



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Facultad de Medicina. Grado en Medicina.

TRABAJO FIN DE GRADO

**Actualización de los efectos cardiotóxicos
del tratamiento neoadyuvante con
anticuerpos frente a HER2 en el cáncer de
mama localizado**

Update on cardiotoxic effects of HER2 treatment in breast cancer

Pedro Torres Ramos

Tutores: Dra. Teresa Martín Gómez y Dr. Luis Figuero
Pérez

2025



COMPROMISO DE AUTORÍA

Yo, **Pedro Torres Ramos**, identificado con DNI **45940386W**, estudiante del **Grado de Medicina** en la **Universidad de Salamanca** declaro bajo juramento que mi trabajo de investigación es de mi autoría en colaboración con mis tutores y los datos presentados son reales y he respetado las normas internacionales de citas y referencias de las fuentes consultadas.

Así mismo, me COMPROMETO a asumir las consecuencias administrativas y/o penales que hubiera lugar si en la elaboración de mi trabajo de final de grado titulado "**Actualización de los efectos cardiotóxicos del tratamiento neoadyuvante con anticuerpos frente a HER2 en el cáncer de mama localizado**" se haya considerado datos falsos, falsificación, plagio, auto plagio, etc.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN Y ABSTRACT | 5 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 9 |
| 1.1 HISTORIA DEL CÁNCER DE MAMA Y SU IMPACTO | 9 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA..... | 11 |
| 1.3 FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA..... | 12 |
| 1.4 SIGNOS Y SÍNTOMAS..... | 13 |
| 1.5 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA..... | 13 |
| 1.5.1 HER2 POSITIVO..... | 14 |
| 1.6 DIAGNÓSTICO..... | 15 |
| 1.7 TRATAMIENTO | 16 |
| 1.7.1 ANTICUERPOS MONOCLONALES..... | 17 |
| 1.7.2 ANTRACICLINAS..... | 19 |
| 1.7.3 NEOADYUVANCIA EN TUMORES HER2 POSITIVO..... | 20 |
| 1.8 CARDIOTOXICIDAD..... | 22 |
| 1.8.1 MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA LA CARDIOTOXICIDAD..... | 25 |
| 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS | 28 |
| 2.1 OBJETIVO GENERAL..... | 29 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 29 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS | 31 |
| 3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 31 |
| 3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 31 |
| 3.3 VARIABLES ESTUDIADAS..... | 31 |



| | |
|---|-----------|
| 3.4 ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y ESTADÍSTICO..... | 32 |
| 4. RESULTADOS..... | 35 |
| 4.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS..... | 35 |
| 4.2 ESQUEMA DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE RECIBIDO..... | 36 |
| 4.3 TIPO DE CIRUGÍA..... | 36 |
| 4.4 TIPO DE RESPUESTA RADIOLÓGICA Y PATOLÓGICA..... | 37 |
| 4.5 NÚMERO Y TIPO DE PRUEBA CARDIOLÓGICA REALIZADA DURANTE EL SEGUIMIENTO..... | 38 |
| 4.6 EVOLUCIÓN DE LA FEVI TRAS EL TRATAMIENTO..... | 39 |
| 4.7 EVOLUCIÓN DE LA TROPONINA T Y DEL PRO-BNP..... | 40 |
| 4.8 TOXICIDAD CARDÍACA, SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO EN CONSULTAS DE CARDIOTOXICIDAD..... | 40 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 42 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 46 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 47 |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en el mundo y la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres. Los fármacos antiHER2 se han convertido en la terapia estándar del cáncer de mama localizado HER2+.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:

El objetivo principal es analizar la incidencia de la cardiotoxicidad de una combinación de fármacos basado en antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab con intención neoadyuvante en una cohorte de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de una cohorte de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas con intención neoadyuvante según un esquema basado en antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab entre junio de 2016 y enero de 2024 en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Se han seleccionado 63 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y se han recogido distintas variables relacionadas con el tumor, el paciente, el tratamiento y sus efectos secundarios.

