

# Terapia neoadyuvante en cáncer localmente avanzado de mama HER2 positivo

SANDRA SORIANO, ELSA DALMAU, CARLA CLIMENT, NATALIA LÓPEZ

*Servicio de Oncología Médica. Parc Taulí Hospital Universitari. Sabadell, Barcelona*

## RESUMEN

El pronóstico del cáncer de mama HER2 positivo cambió significativamente tras el desarrollo de fármacos anti-HER2. Inicialmente este beneficio se observó en pacientes con cáncer en estadios avanzados y posteriormente se evaluó en estadios más tempranos.

Trastuzumab fue el primer fármaco anti-HER2 que se utilizó en el tratamiento neoadyuvante. Ante los buenos resultados obtenidos, se realizaron más estudios con otros fármacos anti-HER2 con distintos mecanismos de acción (pertuzumab, lapatinib o trastuzumab-emtansina) con el objetivo de mejorar su eficacia en la neoadyuvancia. La combinación entre ellos dio lugar a mejores resultados, lo que provocó un replanteamiento en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo.

La quimioterapia basada en antraciclinas se consideraba indispensable para este tipo de tratamiento y de enfermedad, pero con el éxito de estas terapias dirigidas también se puso en duda su papel en la neoadyuvancia. No solo se puso en duda el papel de las antraciclinas, sino también el papel de la combinación con quimioterapia al detectar pacientes que obtenían respuestas completas patológicas solo con fármacos anti-HER2.

Existe un porcentaje de pacientes que se benefician solo con terapia anti-HER2, probablemente por la heterogeneidad que de por sí tiene el cáncer de mama, pero en la actualidad no ha podido identificarse cuáles son los factores predictivos. Es este el motivo por el que aún queda un campo amplio por explorar.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama. Neoadyuvancia. HER2 positivo. Terapia dirigida.

## ABSTRACT

*The prognosis of HER2 positive breast cancer changed significantly after the development of anti-HER2 drugs. Initially, that benefit was observed in patients with cancer advanced stages and later it was evaluated in earlier stages.*

*Trastuzumab was the first anti-HER2 drug used in neoadjuvant treatment. Based on the good outcomes obtained, more studies were carried out with other anti-HER2 drugs with different mechanisms of action (pertuzumab, lapatinib, trastuzumab-emtansine) with the aim of improving their efficacy in neoadjuvant treatment. The combination between them led to better results, which led to reframe the neoadjuvant treatment of HER2 positive breast cancer.*

*Anthracycline-based chemotherapy was considered essential for this type of treatment and disease, but with the success of these targeted therapies, its role in neoadjuvant therapy was also questioned. Not only the role of anthracyclines was questioned, but also the role of the combination with chemotherapy by detecting patients who obtained pathological complete responses only with anti-HER2 drugs.*

*There is a percentage of patients who benefit only from anti-HER2 therapy, probably due to the heterogeneity that breast cancer has itself, but at present it has not been possible to identify what these predictive factors are. It is for this reason that there is still a wide field to explore.*

**KEYWORDS:** Breast cancer. Neoadjuvant therapy. HER2-positive. Targeted therapy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad en la mujer (1). Se caracteriza por ser una enfermedad altamente heterogénea debido a su comportamiento biológico diverso y a la probabilidad de responder a distintas terapias variadas (2).

A lo largo de los años han ido desarrollándose distintas estrategias terapéuticas para mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama, ya sea en pacientes con enfermedad diseminada o con enfermedad localmente avanzada.

En este último grupo, el tratamiento preoperatorio sistémico (neoadyuvante) ha adquirido un papel muy importante por el valor pronóstico y predictivo que confiere la respuesta completa patológica (3,4).

Por un lado, los resultados del estudio NSABP B-18 no mostraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global (SG) ni en supervivencia libre de enfermedad (SLE) en las pacientes que recibieron quimioterapia pre- o poscirugía (SG del 70 % en el grupo poscirugía y del 69 % en el de precirugía  $p = 0,8$ ; SLE del 53% en el grupo poscirugía y del 55 % en el de precirugía,  $p = 0,5$ ). Por otro lado, el estudio NSABP B-27 demostró que las pacientes con respuesta patológica completa tras recibir tratamiento neoadyuvante presentaban un mejor pronóstico que aquellas con enfermedad residual tras la cirugía (5). Además, la persistencia de enfermedad o la no RCp pueden predecir el beneficio del tratamiento adyuvante posterior en enfermedad triple negativa o tumores HER2, en los que un tratamiento adyuvante con trastuzumab-emtansina (TDM-1) en lugar de trastuzumab (KATHERINE) reduce el riesgo de recaída en estas pacientes con sobreexpresión de HER2 positivo (4).

Entre los subtipos de cáncer de mama se encuentra el HER2 positivo. Este se considera un subtipo agresivo por la activación persistente de la señalización del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), lo que a su vez le confiere un peor pronóstico. La sobreexpresión o amplificación de HER2 se encuentra en el 20-25 % de los carcinomas de mama (6).

En los últimos años se han estudiado varias terapias dirigidas para el subtipo de cáncer de mama HER2 positivo, inicialmente en enfermedad diseminada y posteriormente estos mismos fármacos en etapas más tempranas, todo ello con el objetivo de mejorar la SG y la SLE.

Existen varios estudios y metaanálisis que muestran una fuerte correlación entre la respuesta patológica y el pronóstico tras recibir tratamiento neoadyuvante (sobre todo en los subtipos de peor pronóstico, como el HER2) (7-10). Por ese motivo, en la mayoría de los estudios de

terapia neoadyuvante, el objetivo primario suele ser la tasa de respuesta patológica completa, ya que se utiliza como un subrogado de la SLE y de la SG.

Algunos de los distintos fármacos dirigidos que se han estudiado en la enfermedad metastásica y en la precoz y que han sido también testados en el escenario neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo son: trastuzumab, pertuzumab, TDM-1 y lapatinib. Todos ellos presentan diferentes mecanismos de acción, bloqueando dominios de HER2 distintos.

Esta revisión pretende repasar las distintas terapias dirigidas como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama subtipo HER2 positivo y valorar qué estrategia puede ser la adecuada para mejorar el pronóstico de estas pacientes.

## PRIMER TRATAMIENTO NEOADYUVANTE ANTI-HER2

### TRASTUZUMAB

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado Ig G1 que actúa bloqueando la unión del ligando al dominio extracelular de HER2 a través de su unión al subdominio IV. De esta manera inhibe la vía del receptor HER2 (11).

En el año 2005 se publicó uno de los primeros estudios en el que se demostró el beneficio de trastuzumab como parte del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo. En este estudio (Buzdar et al.) (12) se asignaron aleatoriamente a 42 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operable a recibir 4 ciclos de paclitaxel seguido de 4 ciclos de fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) (grupo A) o a recibir el mismo esquema de quimioterapia y simultáneamente trastuzumab semanal durante todo el tratamiento (grupo B). Inicialmente el estudio estaba planteado para tener un tamaño muestral de 164 pacientes, pero este cerró prematuramente ante los buenos resultados obtenidos en el grupo con trastuzumab, con un 65,2 % de respuestas completas patológicas (RCp) (ypT0 y ypN0) respecto a un 26 % en el grupo con quimioterapia sola ( $p = 0,016$ ).

Estos resultados también pudieron observarse en el estudio NOAH (13), en el que se comparó el tratamiento con quimioterapia asociado a trastuzumab durante un año en total (recibido durante el tratamiento neoadyuvante y adyuvante) con pacientes que solo recibieron quimioterapia neoadyuvante (que consistía en doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo). A los 3 años se observó que la supervivencia libre de eventos (objetivo primario) fue mayor en el grupo tratado con trastuzumab (71 %) que en el tratado con quimioterapia sola (56 %). Asimismo, la supervivencia global a los 3 años fue del 87 % en el grupo tratado con trastuzumab y del 79 % en el grupo control. La RCp

fue un objetivo secundario (tanto RCp solo en mama como RCp en mama y axila). Esta fue superior en el grupo con trastuzumab (RCp mama: 43 %,  $p = 0,0007$ ; RCp axila y mama: 38 %,  $p = 0,001$ ) respecto al de la quimioterapia sola (RCp mama: 22 %, RCp axila y mama: 19 %). En cuanto a los efectos secundarios, no se observó un incremento de la cardiotoxicidad en el grupo con tratamiento anti-HER2.

