Pulmón	4	20,0
Ganglios	2	10,0
Hígado	1	5,0
Mama Contralateral	1	5,0
Local	1	5,0

En solo quince pacientes se reportaron eventos adversos relacionados con la administración del trastuzumab de forma directa para un 12,5 %. Las toxicidades cardiovasculares fueron las más frecuentemente observadas, y constituyó el 73,3 % de las toxicidades informadas. Las toxicidades grado 3 fueron observadas en tres pacientes, y fueron causa de interrupción de tratamiento con la terapia anti-HER2. Solo se reportaron cuatro eventos adversos relacionados no cardiovasculares y el 100 % de estos fueron grado 1-2 (Tabla 5).

Tabla 5- Perfil de toxicidad relacionada con la administración de trastuzumab según intensidad acorde a la escala NCI-CTC (n = 120)

Efecto secundario	Frecuencia		Grado 1		Grado 2		Grado 3-4	
	No.	%*	No.	%¶	No.	%¶	No.	%¶
Cardiotoxicidad	11	9,2	2	18,2	6	54,5	3	27,3
Artralgia	1	0,8	1	-	-	-	-	-
Febrícula	1	0,8	1	-	-	-	-	-
Cefalea	2	1,7	1	50,0	1	50,0	-	-
Total	15	12,5	5	33,3	7	46,7	3	20,0

*El por ciento de pacientes se refiere al número total de pacientes incluidos en el estudio. ¶ Con respecto al número de pacientes con el efecto secundario.

Discusión

El tratamiento adyuvante con trastuzumab más quimioterapia es en la actualidad, el estándar de cuidado para las pacientes con cáncer de mama temprano Her2 positivo. Las ventajas de esta terapia se confirmaron en cuatro estudios primarios, que constituyeron los ensayos fase III para el registro del trastuzumab en adyuvancia: HERA, NSABP-B31, NCCTG N9831 y BCIRG 006, que incrementan la SLE entre un 36 % y un 58 %.⁽¹⁴⁾

En el estudio FNCLCC-PACS 04, los pacientes fueron asignados al azar entre realizar el tratamiento adyuvante con trastuzumab y la observación. Entre los que recibieron al menos una administración de trastuzumab luego de la asignación aleatoria, se obtuvo una reducción no significativa del 14 % en el riesgo de la recaída. Los índices de SLE a 3 años fueron de 78 % y 81 %, para el brazo de observación y trastuzumab, respectivamente. Por lo que un año de trastuzumab administrado secuencialmente, después de quimioterapia adyuvante no se relaciona con un decrecimiento estadísticamente importante en riesgo de recaída.⁽¹⁵⁾ Un brazo del ensayo NCCTG N9831, tampoco reporta un efecto significativo del uso secuencial de trastuzumab.⁽¹⁶⁾

En el estudio, la inmensa mayoría (83,3 %) de las pacientes utilizó el trastuzumab de forma concurrente con el paclitaxel, luego de concluir la quimioterapia con cuatro ciclos de doxorubicina más ciclofosfamida (AC). Antes del inicio de la quimioterapia se realizó una evaluación cardio-oncológica basal, y al terminar el cuarto ciclo de AC se repitió la evaluación cardiovascular, y posteriormente, se continuó con trastuzumab en monoterapia cada 3 semanas, hasta completar un año. El diseño y los resultados obtenidos en este estudio se asemejan a los dos ensayos fase III (NSABP-B31, y NCCTG N9831), en las que todas las pacientes recibieron 4 ciclos de AC seguido de Paclitaxel: 175 mg/m² cada 3 semanas x 4 ciclos (NSABP-B31), y del NCCTG N9831, con paclitaxel a 80 mg/m² cada semana x 12 ciclos. Con una mediana de seguimiento de 8,4 años, añadir trastuzumab a quimioterapia condujo a una mejoría relativa de SG del 0,63 (IC 95 %: 0,54 a 0,73; $p = 0,001$), y un aumento de la SG a diez años de 75,2 % a 84 %. Estos resultados se asociaron a mejoría de SLE en 40 % (HR, 0.60; 95 % CI, 0.53 to 0,68; $p = 0,001$) y de la tasa de SLE a diez años de 62,2 % a 73,7 %.^(17,18)