RESULTADOS:

La mediana de seguimiento desde el tratamiento es de 54 meses. Se registró un descenso de la FEVI mayor del 10% en 13 (20%) de los pacientes. Ninguna de las pacientes ha presentado durante el seguimiento síntomas de insuficiencia cardíaca, descenso de la FEVI por debajo del 50% o elevación de marcadores cardíacos séricos. Solamente 7 (11%) pacientes fueron derivadas por sus oncólogos tratantes a la consulta de Cardiotoxicidad del Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

DISCUSIÓN:

La tasa de respuesta completa patológica (pCR) alcanzada en nuestra cohorte (63.5%) concuerdan con los resultados de estudios previos. En conjunto, los resultados de este estudio se alinean con la evidencia generada en los ensayos clínicos TRYPHAENA, NeoSphere y BERENICE, confirmando que la incorporación de pertuzumab y trastuzumab al tratamiento



neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo mejora las tasas de respuesta patológica sin incrementar significativamente la toxicidad cardíaca. No obstante, se deben implementar protocolos de seguimiento cardiológico más sistemáticos, para garantizar la seguridad a largo plazo.

CONCLUSIÓN:

Los resultados apoyan el uso de este enfoque terapéutico en la clínica, resaltando la importancia del uso de estrategias de seguimiento cardiológico exhaustivas para garantizar la seguridad de las pacientes.

PALABRAS CLAVES:

Cáncer de mama localizado HER2+, fármacos antiHER2, Trastuzumab, Pertuzumab, cardiotoxicidad.

ABSTRACT:

INTRODUCTION:

Breast cancer is the most common malignant neoplasm worldwide and the leading cause of cancer-related mortality in women. Anti-HER2 drugs have become the standard therapy for localized HER2-positive breast cancer.

JUSTIFICATION AND OBJECTIVES:

The main objective is to analyze the incidence of cardiotoxicity from a combination therapy based on anthracyclines, trastuzumab, and pertuzumab with neoadjuvant intent in a cohort of patients with HER2-positive breast cancer.

MATERIAL AND METHODS:

This is an observational, retrospective, and descriptive study of a cohort of patients with HER2-positive breast cancer treated with a neoadjuvant regimen based on anthracyclines,

trastuzumab, and pertuzumab between June 2016 and January 2024 at the Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. A total of 63 patients who met the inclusion criteria were selected. Various variables related to the tumor, the patient, the treatment, and its side effects were collected.

RESULTS:

The median follow-up since treatment was 54 months. A decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) greater than 10% was observed in 13 patients (20%). None of the patients developed symptoms of heart failure, LVEF below 50%, or elevated cardiac serum biomarkers during follow-up. Only 7 patients (11%) were referred by their treating oncologists to the Cardiotoxicity Clinic of the Cardiology Department at the Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

DISCUSSION:

The pathological complete response (pCR) rate achieved in our cohort (63.5%) is consistent with previous studies. Overall, the results align with the evidence generated by the TRYPHAENA, NeoSphere, and BERENICE clinical trials, confirming that the addition of pertuzumab and trastuzumab to neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer improves pathological response rates without significantly increasing cardiac toxicity. However, more systematic cardiological monitoring protocols should be implemented to ensure long-term safety.

CONCLUSION:

The results support the clinical use of this therapeutic approach and highlight the importance of implementing comprehensive cardiac monitoring strategies to ensure patient safety.

KEYWORDS:

Localized HER2-positive breast cancer, anti-HER2 drugs, Trastuzumab, Pertuzumab, cardiotoxicity.



INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es más que una sola enfermedad (1) que engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales que tienen un crecimiento y proliferación muy descontrolados, en donde estas células malignas pueden invadir tejidos circundantes y, en algunos casos, propagarse a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático o sanguíneo. Estas células desarrollan mutaciones que no pueden ser reparadas y que además pierden la capacidad de morir (2).