En el estudio GeparQuattro (14) uno de los objetivos coprimarios fue la evaluación de la tasa de RCp (ypT0) de trastuzumab neoadyuvante administrado concomitantemente con antraciclina seguida de taxanos con o sin capecitabina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operable. Para confirmar que las pacientes con tumores HER2 positivos lograban una tasa de RCp mucho más alta con quimioterapia y trastuzumab que las que eran HER2 negativo, se escogió como grupo de referencia a pacientes con tumores HER2 negativo que recibiesen el mismo esquema de quimioterapia sin trastuzumab (no existe un grupo control debido a que no se respaldó realizar un estudio aleatorizado). Se trata de un estudio de fase III en el que las pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivo podían recibir tratamiento neoadyuvante con 4 ciclos de epirrubicina y ciclofosfamida (EC) seguido de 4 ciclos de docetaxel (grupo A) o seguido de 4 ciclos de docetaxel y capecitabina (grupo B) o seguido de 4 ciclos de docetaxel y después 4 ciclos más de capecitabina (grupo C). Además, todos los grupos recibían trastuzumab cada 3 semanas desde el inicio del tratamiento hasta completar un año con la adyuvancia. La tasa de RCp observada en las pacientes HER2 positivo fue el doble respecto a las HER2 negativo (31,7 % frente al 15,7 %, respectivamente). Este estudio demuestra que las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que son candidatas a tratamiento neoadyuvante (quimioterapia basada en antraciclina y taxanos concomitante con trastuzumab) tienen más posibilidades de obtener una RCp que aquellas que son HER2 negativo (y, por lo tanto, no son candidatas a un tratamiento neoadyuvante con trastuzumab).

Anteriormente se ha mencionado que la tasa de RCp se utiliza como un subrogado de SLE y SG, sobre todo en el subtipo de cáncer de mama HER2 positivo. Esto se plasma en el estudio TECHNO (15), de fase II, en el que 217 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante con 4 ciclos de EC seguido de 4 ciclos de paclitaxel y trastuzumab. El objetivo primario fue la RCp (ypT0/is y ypN0), que alcanzó el 38,7 %. Posteriormente se evaluó la SLE a los 3 años y se observó que en las pacientes con RCp fue del 88,1 % comparado con el 71,4 % en aquellas que no obtuvieron una RCp (*long rank*,  $p = 0,0033$ ).

Tras los resultados de los anteriores estudios sobre trastuzumab endovenoso, aparecieron nuevas formulaciones de trastuzumab subcutáneo y se realizaron algunos estudios para evaluar la no inferioridad de esta formula-

ción frente a la endovenosa, como en el estudio de fase III HannaH (16). Este estudio comparó la eficacia y la seguridad de trastuzumab subcutáneo con trastuzumab endovenoso como tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo (asociado a quimioterapia basada en antraciclina y taxanos). Se demostró que trastuzumab subcutáneo no es inferior al endovenoso en términos de farmacocinética. Aunque la tasa de RCp (ypT0, ypN0) no fue el objetivo primario del estudio, esta también se analizó y se mostraron resultados similares en ambos grupos (RCp trastuzumab subcutáneo: 45,4 % y RCp trastuzumab endovenoso: 40,7 %).

Por otro lado, en el estudio Z1041 (17) se analizó el momento adecuado para administrar trastuzumab durante el tratamiento neoadyuvante (concurrente o secuencialmente con antraciclina). El grupo concurrente recibió 4 ciclos semanales de paclitaxel y trastuzumab seguido de 4 ciclos de FEC-75 cada 3 semanas y trastuzumab semanal, mientras que el grupo secuencial recibió 4 ciclos de FEC-75 seguido de 4 ciclos semanales de paclitaxel y trastuzumab. La tasa de RCp (ypT0/is) fue del 54,2 % en el grupo concurrente y del 56,5 % en el grupo secuencial. Por ese motivo, dado que no se demostró un aumento de la tasa de RCp en el grupo concurrente, trastuzumab puede administrarse de manera secuencial a las antraciclina para obtener la misma probabilidad de tasa de RCp al iniciarlo en el momento de introducir paclitaxel.

Por lo tanto, con base en los estudios comentados, trastuzumab se convirtió en una terapia dirigida clave en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. No obstante, y teniendo en cuenta el papel de la RCp como valor subrogado de la SLE y SG, aún seguía habiendo más de la mitad de las pacientes con el subtipo HER2 positivo que no conseguían una RCp con el tratamiento neoadyuvante. Por ese motivo se estudiaron otras terapias dirigidas o combinaciones para poder mejorar estos resultados (Tabla I).

#### TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON COMBINACIÓN DE ANTI-HER2

##### TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado Ig G1 que se une de forma específica al dominio de dimerización (subdominio II) de la región extracelular del receptor HER2, a diferencia de trastuzumab, que se une al subdominio IV (18).

Existen tres estudios de fase II que estudiaron la combinación de trastuzumab y pertuzumab asociada a quimioterapia como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo: NeoSphere (19), TRYPHAENA (20) y BERENICE (21).

El primero de ellos, el estudio NeoSphere (19), asignó aleatoriamente a 417 pacientes con cáncer de mama

TABLA I.  
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora (% pacientes)	Efectos adversos ≥ G3	Toxicidad cardíaca*
Buzdar y cols. 2005	Grupo A: P (225 mg/m <sup>2</sup> ) × 4 c/ 3 sem → FEC (500, 75, 500) × 4	n = 42 (HER2+) Grupo A: 19 RH+: 57,9 % RH-: 42,1 %	NR	Grupo A: 26,3 % RH+: 27,2 % RH-: 25 %  Grupo B: 65,2 % RH+: 61,5 % RH-: 70 %  p = 0,016	NR	Neutropenia (A: 57,8 %, B: 91,3 %)	Grupo A: 26,3 %  Grupo B: 30,4 %
Fase III (12)	Grupo B: P + TTZ sem (C1 4 mg/kg → 2 mg/kg) × 4 → FEC + TTZ sem × 4	Grupo B: 23 RH+: 56,5 % RH-: 43,4 %					
NOAH 2010	Grupo A: Doxo (60) + P (150 c/ 3 sem) × 3 → P (175 c/3 sem) × 4 → ciclo (600) + MTX (40) + 5 FU (600) × 3	n = 235 (HER2+) Grupo A: 118 RH+: 36 % RH-: 64 %	Grupo A: 22 %  Grupo B: 43 %  p = 0,0007	Grupo A: 19 %  Grupo B: 38 %  p = 0,001	NR	Neutropenia (A: 4 %, B: 3 %)  Diarrea (A: 4 %, B: 1 %)  Neuropatía periférica (A: 2 %, B: 1 %)	Grupo A: 16,8 %  Grupo B: 26 %
Fase III (13)	Grupo B: mismo esquema de QT + TTZ c/ 3 sem (C1 8 mg/kg → 6 mg/kg c/ 3 sem)	Grupo B: 117 RH+: 36 % RH-: 64 %					
GeparQuattro 2010	Grupo A: EC (90, 600) × 4 → Doce (100) × 4	n = 445 (HER2+)	HER2+: 31,7 % (A: 32,9 %, B: 31,3 %, C: 34,6 %)	HER2+: 40 %	HER+: 63,1 %	Neutropenia (HER2+: 86 %; HER2-: 88,2 %)	
Fase III (14)	Grupo B: EC (90, 600) × 4 → Doce (75) + cape (1800) × 4	HER2+/RH+: 58,6 % HER2+/RH-: 41,3 %	HER2-: 15,7 % (grupo referencia)	HER2-: 17,3 %	HER2-: 64,7 %	Conjuntivitis (HER2+: 2,5 %; HER2-: 0,9 %)	NR
	Grupo C: EC (90, 600) × 4 → Doce (75) × 4 → cape (1800) × 4					Mucositis, náuseas, vómitos, astenia, etc.	
	*TTZ (C1 8 mg/kg → 6 mg/kg c/ 3 sem) todo el ttm en los 3 grupos						

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.).  
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora (% pacientes)	Efectos adversos $\geq$ G3	Toxicidad cardíaca*
TECHNO 2010	EC (90, 600) $\times$ 4 $\rightarrow$ P (175 c/3 sem) + TTZ (C1 8 mg/kg $\rightarrow$ 6 mg/kg) $\times$ 4	n = 217 (HER2+) RH+: 52,1 % RH-: 47,9 %	NR	Total: 38,7 % RH+: 35,4 % RH-: 42,3 %	65 %	Neutropenia (48,4 %)	8/217 (3,7 %)
Fase II (15)						Leucopenia (40,9 %)	
HannaH 2012	Grupo A: Doce (75) + TTZ (C1 8 mg/kg $\rightarrow$ 6 mg/kg) ev $\times$ 4 $\rightarrow$ FEC (500, 75, 500) + TTZ ev $\times$ 4	n = 523 (HER2+) Grupo A: 263 RH+: 49,4 % RH-: 50,2 %	Grupo A: 40,7 %	Grupo A: 34,2 %	NR	Toxicidad hematológica (A: 36,9 %; B: 35,4 %)	Grupo A: 2,1 %
Fase III (16)	Grupo B: mismo esquema QT con TTZ sc (600 mg)	Grupo B: 260 RH+: 51,9 % RH-: 48,1 %	Grupo B: 45,4 %	Grupo B: 39,2 %		Toxicidad GI (A: 6,4 %; B: 5,7 %)	Grupo B: 2,4 %
Z1041 2013	Grupo A: FEC (500, 75, 500) $\times$ 4 $\rightarrow$ P (80 c/ sem) + TTZ (C1 4 mg/kg $\rightarrow$ 2 mg/kg) $\times$ 12 sem	n = 280 (HER2+) Grupo A: 138 RH+: 60,8 % RH-: 39,1 %	Grupo A: 56,5 % RH+: 47,6 % RH-: 70,4 %	Grupo A: 48,3 %	Grupo A: 37,7 %	Neutropenia (A: 25,3 %; B: 31,7 %)	Grupo A: 7,1 %
Fase III (17)	Grupo B: P + TTZ $\times$ 12 sem $\rightarrow$ FEC-75 + TTZ $\times$ 4	Grupo B: 142 RH+: 59,1 % RH-: 40,8 %	Grupo B: 55,8 % RH+: 38,1 % RH-: 77,6 %	Grupo B: 46,7 %	Grupo B: 39,1 %	Astenia (A: 4,3 %; B: 8,5 %)	Grupo B: 4,6 %
						Neuropatía periférica (A: 3,6 %; B: 4,9 %)	