El ensayo clínico HERA, fase III aleatorizado, multicéntrico y abierto, comparó trastuzumab versus observación, y reporta también ventajas en SG las cuales fueron mayores a los 11 años.⁽¹⁹⁾ Se registra reducción significativa en el índice de riesgo para recaída (HR 0,76, 95 % CI 0,68-0,86), y muerte (0,74, 0,64-0,86) al comparar un año de trastuzumab adyuvante con observación. La extensión a dos años de trastuzumab adyuvante no añadió beneficios en SG, ni SLE.⁽¹⁹⁾ Por su parte, el estudio BCIRG-006, obtiene un beneficio importante y sostenido de SLE en los brazos de trastuzumab, tanto para doxorubicina/ciclofosfamida más paclitaxel secuencial asociado a trastuzumab (HR=0,70, 95 %CI [0,60, 0,83]; $p < 0,001$), como para paclitaxel/ carboplatino asociado a trastuzumab (HR = 0,76, 95 % CI [0,65, 0,90]; $p < 0,001$), comparado a quimioterapia sola.⁽²⁰⁾ Otros ensayos clínicos no pivotaes también estudiaron el uso de trastuzumab adyuvante, como el estudio FinHer, con el empleo de trastuzumab a corto plazo (por 9 ciclos en esquema semanal), administrado concomitante a docetaxel o vinorelbina. En el subgrupo de la enfermedad HER2 positiva, los que reciben trastuzumab presentan mejor SLE a distancia, HR-0.65; IC 95 %, 0,38 a 1,12; $p = 0,12$; con ajuste por presencia de ganglio positivo, HR 0,57; $p = 0,047$. El tratamiento adyuvante con docetaxel mejoró la supervivencia libre de enfermedad a distancia comparado con vinorelbina. Además, un régimen breve de trastuzumab concomitante con docetaxel fue seguro y eficaz.⁽²¹⁾

En 2019, se informaron los datos actualizados (siete años de seguimiento) del ensayo clínico APT, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, ganglio negativo, y tumores menores a 3 cm, que evaluó el uso adyuvante de trastuzumab más paclitaxel. En general, la mediana de edad es 55 años y la media del tamaño tumoral es de 1,1 cm. Además, presentan histología de carcinoma ductal infiltrante, pobremente diferenciado, y receptores hormonales positivos en más de la mitad de las pacientes.⁽²²⁾

Dos estudios abordados en Cuba, se centraron en el análisis histopatológico e inmunohistoquímico, el primero determinó la expresión del HER2 en tumores de mujeres cubanas diagnosticadas con cáncer de mama y encontró correlación entre el HER2 positivo y el grado nuclear e histológico, la dimensión mayor del tumor, la pérdida de receptores estrogénicos y edades menores de 40 años. La segunda

investigación cubana con objetivos afines a la anterior, se llevó a cabo en el Hospital Ameijeiras, y exploró globalmente las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.^(23,24) En el estudio actual, la muestra de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana que realizaron tratamiento adyuvante con trastuzumab más quimioterapia, obtuvo una frecuencia más alta de edades mayores de 50 años, con una mediana de 53 años. En cuanto al tamaño tumoral, la mediana del tamaño tumoral fue de 23 mm, el cual es superior al citado artículo de *Tolaney* y otros.⁽²²⁾ El hecho de que predominen las pacientes con ganglios negativos, no es casualidad, como de igual forma, el tamaño tumoral mencionado, y es que intencionalmente se han incluido en este estudio observacional a pacientes que fueron previamente operadas, y el tratamiento sistémico se realizó adyuvante a la cirugía. El mayor número de casos con tamaños tumorales mayores y ganglios positivos se les realiza neo-adyuvancia, y obviamente, no se incluyeron en el estudio.

Se observó en la muestra, un incremento de pacientes con receptores hormonales positivos, muy semejante al ensayo APT, y a las últimas revisiones sistemáticas publicadas sobre el tema.^(10,25) Asimismo, se puede deducir que la expresión hormonal pudo tener repercusión en el comportamiento biológico de esta enfermedad, en lo que se encontró similitud en la incidencia de los estadios I y II, para los estudios que evaluaron el trastuzumab en el escenario adyuvante.^(10,25,26)

En cuanto al tipo de tratamiento sistémico adyuvante con quimioterapia recibido fue muy heterogéneo, ya que este estudio fue observacional, y el comportamiento del llamado “mundo real” difiere de los ensayos clínicos tradicionales, en la que todas las variables de estudio son exhaustivamente controladas. Por otra parte, se incluyeron pacientes anteriores a 2013, en la que se aceptaban pacientes de otros hospitales, independientemente del tipo de quimioterapia recibida. Con la protocolización estricta realizada a partir de la introducción del Manual de Prácticas Médicas en el HHA, se logró una mayor uniformidad de la quimioterapia para este subgrupo de pacientes HER2 positiva, que unido a los casos generados desde un inicio en el propio hospital, determinó que la gran mayoría de pacientes

recibieron tratamiento secuencial de antraciclinas y taxanos. Cuatro pacientes recibieron esquemas de quimioterapia no antraciclínicos (CMF) por la edad, y enfermedades asociadas.