De acuerdo con los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer ha llegado a ser una de las principales enfermedades causante de muerte a nivel mundial, teniendo en el 2020 casi 10 millones de defunciones en los cuales entre los tipos de cáncer más comunes que se presentaron tenemos: cáncer de mama, pulmón, colon y recto, próstata (3). Nosotros a lo largo de este estudio nos enfocaremos en el cáncer de mama.

El tratamiento del cáncer es un tratamiento multidisciplinar ya que existen distintas terapias que se combinan para proporcionar un plan de tratamiento que aumente las posibilidades de curación, los cuales se establecen siguiendo protocolos que se emplean de forma generalizada en todos los hospitales, podemos encontrar tratamientos con cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, fármacos biológicos o terapias dirigidas (4)

Los médicos que se especializan en diferentes áreas para el tratamiento de cáncer, como la cirugía, oncología radioterápica y oncología médica, trabajan en conjunto con radiólogos y patólogos para crear un plan de tratamiento general, específico y personalizado en el cual combinan diferentes tipos de tratamientos, cabe mencionar que cada tratamiento va de acuerdo con el tipo de cáncer que presente el paciente.

1.1.Historia del cáncer de mama y su impacto

El cáncer de mama ha llegado a ser conocido y documentado desde la antigüedad, durante este tiempo y hasta la actualidad han existido avances significativos con respecto a la comprensión y tratamientos de esta enfermedad, siendo esto, el resultado de la contribución de numerosos científicos. Mencionaremos las situaciones más relevantes que se presentaron a lo largo del tiempo.

Los primeros indicios del cáncer de mama se remontan en la civilización egipcia, ya que se describe por primera vez en el Papiro Edwin Smith (5) entre el año 3000 y 2500 a.C. aquí nos brindan una descripción clara de los tumores de mama además que mencionan los primeros tratamientos del cáncer de mama, la cauterización o exéresis (**Figura 1**), en la edad media el cáncer de mama estaba vinculado a teorías supersticiosas, no hasta en la era moderna cuando se comienza a descubrir los misterios de esta enfermedad a través de avances notables en anatomía y patología. El cáncer de mama también se menciona en el Papiro Ebers (aproximadamente 1550 a.C.), donde se describen masas en los senos sin tratamiento efectivo conocido.(6)

Resulta de gran relevancia el descubrimiento de los genes HER2, BRCA1 y BRCA2 entre 1984 y 1995, lo que impulsaron terapias dirigidas para el tratamiento de este cáncer, ayudando a mejorar el pronóstico de esta enfermedad (7) y han permitido implementar estrategias de prevención, como la mastectomía profiláctica, en pacientes con alto riesgo. (8)

En los últimos años se ha desarrollado un grupo de fármacos, los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), en donde los anticuerpos dirigidos a proteínas del tumor se unen a un fármaco citotóxico para ser liberados dentro de la célula tumoral, siendo el trastuzumab protagonista en demostrar beneficios de gran magnitud en pacientes con cáncer de mama HER2+ sumándose también el tucatinib fármaco con gran actividad a nivel del SNC, la unión de estos fármacos junto con pertuzumab o TDM-1 han sido responsables en cambiar el pronóstico de estos pacientes. (9)