RCp: respuesta completa patológica; Cx: cirugía; pts: pacientes; sc: subcutáneo; ev: endovenoso; GI: gastrointestinal; QT: quimioterapia; P: paclitaxel; FEC: fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; TTZ: trastuzumab; Doxo: doxorubicina; Ciclo: ciclofosfamida; MTX: metotrexate; 5FU: fluorouracilo; EC: epirubicina + ciclofosfamida; Doce: docetaxel; NR: no reportado; G3: grado 3; ttm: tratamiento; RH+: receptores hormonales positivos; RH-: receptores hormonales negativos; Cv: conservadora; Mx: mastectomía; C1: primer ciclo; c/: cada; sem: semanas; ttm: tratamiento. \*Toxicidad cardíaca: definida como disminución de la fracción de eyección  $>$  10 %.

operable HER2 positivo a 4 grupos: trastuzumab y docetaxel durante 4 ciclos (grupo A), trastuzumab, pertuzumab y docetaxel durante 4 ciclos (grupo B), trastuzumab y pertuzumab durante 4 ciclos (grupo C) y pertuzumab y docetaxel durante 4 ciclos (grupo D). Posteriormente, tras la cirugía, todas las pacientes continuaban con trastuzumab hasta completar un año de tratamiento concomitantemente con 3 ciclos de FEC adyuvante (excepto el grupo C, que primero recibía 4 ciclos de docetaxel adyuvante seguido de 3 ciclos de FEC). El objetivo primario fue la RCp en la mama (ypT0/is). Lo que se observó fue que el grupo con el doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab)

asociado a docetaxel obtuvo una tasa de RCp superior comparado con los otros 3 grupos, que fue del 45,8 % (respecto al grupo A, que fue del 29 %,  $p = 0,0141$ , o al grupo D, del 24 %,  $p = 0,003$ ). Además, también se apreció que la RCp fue mayor en aquellas pacientes en las que el estado de los receptores hormonales fue negativo (grupo A, del 36,8 %; grupo B, del 63,5 %; grupo C, del 27,3 %, y grupo D, del 30 %) respecto en las que fue positivo (grupo A, del 20 %; grupo B, del 26 %; grupo C, del 5,9 %, y grupo D, del 17,4 %). Todos los grupos toleraron prácticamente de la misma manera los tratamientos. La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1-2.

En el análisis que se realizó a los 5 años del estudio NeoSphere (22) se evaluaron algunos de los objetivos secundarios, como la supervivencia libre de progresión (SLP) y la seguridad, así como la asociación entre la RCp y la SLE. En este caso, la SLE a 5 años fue del 85 % en las pacientes que consiguieron una RCp y del 76 % en las pacientes que no la consiguieron. En cuanto a la SLP a los 5 años, volvió a observarse un beneficio a largo plazo en aquellas pacientes que recibieron el doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) asociado a docetaxel, que fue del 86 % (en el grupo A, del 81 %; en el grupo C y D, del 73 % cada uno).

En el estudio TRYPHAENA (20) se asignaron aleatoriamente a 225 pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivo a 3 grupos (2 de ellos con quimioterapia con régimen de antraciclina y uno de ellos sin antraciclina): FEC con trastuzumab y pertuzumab durante 3 ciclos seguido de docetaxel con trastuzumab y pertuzumab durante 3 ciclos (grupo A); FEC durante 3 ciclos seguidos de docetaxel con trastuzumab y pertuzumab durante 3 ciclos (grupo B), y docetaxel, carboplatino, trastuzumab (TCH) y pertuzumab durante 6 ciclos (grupo C). Posteriormente, las pacientes de todos los grupos recibían trastuzumab adyuvante hasta completar un año de tratamiento. El objetivo primario fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento neoadyuvante, sobre todo a nivel cardíaco. La RCp (ypT0/is) fue un objetivo secundario. En general, la mayor incidencia de efectos adversos severos de cualquier tipo se reportó en el grupo C (35,5 %), seguido del grupo A (27,8 %) y del grupo B (20 %). En cuanto a la toxicidad cardíaca, este estudio demostró que la terapia neoadyuvante con pertuzumab y trastuzumab, asociados concomitante o secuencialmente con antraciclina o sin ellas, ocasionó una baja incidencia de episodios de insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Dado que en este estudio todos los grupos se trataron con el doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) asociado a un régimen de quimioterapia (con o sin antraciclina), la tasa de RCp fue similar en todos los grupos: grupo A, del 61,6 %; grupo B, del 57,3 %, y grupo C, del 66,2 %. De la misma manera, aquellas pacientes que presentaron receptores hormonales negativos obtuvieron tasas de RCp mayores que aquellas pacientes con receptores hormonales positivos.

El último estudio, el BERENICE (21), se trata de un estudio no aleatorizado en el que se asignaron las pacientes con cáncer de mama operables HER2 positivo a una de las dos cohortes que ofrecía el estudio: por un lado, las pacientes de la cohorte A recibían doxorubicina y ciclofosfamida a dosis densas durante 4 ciclos seguidos de paclitaxel semanal durante 12 semanas; por otro lado, las pacientes de la cohorte B recibían FEC durante 4 ciclos seguido de docetaxel durante 4 ciclos.

En ambas cohortes el tratamiento con trastuzumab y pertuzumab se incorporaba con el inicio de los taxanos y se mantenían tras la cirugía hasta completar un año de tratamiento. El objetivo primario fue el mismo que en el estudio TRYPHAENA: evaluar la toxicidad cardíaca. La RCp (ypT0/is y ypN0) fue uno de los objetivos secundarios del estudio. En este estudio también hubo una baja incidencia de episodios de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento neoadyuvante, igual que en el estudio TRYPHAENA, a pesar de que en el estudio BERENICE las pacientes recibían en total más ciclos de tratamiento neoadyuvante (8 ciclos en el BERENICE y 6 ciclos en el TRYPHAENA). Los resultados de la tasa de RCp en el estudio BERENICE también son similares a los del estudio TRYPHAENA: en la cohorte A fue del 61,8 % y en la cohorte B, del 60,7 %. Resultados similares acontecieron con las pacientes con receptores hormonales negativos, aunque la tasa de RCp fue mayor respecto a aquellas con receptores hormonales positivos.

La combinación de doble bloqueo anti-HER2, en este caso con trastuzumab y pertuzumab, demostró de manera significativa el beneficio como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo. De tal manera que, en el estudio GeparSepto (23), estas pacientes recibieron trastuzumab y pertuzumab como tratamiento neoadyuvante en los dos grupos estudiados. Lo que se evaluó en este estudio fue el papel de paclitaxel y el de nab-paclitaxel en la neoadyuvancia. Es un estudio de fase III en el que pacientes con cáncer de mama localmente avanzado candidatas a tratamiento neoadyuvante se asignaron aleatoriamente para recibir 4 ciclos de nab-paclitaxel semanal seguido de 4 ciclos de EC (grupo A) o 4 ciclos de paclitaxel semanal seguido de 4 ciclos de EC (grupo B). En el caso de ser HER2 positivo se asociaba trastuzumab y pertuzumab cada 3 semanas durante todo el tratamiento. Tras la cirugía las pacientes continuaban con trastuzumab cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento. En general, la tasa de RCp (ypT0 y ypN0) fue mayor en el grupo tratado con nab-paclitaxel (38,4 %) que con paclitaxel (29 %) ( $p = 0,00065$ ), y al evaluar la tasa de RCp en pacientes con HER2 positivo también se objetivó un resultado mayor con nab-paclitaxel (62 %) que con paclitaxel (54 %) ( $p = 0,13$ ). Al estratificar las pacientes HER2 positivo por el estado de los receptores hormonales se observó una mayor tasa de RCp en aquellas con negatividad de receptores hormonales.

Por lo tanto, y con base en estos tres estudios, la combinación del doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab asociado a un régimen de quimioterapia neoadyuvante (con o sin antraciclina) aportó mayores tasas de RCp que con un solo fármaco anti-HER2 sin que a su vez ocasionase mayor incidencia de toxicidad cardíaca, lo que le confiere un perfil de seguridad adecuado (Tabla II).