Se identificó un bajo número de recaídas en las pacientes incluidas en el estudio. Proporcionalmente, un número mayor de recaídas ocurrió en los tres primeros años a expensas de las pacientes con receptores hormonales negativos, y luego a partir del quinto año, las recaídas ocurren mayormente por pacientes con tumores RH negativos. En un interesante artículo publicado recientemente por el grupo de análisis de los ensayos clínicos B31 y N9831, se observó que el riesgo de recaídas acumulativo en los primeros cinco años fue menor para pacientes con fenotipo RH+/HER2+, en comparación con las pacientes con fenotipo RH-/HER2+. Sin embargo, a partir del quinto año, aunque no significativo, una mayor proporción de casos, presentan recidivas tardías.^(27,28) Al evaluar los sitios de recidiva, predominó la presentación clínica aislada de un solo lugar afectado, incluyendo presentaciones oligometastásicas más que la afectación de múltiples sitios. Al igual que reportes previos, los sitios principales metastásicos fueron hueso, cerebro, y pulmón.^(27,28)

Un estudio que utilizó la información proveniente de bases de datos en registros de cáncer (SEER, por sus siglas en inglés) que analizó los subtipos patológicos del cáncer de mama, observó que fueron evidentemente diferentes en su comportamiento metastásico a distancia, siendo el hueso más frecuente como sitio de recidiva, globalmente, en todos los subtipos, y proporcionalmente, en las pacientes HER2 positivas.⁽²⁹⁾ La incidencia de la enfermedad secundaria en el hueso en el cáncer de mama RH+/HER2+ fue mayor, mientras que la probabilidad más alta de metástasis cerebrales lo tienen las pacientes con fenotipo RH-/HER2+. En la presente serie se comportó de una manera muy similar. Tres de cinco pacientes con metástasis cerebrales (n = 5) como único sitio tenían fenotipo RH-/HER2+, y las otras dos tenían metástasis óseas y cerebrales, pero estas tenían fenotipo RH+/HER2+. Solo una paciente con metástasis óseas de las seis diagnosticadas en el seguimiento, correspondió con el fenotipo RH-/HER2+.

Con una mediana de seguimiento de 8,8 años, las tasas de SG y SLE en el escenario analizado de la enfermedad fueron de 92,1 %, y 89,8 %, respectivamente, que son

discretamente superiores a los resultados que se obtuvieron en los ensayos clínicos pivotaes con el uso de trastuzumab en adyuvancia en combinación con quimioterapia (similar en el diseño del presente estudio para un porcentaje mayor del 83% de las pacientes): 91,4 %, y 89,8 %, de SG, y SLE, respectivamente.⁽¹⁴⁾ Si hacemos una extrapolación de los resultados en términos de SG y SLE que se alcanzaron en el grupo control (quimioterapia sin trastuzumab) de la referida investigación, que fueron: 86,6 % y 67,1 %, respectivamente; entonces podríamos decir que las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo que se incluyeron en el estudio, tuvieron una probabilidad de vivir de 1,05 veces y de no recaer, de 1,4 veces (a cinco años). Hay que tener en cuenta que se incluyeron todas las pacientes que presentaron ganglio positivo o negativo dentro de las etapas tempranas (estadios I a IIIA). Este resultado se alcanzó independientemente del resto de las variables, que conciernen a las características propias de las pacientes y a la biología del tumor. Igualmente, se observaron estos resultados para las diferentes modalidades de tratamiento que recibieron las pacientes de la muestra. Por consiguiente, se incluyeron pacientes con riesgo bajo y pacientes de alto riesgo de recurrencia o metástasis.

Se evidenció el tiempo de SG acumulada en los resultados del estudio. Con respecto a este análisis, se demostró que en los primeros dos años no se registraron eventos de fallecimiento (SG = 100,0 %), y a partir del tercer año, comienza una disminución gradual, pero mantuvo índices altos de SV acumulada, y no es hasta el octavo año, en que disminuye por debajo del 90 %. Esto se hace más evidente, cuando se analizan los fenotipos en función de la SG, y a pesar de no ser estadísticamente significativo, el fenotipo RH-/HER2+, tiene mejor tasa de SV a cinco años que el fenotipo RH+/HER2+ (94,4 % *versus* 88,0 %), y esta diferencia se amplía cuando se hace el cálculo probabilístico a diez años, en que se calcula que el fenotipo RH-/HER2+ tenga una SG de 83,9 %, mientras que el fenotipo RH+/HER2+ sea de 68,5 % (diferencia de 15,4 puntos). En cuanto a la SLE, sucede algo similar, y la probabilidad a diez años de la tasa de SLE del fenotipo RH-/HER2+ es de 80,9, y la del RH+/HER2+ es de 64,4 % (diferencia de 16,5 puntos). Esto viene a corroborar los resultados encontrados sobre este punto

por *Chumsri* y otros, en su análisis a largo plazo de los ensayos clínicos B31 y N9831.⁽²⁹⁾