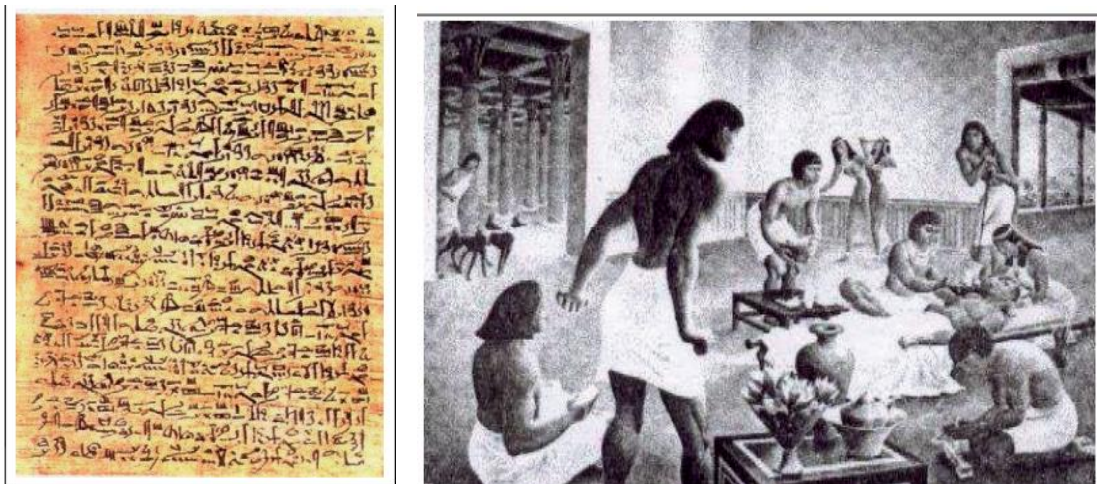


Figura 1. Papiro de Edwin Smith y tratamientos descritos

Hoy en día gracias a estos fármacos desarrollados, lo que hace dos décadas se consideraba un mal pronóstico, actualmente ya se logra una mayor supervivencia en estas pacientes.

El cáncer de mama ha tenido un importante impacto en la salud pública ya que es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, lo que refleja una necesidad continua de programas de detección, de tratamientos y de apoyo hacia los pacientes. No solo afecta a la salud física, sino que también tiene un impacto psicológico asociado con la identidad femenina, con su autoestima, la sexualidad y la maternidad, debido a las alteraciones y cambios en su imagen corporal, también se conoce que sufren sintomatología depresiva por las secuelas de los tratamientos (10)

En el área social también hay un importante impacto tanto en la vida familiar y en concreto en la relación de pareja, debe haber un apoyo incondicional en toda la trayectoria de la enfermedad pero en ocasiones el impacto de la enfermedad afecta profundamente a la unidad familiar interrumpiendo roles y estilos de vida. (11)

1.2. Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama se ha convertido en un importante problema de salud pública debido a su elevada incidencia, prevalencia y mortalidad, siendo el cáncer más frecuente entre las mujeres en España. (12)

A nivel mundial, según los datos de la International Agency for Research on Cancer (IARC), se diagnosticaron aproximadamente 2,308,897 nuevos casos de cáncer de mama en 2022. Esta cifra representa el 11,6% de todos los casos de cáncer diagnosticados en ese año. Respecto a su mortalidad, se produjeron 665,684 casos de muerte durante el 2022, lo que representa el 6.9% de las muertes por cáncer, situándole como el 4º tumor en mortalidad. (13)

En España, según las estimaciones de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), se espera que en 2024 se diagnostiquen alrededor de 36,395 nuevos casos de cáncer de mama en mujeres, situándose en el segundo tipo de cáncer más frecuente diagnosticado.

En las mujeres los más frecuentes fueron el de mama (36.395 casos), colon y recto (17.285 casos), pulmón (10.285 casos) y cuerpo uterino (7.305 casos).

La incidencia de cáncer de mama femenino ha aumentado, mientras que la mortalidad ha disminuido.

En cuanto a su prevalencia a nivel mundial se estimó a 5 años de 7.790.717 siendo el cáncer más prevalente (17.7%) y en España la prevalencia a los 5 años de cáncer de mama para el 2020 en mujeres fue de 5.144.233.

Entre los fallecimientos por tumor, las causas más frecuentes en España en 2024, como en años anteriores, fueron los cánceres de pulmón, colon, páncreas, mama y próstata, siendo el cáncer de mama el cuarto lugar (6.754).