TABLA II.  
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cirugía conservadora	Efectos adversos $\geq$ G3	Toxicidad cardíaca
NeoSphere 2012 Fase II (19)	Grupo A: TTZ (C1 8 mg/kg $\rightarrow$ 6 mg/kg) + Doce (75) $\times$ 4	n = 417 (HER2+) Grupo A: 107 RH+: 47 % RH-: 53 %	Grupo A: 29 % RH+: 20 % RH-: 36,8 %			Neutropenia (A: 57 %; B: 45 %; C: 1 %; D: 55 %)	Grupo A: 0,95 %
	Grupo B: PTZ (C1 840 mg $\rightarrow$ 420 mg) + TTZ + Doce $\times$ 4	Grupo B: 107 RH+: 47 % RH-: 53 %	Grupo B: 45,8 % RH+: 26 % RH-: 63,2 %	NR	NR	Neutropenia febril (A: 7 %; B: 8 %; C: 0 %; D: 7 %)	Grupo B: 2,8 %
	Grupo C: PTZ + TTZ $\times$ 4	Grupo C: 107 RH+: 48 % RH-: 52 %	Grupo C: 16,8 % RH+: 5,9 % RH-: 27,3 %				Grupo C: 0,93 %
	Grupo D: PTZ + Doce $\times$ 4	Grupo D: 96 RH+: 48 % RH-: 52 %	Grupo D: 24 % RH+: 17,4 % RH-: 30 %			Leucopenia (A: 12 %; B: 5 %; C: 0 %; D: 7 %)	Grupo D: 1 %
TRYPHAENA 2013 Fase II (20)	Grupo A: FEC (500, 100, 600) + TTZ (C1 8 mg/kg $\rightarrow$ 6 mg/kg) + PTZ (C1 840 mg $\rightarrow$ 420 mg) $\times$ 3 $\rightarrow$ Doce (75) + TTZ + PTZ $\times$ 3	N= 225 (HER2+) Grupo A: 73 RH+: 53,4 % RH-: 46,6 %	Grupo A: 61,6 % RH+: 46,1 % RH-: 79,4 %	Grupo A: 50,7 %		Neutropenia (A: 47,2 %; B: 42,7 %; C: 46,1 %)	Grupo A: 5,6 %
	Grupo B: FEC $\times$ 3 $\rightarrow$ P + TTZ + PTZ $\times$ 3	Grupo B: 75 RH+: 46,7 % RH-: 53,3 %	Grupo B: 57,3 % RH+: 48,5 % RH-: 65 %	Grupo B: 45,3 %	NR	Neutropenia febril (A: 18,1 %; B: 9,3 %; C: 17,1 %)	Grupo B: 8 %
	Grupo C: Doce (75) + CBDCA (AUC6 c/3 sem) + TTZ + PTZ $\times$ 6	Grupo C: 77 RH+: 51,9 % RH-: 48,1 %	Grupo C: 66,2 % RH+: 50 % RH-: 83,7 %	Grupo C: 51,9 %		Diarrea (A: 4,2 %; B: 5,3 %; C: 11,8 %)	Grupo C: 6,5 %
BERENICE 2018 Fase II (21)	Cohorte A: Doxo + ciclo dd $\times$ 4 $\rightarrow$ P ( $\times$ 12 sem) + TTZ + PTZ $\times$ 4	n = 401 (HER2+) Cohorte A: 199 RH+: 64,3 % RH-: 32,6 %	Cohorte A: 61,8 % RH+: 51,6 % RH-: 81,3 %	NR	NR	Neutropenia febril (A: 7 %; B: 17,2 %)	Cohorte A: 6,5 %
	Cohorte B: FEC $\times$ 4 $\rightarrow$ Doce + TTZ + PTZ $\times$ 4	Cohorte B: 201 RH+: 61,6 % RH-: 37,3 %	Cohorte B: 60,7 % RH+: 57,3 % RH-: 68 %			Neutropenia (A: 12,1 %; B: 8,6 %)	Cohorte B: 2 %
						Diarrea (A: 3 %; B: 10,1 %)	

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.).  
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cirugía conservadora	Efectos adversos $\geq$ G3	Toxicidad cardíaca
GeparSepto 2016	Grupo A: Nab-P (150 $\rightarrow$ 125 sem) $\times$ 4 $\rightarrow$ EC (90, 600) $\times$ 4	n = 1206 Grupo A HER2+: 199 HER+/RH+: 70,3 %	NR	Grupo A HER2+: 62 % HER2+/RH+: 56 % HER2+/RH-: 75 %	NR	NR efectos adversos específico en HER2+	NR
	Grupo B: P (80c/sem) $\times$ 4 $\rightarrow$ EC (90, 600) $\times$ 4	Grupo B HER2+: 197 HER2+/RH+: 75,6 % HER2+/RH-: 24,3 %		Grupo B HER2+: 54 % HER2+/RH+: 50 % HER2+/RH-: 67 %			
Fase III (23)	*Si HER2+: PTZ (C1 840 mg $\rightarrow$ 420 mg) + TTZ (C1 8 mg/kg $\rightarrow$ 6 mg/kg) c/ 3 sem todo el ttm	Grupo B HER2+: 197 HER2+/RH+: 75,6 % HER2+/RH-: 24,3 %					

RCp: respuesta completa patológica; Cx: cirugía; pts: pacientes; sc: subcutáneo; ev: endovenoso; GI: gastrointestinal; QT: quimioterapia; P: paclitaxel; FEC: fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida; TTZ: trastuzumab; Doxo: doxorubicina; Ciclo: ciclofosfamida; MTX: metotrexate; 5FU: fluorouracilo; EC: epirrubicina + ciclofosfamida; Doce: docetaxel; PTZ: pertuzumab; CBDCA: carboplatino; NR: no reportado; G3: grado 3; ttm: tratamiento; RH+: receptores hormonales positivos; RH-: receptores hormonales negativos; dd: dosis densas; sem: semanas; c/: cada; C1: primer ciclo. \*Toxicidad cardíaca: definida como disminución de la fracción de eyección  $>$  10 %.

#### PERTUZUMAB + TDM-1

Trastuzumab emtansina (TDM-1) es un anticuerpo conjugado entre trastuzumab y quimioterapia (DM1). Es, por lo tanto, la unión covalente entre trastuzumab y DM1 (un citotóxico inhibidor de microtúbulos derivado de la maytansina) (24).

En un estudio de fase III (KRISTINE) (25) se evaluó el efecto de TDM-1 asociado a otro fármaco anti-HER2 (pertuzumab) comparándolo con otro grupo, que consistía en dos fármacos anti-HER2 asociado a quimioterapia. Se asignaron aleatoriamente 444 pacientes a recibir 6 ciclos de TDM-1 y pertuzumab, cirugía y posterior TDM-1 y pertuzumab durante 12 ciclos o a recibir 6 ciclos de quimioterapia (docetaxel y carboplatino) asociado a trastuzumab y pertuzumab seguido de 12 ciclos de trastuzumab y pertuzumab después de la cirugía. Se determinó la tasa de RCp (ypT0/is y ypN0) como el objetivo primario del estudio, que fue del 44 % en el grupo de TDM-1 + pertuzumab y del 56 % en el grupo que combinaba quimioterapia con anti-HER2 (trastuzumab + pertuzumab) ( $p = 0,016$ ). Un aspecto a destacar fue que, en el grupo de pertuzumab + TDM-1, hubo un 7 % de las pacientes que interrumpieron, por lo menos, uno de los componentes del tratamiento neoadyuvante por progresión de la enfermedad, mientras que en el grupo de quimioterapia con anti-HER2 fue de  $<$  1 %. Sin embargo, se observaron mayores efectos adversos severos en el grupo que combi-

naba quimioterapia + anti-HER2 respecto al que recibía TDM-1 + pertuzumab (29 % frente al 5 %, respectivamente). En este estudio, al igual que en otros anteriormente descritos, volvió a observarse una mayor tasa de RCp en aquellas pacientes con receptores hormonales negativos, independientemente del grupo en el que habían sido asignadas aleatoriamente.

Se realizó un análisis a los 3 años del estudio KRISTINE (26) para evaluar alguno de los objetivos secundarios determinados inicialmente, como la supervivencia libre de eventos. Lo que se observó en este análisis fue que el riesgo de eventos fue mayor en el grupo de TDM-1 + pertuzumab que en el grupo de quimioterapia con anti-HER2. Se objetivaron más casos de progresión locorregional en el grupo de TDM-1 + pertuzumab antes de la cirugía (6,7 %) y más casos de recurrencia tras la cirugía (1,3 %). Por ello, la tasa de supervivencia libre de eventos a los 3 años fue mayor en el grupo de quimioterapia con anti-HER2 (94,2 %) que en el grupo de TDM-1 + pertuzumab (85,3 %).

Hoy en día el uso de TDM-1 no se recomienda como tratamiento neoadyuvante en las pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivo, ya que no ha demostrado mayores tasas de RCp que con otras combinaciones. Por otro lado, su uso con otro anti-HER2 sin quimioterapia, además de que no incrementa la tasa de RCp, aumenta el riesgo de progresión locorregional a corto plazo y el de recurrencia a largo plazo (Tabla III).