En la investigación, se evaluó la SG a 5 años acorde a las características clínicas, histopatológicas y de tratamiento, sin que se demostraran diferencias estadísticamente significativas. Se consideró que una posible explicación de las causas que condujeron a este resultado, pudiera estar relacionada con el tamaño muestral. Al igual que en los estudios pivotaes, y también en sus actualizaciones se observó una tendencia a disminuir la SG a medida que aumenta el tamaño tumoral, o existe la presencia de otras enfermedades concomitantes que limitan los tratamientos; así como la presencia de permeación vascular y linfática.^(30,31)

Después de analizar la SLE a los 5 años según las características clínicas de las pacientes que participaron en el estudio actual, se observó que la variable asociada a peor pronóstico fue la presencia de antecedentes patológicos personales, las cuales presentaron un 83,6 % para una menor supervivencia.

En general, la presencia de toxicidades como la cefalea, artralgias y febrícula en los pacientes que recibieron el tratamiento adyuvante con trastuzumab asociado a quimioterapia, presentaron una baja incidencia de reportes. Esto constituye una de las limitaciones del presente estudio. Al tratarse de un estudio del “mundo real”, en condiciones de práctica clínica, existe la probabilidad de sesgo dado por la ausencia de datos omitidos por parte del médico tratante de posibles eventos adversos, los cuales por ser leves, y no influir negativamente en la continuidad de la terapéutica, probablemente no fueron reportados en las planillas de tratamiento.

Aunque la cardiotoxicidad fue el evento más frecuente, no constituyó un impedimento para continuar el tratamiento adyuvante, pues predominaron los grados iniciales con menor riesgo. Además, los pacientes mantuvieron un seguimiento ininterrumpido en la consulta especializada de cardiotoxicidad durante todo el tratamiento, y posterior a este. Las circunstancias que llevaron a la interrupción de la terapia antiHer2, se asociaron con cardiotoxicidad grado 3 en el 2,5 % de las pacientes y aparecieron después de nueve ciclos de trastuzumab, dados por disminución de la FEVI. Estos pacientes se recuperaron

con un plan de tratamiento cardiológico como parte de la práctica clínica habitual.

Este trabajo constituye una salida como tema de investigación de un proyecto de tratamientos sistémicos en cáncer de mama, y finaliza un ciclo sobre el uso de trastuzumab por vía intravenosa. Para presentar los datos recogidos en este trabajo, se tuvo que realizar un corte parcial del referido estudio, en el que una de las principales limitaciones ha sido, la no disponibilidad oportuna de trastuzumab en algunos períodos de tiempo.

Los resultados presentados aquí corroboran que existe un beneficio con el uso de terapia anti-HER2 en adyuvancia combinado a quimioterapia en pacientes operadas de cáncer de mama, que sobre-expresan HER2, a pesar de las limitaciones inherentes a cualquier estudio monocéntrico, y con un número pequeño de casos. No obstante, consideramos que no se afectan las conclusiones del estudio, y que estos resultados abren paso a nuevas perspectivas para la realización de estudios futuros en este escenario. Asimismo, permitirá la realización de estudios con un enfoque farmacoeconómico, que avalen la utilización de estos tratamientos y las combinaciones de los mismos, como parte de la estrategia terapéutica en la atención de pacientes con cáncer mamario, fundamentalmente en etapas tempranas.