Datos basados en cohortes internacionales estiman que el cáncer de mama HER2+ representa un 15%-25% del total de casos de cáncer de mama. (14)

Las estrategias de detección temprana y los cambios demográficos pueden jugar un papel crucial en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama a largo plazo, al permitir un diagnóstico y tratamiento oportunos.

1.3. Factores de riesgo del cáncer de mama

No se conocen las causas por las que se origina el cáncer de mama, pero se sabe que es un problema multifactorial, sabemos que el estrógeno cumple una función importante en la aparición de este tipo de cáncer.(15)

-Factores de riesgo que incrementan el riesgo del cáncer de mama

- Edad mayor a 40 años.
- Raza caucásica
- Antecedentes familiares de cáncer de mama
- Cáncer de mama previo
- Edad del primer embarazo > 30 años o nuliparidad
- Menarquia antes de los 12 años
- Menopausia tardía
- Enfermedades benignas de mama como quistes y tumores cancerosos

-Factores de riesgo y estilos de vida relacionados con el cáncer de mama



- Dieta rica en grasa
- Ingesta de alcohol
- Obesidad
- Tabaquismo
- Uso de hormonas por más de 10 años
- Excesiva radiación

1.4. Signos y síntomas

De acuerdo a la OMS la mayoría de las personas en fase temprana no suelen presentar síntomas, siendo importante la detección precoz, es en su fase más avanzada cuando suelen presentar distintos síntomas de los cuales pueden incluir (16):

- Nódulo o engrosamiento en el seno, suelen aparecer sin dolor.
- Cambio en el aspecto, forma y tamaño del seno.
- Aparición de hoyuelos, enrojecimiento, grietas u otros cambios en la piel.
- Cambio en el aspecto del pezón.
- Secreción de líquido anómalo o sanguinolento por el pezón.

1.5. Clasificación del cáncer de mama

Es especialmente importante conocer el tipo de cáncer de mama que tiene cada paciente para así poder determinar un tratamiento adecuado. Actualmente pueden ser determinados mediante técnicas de perfiles genómicos, como PAM50.

Hoy en día se pueden analizar los genes del cáncer de mama lo que ha dado lugar a una clasificación más precisa de este tipo de cáncer, de acuerdo con esta clasificación podemos encontrar 4 tipos de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B (los cuales pueden ser Her2 negativo o positivo), Her2 y basal like. El subtipo luminal A es el de mejor pronóstico y el basal like es el de peor pronóstico (17)

En la anatomía patológica cáncer de mama puede ser invasivo o no invasivo, el invasivo es aquel que se disemina a los tejidos adyacentes u órganos distantes, en cambio el no invasivo no se llega a extender más allá de los conductos de la leche ni a los lobulillos de las mamas,

según estudios alrededor del 80% son invasivos y alrededor del 20% es cáncer no invasivo. (18)(19)

1.5.1 HER2 positivo

El oncogén **HER2 (erbB-2/neu)** codifica una glicoproteína transmembrana de 185 kDa que pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), conformada por cuatro miembros principales: HER1 (EGFR), HER2, HER3 y HER4. Estos receptores desempeñan un papel clave en la regulación del crecimiento celular, diferenciación y supervivencia, a través de vías de señalización intracelular como PI3K/AKT y MAPK, que son fundamentales para la fisiología celular normal. (20)

El **gen HER2** produce proteínas HER2 que son receptores normalmente presentes en el tejido mamario sano, controlando el crecimiento y la reparación celular. Sin embargo, cuando el **gen HER2** experimenta amplificación o sobreexpresión, se producen cantidades excesivas de estos receptores en la superficie celular, lo que activa señales de proliferación descontrolada. Esta sobreexpresión es un fenómeno clave en el desarrollo de tumores HER2 positivos, que suelen caracterizarse por un comportamiento más agresivo, una alta tasa de proliferación y un peor pronóstico si no se tratan adecuadamente. (21)