TABLA III.  
ESTUDIOS CON PERTUZUMAB + TDM-1 NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora	Efectos adversos $\geq$ G3	Toxicidad cardíaca
KRISTINE 2018	Grupo A: TDM-1 (3,6 mg/kg) + PTZ (C1 840 mg $\rightarrow$ 420 mg) $\times$ 6	n = 444 (HER2+)	NR	Grupo A: 44 % RH+: 35,1 % RH-: 54,2 %	Grupo A: 42 %	Neutropenia febril (A: 0 %; B: 11 %)	NR
	Fase III (25)	Grupo B: Doce (75) + CBDCA (AUC6 c/ 3 sem) + TTZ (C1 8 mg/kg $\rightarrow$ 6 mg/kg) + PTZ $\times$ 6		Grupo B: 221 RH+: 38 % RH-: 62 %			

RCp: respuesta completa patológica; Cx: cirugía; pts: pacientes; sc: subcutáneo; ev: endovenoso; GI: gastrointestinal; QT: quimioterapia; P: paclitaxel; FEC: fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; TTZ: trastuzumab; Doxo: doxorubicina; Ciclo: ciclofosfamida; MTX: metotrexate; 5FU: fluorouracilo; EC: epirubicina + ciclofosfamida; Doce: docetaxel; PTZ: pertuzumab; CBDCA: carboplatino; T-DM1: trastuzumab emtansina; NR: no reportado; G3: grado 3; tm: tratamiento; RH+: receptores hormonales positivos; RH-: receptores hormonales negativos; sem: semanas; c/: cada; C1: primer ciclo. \*Toxicidad cardíaca: definida como disminución de la fracción de eyección > 10 %.

#### TRASTUZUMAB + LAPATINIB

Lapatinib es un fármaco inhibidor de la actividad tirosina cinasa que actúa sobre el dominio intracelular de HER1/HER2, compitiendo por el sitio de unión de APT, impidiendo su fosforilación y la activación del ciclo celular e induciendo apoptosis (27).

Existen varios estudios que han evaluado la eficacia de lapatinib combinado con otros fármacos como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo.

Uno de esos estudios es el NeoALTTO (28). Se trata de un estudio de fase III en el que se asignaron aleatoriamente 455 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo a recibir tratamiento neoadyuvante en 3 grupos: lapatinib durante 6 semanas seguido de paclitaxel semanal durante 12 semanas junto con lapatinib (grupo A); trastuzumab durante 6 semanas seguido de paclitaxel y trastuzumab semanal durante 12 semanas (grupo B), y lapatinib y trastuzumab durante 6 semanas seguido de paclitaxel y trastuzumab semanal durante 12 semanas junto con lapatinib (grupo C). Tras la cirugía, las pacientes recibían como tratamiento adyuvante el mismo fármaco anti-HER2 que se les asignó para la neoadyuvancia. Como en otros estudios, el objetivo primario fue la tasa de RCp (ypT0/is). Esta fue superior en el grupo de la combinación anti-HER2 (lapatinib + trastuzumab), que fue del 51,3 % (en el grupo A

fue del 24,7 % y en el grupo B, del 29,5 %,  $p = 0,0001$ ). En los tres grupos la tasa de RCp también fue superior en aquellas pacientes con receptores hormonales negativos respecto a los positivos. A pesar de la mayor tasa de RCp con la combinación de anti-HER2, en general se reportaron más efectos adversos de grado 3-4 en los dos grupos en los que se utilizó lapatinib (lo que ocasionó la interrupción del tratamiento en 30 casos).

En el estudio de fase II CHER-LOB (29) también se asignaron aleatoriamente 121 pacientes en 3 grupos: paclitaxel semanal durante 12 semanas seguido de 4 ciclos de FEC concomitante con trastuzumab semanal desde el inicio del tratamiento (grupo A); el mismo esquema de quimioterapia concomitante con lapatinib (grupo B), y el mismo esquema de quimioterapia concomitante con trastuzumab semanal y lapatinib (grupo C). La tasa de RCp (ypT0/is y ypN0) fue el objetivo primario del estudio. En este estudio volvió a demostrarse que la combinación de dos fármacos anti-HER2 como tratamiento neoadyuvante proporciona una mayor tasa de RCp (46,7 %) que cuando solo se usa uno (la tasa de RCp del grupo A fue del 13,1 % y en el grupo B, del 26,3 %) ( $p = 0,019$ ). Similar al estudio NeoALTTO, en este también se observaron mayores efectos adversos en los dos grupos que usaron lapatinib en el tratamiento neoadyuvante. Un total de 42 pacientes necesitaron interrumpir el fármaco anti-HER2 (17 en el grupo B y 25 en el grupo C).

En el estudio de fase III NSABP B-41 (30) se asignaron aleatoriamente 529 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo a recibir tratamiento neoadyuvante en 3 grupos: quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos (4 ciclos de epirubicina y ciclofosfamida seguido de paclitaxel semanal durante 12 semanas) junto con trastuzumab semanal concomitante con los taxanos (grupo A), el mismo esquema de quimioterapia junto con lapatinib concomitante con taxanos (grupo B) y el mismo esquema de quimioterapia junto con trastuzumab semanal y lapatinib, ambos concomitantes con taxanos (grupo C). Tras la cirugía, los tres grupos recibieron trastuzumab adyuvante hasta completar un año de tratamiento. El objetivo primario del estudio fue medir la tasa de RCp (ypT0/is). Se detectó mayor porcentaje de interrupciones del tratamiento anti-HER2 por efectos adversos en los dos grupos que usaron lapatinib (24 % en el grupo B y 26 % en el grupo C) que en el que usó solo trastuzumab (15 %). La tasa de RCp fue mayor en el grupo de combinación de los fármacos anti-HER2, pero a diferencia de otros estudios, este resultado no fue estadísticamente significativo (grupo A: 52,5 %, grupo B: 45,4 % y grupo C: 62 %) (grupo A frente al grupo C:  $p = 0,095$ ; grupo A frente al grupo B:  $p = 0,99$ ). De la misma manera que en otros estudios comentados previamente, se observó un aumento de la tasa de RCp en las pacientes con receptores hormonales negativos y también se objetivaron más efectos adversos de grados 3-4 en los grupos tratados con lapatinib.

Existe otro estudio, el GeparQuinto (31), que no evaluó el uso de lapatinib con otro anti-HER2 asociado a quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, sino que lo comparó con trastuzumab. Se trata de un estudio de fase III en el que se asignaron aleatoriamente 620 pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivo a recibir quimioterapia basada en antraciclinas (epirubicina y ciclofosfamida) con trastuzumab durante 4 ciclos seguidos de docetaxel con trastuzumab durante 4 ciclos o a recibir el mismo esquema de quimioterapia asociado a lapatinib desde el inicio del tratamiento neoadyuvante. Tras la cirugía, ambos grupos recibían trastuzumab adyuvante hasta completar un año de tratamiento. El objetivo primario del estudio fue la tasa de RCp (ypT0 y ypN0), que fue del 30,3 % en el grupo de quimioterapia con trastuzumab y del 22,7 % en el grupo de quimioterapia con lapatinib ( $p = 0,04$ ). Cabe destacar que el 17 % de las pacientes del grupo de lapatinib tuvieron que interrumpir el tratamiento y continuar con quimioterapia, en comparación con el 4 % en el grupo de trastuzumab. Ante los resultados de este estudio, no se recomienda usar lapatinib como único tratamiento anti-HER2 asociado a quimioterapia en este tipo de pacientes.

Tras la evidencia del beneficio en RCp con la terapia de doble bloqueo anti-HER2 en estas pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, el estudio PAMELA (32)

quiso ir un paso más allá. Se trata de un estudio de fase II de un solo grupo en el que se pretendió demostrar que las pacientes con el subtipo HER2 enriquecido con cáncer de mama HER2 positivo eran aquellas que obtenían una mayor tasa de RCp (ypT0/is) con el doble bloqueo anti-HER2 (lapatinib y trastuzumab) sin quimioterapia. Los subtipos moleculares intrínsecos se determinaron con el predictor PAM50. De las 151 pacientes reclutadas en el estudio, 101 (67 %) se identificaron con el subtipo HER2 enriquecido. De estas, el 41 % obtuvo una RCp respecto al 10 % en las pacientes sin HER2 enriquecido ( $p = 0,0004$ ). En el global de las pacientes, la RCp fue del 30 %. No obstante, a pesar de que la tasa de RCp no fue superior respecto a otros estudios, este trabajo mostró que el subtipo molecular HER2 enriquecido podría considerarse como un predictor de sensibilidad al doble bloqueo anti-HER2 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

Los estudios anteriormente descritos reafirman que el doble bloqueo anti-HER2 en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo consigue una mayor tasa de RCp que el uso de un solo fármaco anti-HER2. Sin embargo, el elevado número de efectos adversos con la combinación de trastuzumab y lapatinib y las consecuentes interrupciones de tratamiento han limitado su uso en la neoadyuvancia (Tabla IV).