Referencias bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA A Cancer J Clin.* 2020;70:7-30. DOI:10.3322/caac.21590.
2. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA A Cancer J Clin.* 2019;69:438-51. DOI:10.3322/caac.21583.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2018: *CA Cáncer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
4. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba 2018. La Habana: MINSAP, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. 2019

[acceso 30/10/2020]. Disponible en:
<https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/05/Anuario-Electrónico-Español-2018-ed-2019.pdf>

5. 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:10.1158/1055-9965.EPI-17-0627.
6. Maadi H, Nami B, Tong J. The effects of trastuzumab on HER2-mediated cell signaling in CHO cells expressing human HER2. *BMC Cancer.* 2018;18:238. DOI:10.1186/s12885-018-4143-x.
7. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82. DOI:10.1126/science.3798106.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92. DOI:10.1056/NEJM200103153441101.
9. Patel A, Unni N, Peng Y. The changing paradigm for the treatment of HER2-Positive breast cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2081. DOI:10.3390/cancers12082081.
10. Wilson FR, Coombes ME, Brezden-Masley C. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst Rev.* 2018;7:191. DOI:10.1186/s13643-018-0854-y.
11. Fabiani I, Cipolla CM, Colombo N, Cardinale D. Cardioncological approach for trastuzumab therapy in breast cancer patients with cardiotoxicity: impact on adherence and clinical outcome. *Front Pharmacol.* 2020;11:1190. DOI:10.3389/fphar.2020.01190.
12. Tripathy D, Brufsky A, Cobleigh M, Jahanzeb M, Kaufman PA, Mason G, et al. De novo versus recurrent HER2-Positive metastatic breast cancer: patient characteristics, treatment, and survival from the SystHERs Registry. *Oncologist.* 2020;25:e214-22. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0446.

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. Lambertini M, Pondé NF, Solinas C, de Azambuja E. Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17:61-74. DOI:10.1080/14737140.2017.1264876.
15. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCCPACS 04 trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:6129-34. DOI:10.1200/JCO.2009.23.0946.
16. Perez E, 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:10.1200/JCO.2014.55.5730.
17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-84. DOI:10.1056/NEJMoa052122.
18. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011;29:3366-73. DOI:10.1200/JCO.2011.35.0868.
19. 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;389:1195-205. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
20. 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:10.1158/1538-7445.SABCS15-S5-04.

21. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: Final results of the FinHer trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:5685-92. DOI:10.1200/JCO.2008.21.4577.

22. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1868-75. DOI:10.1200/JCO.19.00066.

23. Álvarez I, Escobar X, Camacho R, Franco S, Armas MC, Ropero R, et al. Prevalencia del HER2 en el cáncer de mama en Cuba. *Cancerología.* 2009 [acceso 13/08/2020];4:135-41. Disponible en:

<https://www.researchgate.net/publication/274711268>

[Prevalencia del HER2 en el Cáncer de Mama en Cuba](#)

24. Duvergel C, Armas MC, Salvent A, Olivera E, Romero K. Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo en el Hospital Hermanos Ameijeiras. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2019;45(4):e407.

25. Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A. Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12:815-24. DOI: 10.1080/17512433.2019.1637252.

26. Pathak M, Dwivedi SN, Deo SVS, Thakur B, Sreenivas V, Rath GK, et al. Neoadjuvant chemotherapy regimens in treatment of breast cancer: a systematic review and network meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2018;7(1):89. DOI:10.1186/s13643-018-0754-1.

27. Pathak M, Deo SV, Dwivedi SN, Thakur B, Sreenivas V, Rath GK, et al. Regimens of neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer: A systematic review & network meta-analysis with PRISMA-NMA compliance. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;153:103015. DOI:10.1016/j.critrevonc.2020.103015.

28. Chumsri S, Li Z, Serie DJ, Mashadi-Hosseini A, Colon-Otero G, Song N, et al. Incidence of late relapses in patients with HER2-positive breast cancer receiving adjuvant trastuzumab: combined analysis of NCCTG N9831 (Alliance) and NRG Oncology/NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3425-35. DOI:10.1200/JCO.19.00443.
29. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget.* 2017;8(17):27990-6. DOI:10.18632/oncotarget.15856.
30. Moasser MM, Ai WZ. Neoplasia. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. 8th edition. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
31. Gyawali B, Niraula S. Duration of adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer: Overall and disease free survival results from meta-analyses of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2017;60:18-23. DOI:10.1016/j.ctrv.2017.08.001.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Iván Ramón Concepción: Conceptualización, análisis formal, metodología, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Jorge Luis Soriano García: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

María de Lourdes Valenciano Estenoz: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Noyde Batista Albuérne: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Mayte Lima Pérez: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Dayanis Duvergel Calderín: Curación de datos, investigación, supervisión patológica, redacción, revisión y edición.

María Caridad de Armas Fernández: Curación de datos, investigación, supervisión patológica, redacción, revisión y edición

Jorge Lázaro Loys Fernández: Curación de datos, investigación, supervisión quirúrgica, redacción, revisión y edición.

Concepción del Castillo Carrillo: Curación de datos, investigación, supervisión de radioterapia, redacción, revisión y edición.