#### DEESCALAR TRATAMIENTO

Tal y como ha podido observarse en algunos estudios comentados previamente, existe un porcentaje de pacientes que consiguen una RCp solo con el doble bloqueo anti-HER2 sin quimioterapia (NeoSphere trastuzumab + pertuzumab RCp: 16,8 %; KRISTINE TDM-1 + pertuzumab RCp: 44 %; PAMELA lapatinib + trastuzumab RCp: 30 %), lo que a su vez ocasiona un menor porcentaje de efectos adversos derivados de la misma quimioterapia. Por ese motivo se han realizado otros estudios que pretenden demostrar si es posible desescalar el tratamiento neoadyuvante, sobre todo en las pacientes que consiguen una rápida respuesta con el doble bloqueo anti-HER2.

Revisando los trabajos mencionados, el subgrupo de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y receptores hormonales negativos presenta mayores tasas de RCp respecto a aquellas con receptores hormonales positivos. Por lo tanto, podría suponerse que este subgrupo de pacientes podría presentar una mejor respuesta al doble bloqueo anti-HER2 sin necesidad de recibir quimioterapia.

Uno de los estudios que analizó esta hipótesis fue el fase II WSG-ADAPT, que evaluó por separado la respuesta de estas dos entidades (HER2 positivo con receptores hormonales positivos o negativos).

TABLA IV.  
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB + LAPATINIB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora	Efectos adversos $\geq$ G3	Toxicidad cardíaca
NeoALTTO 2012 Fase III (28)	Grupo A: LP (1500 mg) $\times$ 6 sem $\rightarrow$ P (80 c/ sem) + LP (1500 mg) $\times$ 12 sem	n = 455 (HER2+)	Grupo A: 24,7 % RH+: 16,1 % RH-: 33,7 %	Grupo A: 20 %	Grupo A: 42,9 %	Diarrea (A: 23,4 %; B: 2 %; C: 21,1 %)	
	Grupo B: TTZ (C1 4 mg/kg $\rightarrow$ 2 mg/kg c/ sem) $\times$ 6 sem $\rightarrow$ P + TTZ $\times$ 12 sem	Grupo B: 154 RH+: 51,9 % RH-: 48,1 %	Grupo B: 29,5 % RH+: 22,7 % RH-: 36,5 %	Grupo B: 27,6 %	Grupo B: 38,9 %	Toxicidad hepática (A: 17,5 %; B: 7,4 %; C: 9,9 %)	NR
	Grupo C: LP (1000 mg) + TTZ $\times$ 6 sem $\rightarrow$ P + LP (1000 mg) + TTZ $\times$ 12 sem	Grupo C: 152 RH+: 50,7 % RH-: 49,3 %	Grupo C: 51,3 % RH+: 41,6 % RH-: 61,3 %	Grupo C: 46,8 %	Grupo C: 41,4 %	Neutropenia (A: 14,3 %; B: 1,3 %; C: 7,2 %)	
						Alteración cutánea (A: 6,5 %; B: 2,7 %; C: 6,6 %)	
						Neutropenia (A: 39 %; B: 36 %; C: 41 %)	
					Diarrea (A: 2,7 %; B: 33,3 %; C: 34,8 %)		
CHER-LOB 2012 Fase II (29)	Grupo A: P (80 c/ sem) + TTZ (C1 4 mg/kg $\rightarrow$ 2 mg/kg) $\times$ 12 sem $\rightarrow$ FEC (600, 75, 600) $\times$ 4 + TTZ sem	n = 121 (HER2+)		Grupo A: 25 %	Grupo A: 66,7 %		
	Grupo B: P $\times$ 12 sem + LP (1500 mg) $\rightarrow$ FEC $\times$ 4 + LP (1500 mg)	Grupo B: 39 RH+: 61,5 % RH-: 38,5 %	NR	Grupo B: 26,3 %	Grupo B: 57,9 %	Toxicidad cutánea (A: 5,5 %; B: 12,8 %; C: 10,8 %)	2-3 % en todos los grupos
	Grupo C: P + TTZ $\times$ 12 sem + LP (1000 mg) $\rightarrow$ FEC $\times$ 4 + TTZ + LP (1000 mg)	Grupo C: 46 RH+: 60,9 % RH-: 39,1 %		Grupo C: 46,7 %	Grupo C: 68,9 %	Toxicidad hepática (A: 2,7 %; B: 12,8 %; C: 4,3 %)	

(Continúa en la página siguiente)

TABLA IV (CONT.).  
ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB + LAPATINIB NEOADYUVANTE COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora	Efectos adversos ≥ G3	Toxicidad cardíaca
GeparQuinto 2012	Grupo A: EC (90, 600) + TTZ (C1 8 mg/kg → 6 mg/kg c/ 3 sem) × 4 → Doce (100) + TTZ × 4	n = 620 (HER2+) Grupo A: 309 RH+: 55 % RH-: 45 %	NR	Grupo A: 30,3 %	Grupo A: 63,6 %	Neutropenia (A: 79,5 %; B: 75,5 %)	Grupo A: 0,3 %
	Grupo B: EC + LP (C1 1000 mg → 1250 mg) × 4 → Doce + LP (C1 1000 mg → 1250 mg) × 4			Grupo B: 22,7 %	Grupo B: 58,6 %	Diarrea (A: 2,6 %; B: 11,7 %)	Grupo B: 2,6 %
NSABP B-41 2013	Grupo A: Doxo (60) + Ciclo (600) × 4 → P (80 c/ sem) + TTZ (C1 4 mg/kg → 2 mg/kg c/ sem) × 4	n = 529 (HER2+) Grupo A: 181 RH+: 67 % RH-: 33 %	Grupo A: 52,5 % RH+: 46,7 % RH-: 65,5 %	Grupo A: 49,4 % RH+: 45,5 % RH-: 58,2 %	NR	Neutropenia (A: 13 %; B: 12 %; C: 12 %)	Grupo A: 14 %
	Grupo B: Doxo + Ciclo × 4 → P + LP (1500 mg) × 4		Grupo B: 53,2 % RH+: 48 % RH-: 60,6 %	Grupo B: 47,4 % RH+: 42 % RH-: 54,9 %		Diarrea (A: 2 %; B: 20 %; C: 27 %)	Grupo B: 22 %
	Grupo C: Doxo + Ciclo × 4 → P + TTZ + LP (1000 mg) × 4		Grupo C: 174 RH+: 62 % RH-: 38 %	Grupo C: 62 % RH+: 55,6 % RH-: 73 %		Grupo C: 60,2 % RH+: 54,6 % RH-: 69,8 %	Toxicidad cutánea (A: 0 %; B: 4 %; C: 1 %)
PAMELA 2017	LP (1000 mg) + TTZ (C1 8 mg/kg → 6 mg/kg) × 18 sem	n = 151 (HER2+) RH+: 51 % RH-: 49 %	HER2+: 30 % RH+: 18 % RH-: 43 %	HER2 enriq: 35 %	NR	Diarrea: 3 %	NR
			HER2 enriq: 101 RH+: 38 % RH-: 63 %	HER2 enriq: 41 % RH+: 32 % RH-: 46 %		HER2 n-enriq: 10 %	
Fase II (32)		HER2 n-enriq: 50 RH+: 78 % RH-: 22 %	HER2 n-enriq: 10 % RH+: 5 % RH-: 27 %			Toxicidad hepática: 3 %	

RCp: respuesta completa patológica; Cx: cirugía; pts: pacientes; sc: subcutáneo; ev: endovenoso; GI: gastrointestinal; QT: quimioterapia; P: paclitaxel; FEC: fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida; TTZ: trastuzumab; Doxo: doxorubicina; Ciclo: ciclofosfamida; MTX: metotrexate; 5FU: fluorouracilo; EC: epirrubicina + ciclofosfamida; Doce: docetaxel; PTZ: pertuzumab; CBDCA: carboplatino; T-DMI: trastuzumab emtansina; LP: lapatinib; NR: no reportado; G3: grado 3; tm: tratamiento; RH+: receptores hormonales positivos; RH-: receptores hormonales negativos; c/:cada; sem: semanas; enriq: enriquecido; n-enriq: no enriquecido; C1: primer ciclo. \*Toxicidad cardíaca: Definida como disminución de la fracción de eyección > 10 %.

En el subgrupo de HER2 positivo y receptores hormonales negativos (WSG-ADAPT) (33) se evaluó la no inferioridad en la tasa de RCp (ypT0/is y ypN0) con el doble bloqueo anti-HER2 con o sin quimioterapia. Se asignaron aleatoriamente 160 pacientes en dos grupos: a 4 ciclos de pertuzumab y trastuzumab (grupo A) o a 4 ciclos de paclitaxel semanal asociado al doble bloqueo anti-HER2 (grupo B). Se detectó una tasa de RCp significativamente mayor en el grupo que combinaba taxanos con el doble bloqueo HER2, que fue del 90,5 % respecto al 34,4 % con el doble bloqueo anti-HER2. Por lo tanto, el subgrupo de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con receptores hormonales negativos se benefician del doble bloqueo anti-HER2 asociado a quimioterapia y no estaría indicado desescalar el tratamiento en ellas.

En el subgrupo HER2 positivo y receptores hormonales positivos (WSG-ADAPT) (34) se analizó si la terapia endocrina asociada a terapia anti-HER2 podría tener un papel en el tratamiento neoadyuvante sin administrar quimioterapia. Se asignaron aleatoriamente 380 pacientes en tres grupos a recibir durante 12 semanas: TDM-1 (grupo A), TDM-1 asociado a terapia endocrina (grupo B) y trastuzumab asociado a terapia endocrina (grupo C). En un análisis intermedio se observó que, en general, la tasa de RCp fue del 30,8 % (grupo A: 40,5 %, grupo B: 45,8 % y grupo C: 6,7 %). Por lo tanto, en este subgrupo de pacientes con sensibilidad hormonal podría valorarse desescalar el tratamiento (incluso a TDM-1 exclusivamente), aunque sería necesario evaluar estos resultados en más estudios prospectivos.

Otro aspecto relevante a la hora de desescalar el tratamiento es valorar el uso o no de antraciclina en el tratamiento neoadyuvante. En el estudio de fase III TRAIN-2 (35) se evaluó la tasa de RCp (ypT0/is y ypN0) en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con esquemas de tratamiento que incluían o no antraciclina asociado a doble bloqueo anti-HER2. Se asignaron aleatoriamente 438 pacientes en dos grupos en los que se asociaba doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) desde el inicio del tratamiento, pero los esquemas de quimioterapia eran diferentes: el grupo A incluía antraciclina (FEC) durante 3 ciclos seguidos de 6 ciclos de paclitaxel semanal y carboplatino, y el grupo B no incluía antraciclina (consistía en 9 ciclos de paclitaxel semanal y carboplatino). La diferencia de la tasa de RCp entre los 2 grupos no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,95$ ). En el grupo A fue del 67 % y en el grupo B, del 68 %. Asimismo, los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Se observó un incremento de casos de neutropenia febril y de toxicidad cardíaca en el grupo de antraciclina.

El estudio PHERGain (36) evaluó la desescalada o la escalada del tratamiento neoadyuvante mediante el análisis de respuesta objetivada por PET-TC. Se trata de un estudio de fase II en el que se asignaron aleato-

riamente 356 pacientes en 2 grupos: el grupo A recibía quimioterapia (docetaxel y carboplatino) asociada a doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) y el grupo B recibía únicamente el doble bloqueo anti-HER2. Antes del tratamiento se realizaba un PET-TC basal y se repetía en ambos grupos tras recibir los primeros 2 ciclos y, en función del resultado, podía modificarse el tratamiento. En el grupo A las pacientes continuaban con el mismo esquema de tratamiento durante 4 ciclos independientemente de la respuesta objetivada; en cambio, en el grupo B, si después del PET-TC no se objetivaba respuesta al tratamiento, se escalaba y se añadía docetaxel + carboplatino al doble bloqueo anti-HER2 durante 6 ciclos más. Si, por el contrario, en el grupo B sí que se observaba respuesta, se continuaba con el doble bloqueo anti-HER2 durante 6 ciclos más. Del total de pacientes, se observó respuesta por PET-TC en 288 (81 %) tras 2 ciclos de tratamiento, de las que 86 (37,9 %) del grupo B obtuvieron finalmente una RCp (ypT0/is y ypN0) ( $p < 0,0001$ ). En las no respondedoras por PET-TC, se objetivó una tasa de RCp del 10 % en el grupo A y del 25,9 % en el grupo B (Tabla V).

A pesar de usar el mismo esquema de tratamiento neoadyuvante, existen varios factores que pueden conllevar a que pacientes con cáncer de mama HER2 positivo obtengan tasas de RCp diferentes (por ejemplo, el estado de los receptores hormonales, el subtipo molecular intrínseco, etc.). Por ese motivo se han realizado distintos estudios: para intentar averiguar qué factores influyen en la respuesta al tratamiento y, por lo tanto, encontrar a las pacientes que podrían beneficiarse del doble bloqueo anti-HER2 y las que requerirían la combinación con quimioterapia.

Recientemente se ha desarrollado una prueba que brinda estimaciones precisas del riesgo de recurrencia y de la probabilidad de lograr RCp en el cáncer de mama HER2 positivo en etapas tempranas. Se trata de la prueba HER2DX (37), un clasificador basado en características clínicas y en la expresión de 27 genes que es capaz de proporcionar dos puntuaciones independientes para predecir tanto la supervivencia a largo plazo como la probabilidad de conseguir una RCp en pacientes con cáncer de mama precoz HER2. Conocer esta información antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante podría permitir la identificación de aquellas pacientes que pudiesen beneficiarse de una escalada o desescalada del tratamiento. No obstante, se requieren más estudios para valorar qué situaciones serían las adecuadas para el uso de esta prueba.

## DISCUSIÓN

El subtipo HER2 positivo es uno de los fenotipos más agresivos dentro del cáncer de mama. Debido al desarrollo de fármacos que bloquean la unión del ligando a su receptor a través de la membrana extra-

TABLA V.  
ESTUDIOS PARA VALORAR DESESCALAR TRATAMIENTO COMENTADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Tratamiento	Población	RCp mama	RCp mama + axila	Cx conservadora	Efectos adversos $\geq$ G3	Toxicidad cardíaca
WSG-ADAPT 2017 Fase II (33)	Grupo A: P (80 c/ 3 sem) + TTZ (C1 8 mg/kg $\rightarrow$ 6 mg/kg) + PTZ (C1 840 mg $\rightarrow$ 420 mg) $\times$ 12 sem Grupo B: TTZ + PTZ $\times$ 12 sem	n = 134 (HER2+/RH-) Grupo A: 42 Grupo B: 92	NR	Grupo A: 90,5 % Grupo B: 34,4 %	NR	NR (no especifican el grado del efecto adverso)	Grupo A: 2,4 % Grupo B: 0 %
TRAIN-2 2018 Fase III (35)	Grupo A: FEC (500, 90, 500) + TTZ (C1 8 mg/kg $\rightarrow$ 6 mg/kg c/ 3 sem) + PTZ (C1 840 mg $\rightarrow$ 420 mg) $\times$ 3 $\rightarrow$ P (80 d1 y d8) + CBDCA (AUC6) + TTZ + PTZ $\times$ 6 Grupo B: P + CBDCA + TTZ + PTZ $\times$ 9	n = 438 (HER2+) Grupo A: 219 HR+: 59 % HR-: 41 % Grupo B: 219 HR+: 58 % HR-: 42 %	NR	Grupo A: 67 % RH+: 51 % RH-: 89 % Grupo B: 68 % RH+: 55 % RH-: 84 %	Grupo A: 56 % Grupo B: 60 %	Neutropenia (A: 42 %; B: 48 %) Diarrea (A: 12 %; B: 17 %) Hipocalemia (A: 8 %; B: 4 %) Neuropatía sensitiva periférica (A: 5 %; B: 7 %)	Grupo A: 3 % Grupo B: < 1 %
PHERGain 2021 Fase II (36)	Grupo A: Doce (75) + CBDCA (AUC6) + TTZ sc (600 mg) + PTZ (C1 840 mg $\rightarrow$ 420 mg) $\times$ 2 $\rightarrow$ PET-TC $\rightarrow$ Mismo esquema $\times$ 4 $\rightarrow$ IQ $\rightarrow$ TTZ sc + PTZ (+ terapia endocrina si RH+) Grupo B: TTZ sc + PTZ (+ terapia endocrina si RH+) $\times$ 2 $\rightarrow$ PET-TC: *Si respuesta: TTZ sc + PTZ (+ terapia endocrina si RH+) $\times$ 6 $\rightarrow$ IQ -Si RCp: TTZ sc + PTZ (+terapia endocrina si RH+) $\times$ 10 -Si no RCp: Doce + CBDCA + TTZ sc + PTZ $\times$ 4  *No respuesta: Doce + CBDCA + TTZ + PTZ $\times$ 6 $\rightarrow$ IQ $\rightarrow$ TTZ + PTZ (terapia endocrina si RH+) $\times$ 10	n = 356 (HER2+) Grupo A: 71 RH+: 62 % RH-: 38 % Grupo B: 285 RH+: 67 % RH-: 33 %	NR	Grupo A: 57,7 % -Respondedores por PET-TC con RCp: 65,6 % (40/61) -No respondedores por PET-TC con RCp: 10 % (1/10) Grupo B: 35,4 % -Respondedores por PET-TC con RCp: 37,9 % (86/227) -No respondedores por PET-TC con RCp: 25,9 % (15/58)	NR	Neutropenia (A: 12 %; B: 5 %) Diarrea (A: 10 %; B: 2 %) Estomatitis (A: 9 %; B: < 1 %)	NR

RCp: respuesta completa patológica; Cx: cirugía; pts: pacientes; sc: subcutáneo; ev: endovenoso; GI: gastrointestinal; QT: quimioterapia; P: paclitaxel; FEC: fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; TTZ: trastuzumab; Doxo: doxorubicina; Ciclo: ciclofosfamida; MTX: metotrexate; 5FU: fluorouracilo; EC: epirubicina + ciclofosfamida; Doce: docetaxel; PTZ: pertuzumab; CBDCA: carboplatino; T-DMI: trastuzumab emtansina; LP: lapatinib; NR: no reportado; G3: grado 3; ttm: tratamiento; RH+: receptores hormonales positivos; RH-: receptores hormonales negativos; c/:cada; sem: semanas; enriq: enriquecido; n-enriq: no enriquecido; C1: primer ciclo. \*Toxicidad cardíaca: definida como disminución de la fracción de eyección > 10 %.

o intracelular, las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico alcanzaron mejores tasas de SG y de SLP. Estos mismos fármacos trasladados al escenario de la enfermedad precoz demostraron también que mejoraban el pronóstico y que aumentaban la posibilidad de conseguir respuestas completas en la neoadyuvancia (3,4).

Inicialmente la incorporación de trastuzumab al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia dobló la tasa de RCp respecto a quimioterapia sola (estudio NOAH) (13): del 20 al 40 % sin aumentar la toxicidad cardíaca. Además, en estudios posteriores se observó que esos resultados se traducían en mayores SG y SLE.

Añadir trastuzumab al tratamiento con antraciclina y taxanos y posteriormente continuar con el fármaco anti-HER2 hasta completar un año también demostró un aumento en la SG. Por otro lado, la administración concomitante de trastuzumab con antraciclina no parece aportar mayor beneficio en la tasa de RCp. Su uso se acepta de forma concomitante a taxanos y secuencialmente a antraciclina (estudio Z1041) (17).

El doble bloqueo anti-HER2 se ha explorado en varios estudios (pertuzumab + trastuzumab, TDM-1 + pertuzumab, lapatinib + trastuzumab, etc.) con el objetivo de aumentar la tasa de RCp bloqueando distintas uniones con el receptor HER2. El fase II NeoSphere (19) fue uno de los primeros estudios que demostró que el doble bloqueo con pertuzumab + trastuzumab asociado a quimioterapia aportaba mayores tasas de RCp que con solo un fármaco anti-HER2, sin ocasionar más toxicidad cardíaca. Existen otros ensayos en los que se incluye el doble bloqueo con pertuzumab + trastuzumab y quimioterapia (TRYPHAENA [20] y BERENICE [21]) y en los que, aunque el objetivo primario fue la seguridad cardíaca, también mostraron un claro beneficio a favor de la combinación de fármacos anti-HER2 (con una tasa de RCp superior al 50 % en todos los grupos).

A partir del estudio (NeoSphere), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de pertuzumab + trastuzumab como parte del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo.

Otros estudios que analizan combinaciones entre fármacos anti-HER2 y quimioterapia vuelven a reafirmar que la tasa de RCp en el grupo tratado con el doble bloqueo anti-HER2 es superior respecto al que es tratado con uno de los dos fármacos (RCp en torno al 40-60 % según el estudio) (28-31). Sin embargo, el doble bloqueo TDM-1 + pertuzumab no se recomienda como tratamiento neoadyuvante al objetivarse mayor progresión locorregional previa a la cirugía y mayor recurrencia de la enfermedad a largo plazo (KRISTINE) (25,26).

El papel de las antraciclina como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo se ha discutido ampliamente. El uso de esquemas de quimioterapia libre de antraciclina (docetaxel + carboplatino)

parece una opción válida, ya que la tasa de RCp es similar a los esquemas que incluyen antraciclina y, además, la toxicidad cardíaca es menor (TRAIN-2 [35] y TRYPHAENA [20]). En el estudio BCIRG-006 (38) de adyuvancia, la SG y la SLE a 5 años no fueron superiores en el grupo que incluía antraciclina ( $p = 0,04$ ). Sin embargo, en el estudio TRYPHAENA, el grupo tratado sin antraciclina presentó mayor número de efectos adversos severos.

El doble bloqueo anti-HER2 sin quimioterapia se ha explorado en otros estudios para intentar desescalar el tratamiento neoadyuvante. En el estudio NeoSphere (19) hubo casi un 17 % de pacientes que obtuvieron una RCp solo con la combinación de pertuzumab + trastuzumab, pero la rama en la que se añadía docetaxel obtuvo un 63,2 % de RCp en HER2+/RH-. Otro estudio de fase II mostró una clara diferencia en las tasas de RCp a favor del grupo tratado con doble bloqueo anti-HER2 + quimioterapia (WSG-ADAPT) respecto al que solo se trató con pertuzumab + trastuzumab (90,5 % frente al 34,4 %, respectivamente) en pacientes con receptores hormonales negativos (33). La tasa de RCp que se objetivó en el grupo tratado con quimioterapia + doble bloqueo anti-HER2 fue superior comparándola con el mismo grupo del estudio NeoSphere, lo que podría explicarse en parte por la inclusión de más tumores avanzados en comparación al estudio WSG-ADAPT y no tanto por el tipo de taxano utilizado.

Por otro lado, la heterogeneidad del cáncer de mama evidenciada en distintos estudios debida a la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas es también uno de los factores que intervienen en la variabilidad de la RCp en función del tratamiento utilizado. Por ese motivo, en algunos estudios se estratifican los receptores hormonales y se ha observado que, en aquellos que son negativos, las tasas de RCp son superiores respecto a los positivos.

En resumen, la terapia dirigida anti-HER2 ha supuesto un cambio significativo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 (tanto metastásico como en etapas más tempranas). En la neoadyuvancia, el doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab asociado a quimioterapia se ha asentado como pilar fundamental al obtener tasas de RCp superiores al 50 %. Usar esquemas sin antraciclina puede ser una opción válida, pero es importante individualizar el tratamiento o seleccionar a las pacientes en función de sus características clínico-patológicas.

La heterogeneidad del cáncer de mama HER2 positivo supone un reto de cara al tratamiento de las pacientes. Aunque no han podido identificarse claramente cuáles son los factores predictivos de respuesta a los distintos esquemas utilizados, sabemos que un porcentaje no despreciable de pacientes puede conseguir una RCp únicamente con el doble bloqueo. Esto podría suponer una opción para aquellas pacientes no tributarias a recibir qui-

mioterapia y evitar así sobre- o infratratamientos. Por ese motivo, a día de hoy es necesario realizar más estudios prospectivos para determinar mejor este último aspecto.

## CORRESPONDENCIA:

Elsa Dalmau  
Servicio de Oncología Médica  
Parc Taulí Hospital Universitari  
Parc Taulí, 1  
08208 Sabadell, Barcelona  
e-mail: edalmau@tauli.cat

## BIBLIOGRAFÍA

- DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(6):438-51. DOI: 10.3322/caac.21583
- Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(7):808-19. DOI: 10.1093/jnci/djaa201
- Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on Breast Cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020;26(12):2838-48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
- Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778-85. DOI: 10.1200/JCO.2007
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-82. DOI: 10.1126/science.3798106
- Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):751-60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6113
- Cortázar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986]. *Lancet* 2014;384(9938):164-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
- Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(2):460-9. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.2.460
- Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathological complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24:1037-44. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.6914
- Shi Y, Fan X, Deng H, et al. Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with Fcγ receptors on macrophages. *J Immunol* 2015;194(9):4379-86. DOI: 10.4049/jimmunol.1402891
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3676-85. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.032
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4
- Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2024-31. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8451
- Untch M, Fasching P, Konecny G, 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;25:3351-3351. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4930
- Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2012;13(9):869-78. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7
- Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;14(13):1317-25. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70502-3
- Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer cell* 2004;5:317-28. DOI: 10.1016/S1535-6108(04)00083-2
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2012;13(1):25-32. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182
- Swain SM, Ewer MS, Viale G, 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, multicentre, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 2018;29(3):646-53. DOI: 10.1093/annonc/mdx773
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet* 2016;17(6):791-800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7
- Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab.paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;17(3):345-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00542-2
- Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68:9280-90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1776
- Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2018;19(1):115-26. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7



26. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Three-year outcomes from the phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol* 2019;37(25):2206-16. DOI: 10.1200/JCO.19.00882
27. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001;1(2):85-94.
28. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3
29. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer, results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1989-95. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.0823
30. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;14(12):1183-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70411-X
31. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2012;13(2):135-44. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70397-7
32. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;18(4):545-54. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30021-9
33. Nitz U, Gluz O, Graeser M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): a final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017;28(11):2768-72. DOI: 10.1093/annonc/mdx494
34. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, et al. Abstract S5-03: Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR+ phase II trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy versus trastuzumab+endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive early breast cancer. *Cancer Res* 2016;76:S5-03. DOI: 10.1159/000444354
35. Van Ramshorst M, van der Voort A, van Werkhoven E, 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* 2018;19(12):1630-40. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9
36. Pérez-García JM, Gebhart G, Ruiz Borrego M, et al. Chemotherapy de-escalation using an <sup>18</sup>F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet* 2021;22(6):858-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00122-4
37. Prat A, Guarneri V, Pascual T, et al. Development and validation of the new HER2DX assay for predicting pathological response and survival outcome in early-stage HER2-positive breast cancer. *Lancet* 2022;75(8):103801. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103801
38. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1273-83. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383