Aproximadamente el **15-20% de los casos de cáncer de mama** presentan sobreexpresión de HER2. Esta característica molecular tiene gran importancia clínica porque permite la utilización de tratamientos dirigidos específicamente contra este receptor, como trastuzumab, pertuzumab, y conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), como T-DM1 (ado-trastuzumab emtansina). Para poder conocer si se pertenece a este grupo se utilizan técnicas como la inmunohistoquímica (IHC) ya que si se presenta una tinción intensa (3+) se considera un tumor Her2+. Otra técnica es el FISH. (22)

La técnica de IHC detecta la sobreexpresión de la proteína HER2 usando anticuerpos mono y policlonales que se unen a la proteína.

- Un resultado es IHQ positivo (3+ o +++) cuando la tinción de membrana es circunferencial completa e intensa en más del 10% de las células tumorales invasoras.
- Un resultado es IHQ equívoco (2+ o ++) cuando la tinción de membrana es circunferencial pero incompleta y/o débil / moderada en más del 10% de las células invasoras o si la tinción es completa e intensa en menos de ese 10% de células invasoras. Este resultado nos obliga a usar un test confirmatorio como el FISH.



- Un resultado es IHQ negativo (+ o -) cuando la tinción de membrana incompleta es poco perceptible o débil en más/menos del 10% de las células invasoras o cuando no se observa tinción.

El FISH es una técnica de amplificación génica que utiliza ADN marcado con una sonda fluorescente.

- Her2 FISH positivo se define como un promedio de más de 6 copias del gen HER2/ núcleo para sistemas de prueba sin una sonda de control interno o bien HER2/CEP 17 de más de 2,2.
- Her2 FISH negativo se define como la relación HER2/CEP17 de menos de 1,8 o un promedio de menos de cuatro copias del gen HER2 por núcleo para sistemas sin sonda de control interno. (23)

La amplificación o sobreexpresión de Her2 se asocia a unos de los tumores de cáncer de mama de peor pronóstico y de mayor agresividad, además puede ser un excelente factor predictor que se debe a su buena respuesta a la terapia anti her2, cuando una paciente con cáncer de mama es diagnosticada positivo a HER2 está cumpliendo con un factor pronóstico que como se sabe de acuerdo al tratamiento nos puede indicar una evolución clínica ya sea mejor o peor y también tiene un valor predictivo ya que consta con un tratamiento específico mostrando eficacia. (24)(25)

1.6. Diagnóstico

Según la Guía SEOM 2022 para el cáncer de mama en estadios tempranos aconseja que es necesario un examen clínico, radiológico y patológico, de las cuales deben realizarse las siguientes pruebas radiológicas para poder realizar un diagnóstico preciso (26):

- Mamografía bilateral y ecografía de la mama y los ganglios linfáticos regionales (I, A). La mamografía se trata de la prueba de elección para el cribado estándar.
- Pruebas de laboratorio (nivel evidencia III B). El análisis del calcio, fosfatasa alcalina, la función renal y hepática y el hemograma son pruebas rutinarias pero que no parece que mejoren la detección de metástasis.



- Resonancia magnética nuclear bilateral (nivel evidencia IB). Es el método de imagen con mayor sensibilidad, pero sus hallazgos deben ser confirmados histológicamente ante la posibilidad de falsos positivos.
- Biopsia con aguja gruesa (nivel evidencia IA). Proporciona información acerca de la histología tumoral, los receptores de estrógenos y progesterona y la expresión de HER2; además del grado histológico y el índice Ki67.
- Punción aspiración con aguja fina (nivel evidencia IIA). Tan sensible como la BAG, es menos específica. Es usada frecuentemente en la detección de afectación axilar cuando hay una sospecha por imagen
- Tomografía computarizada por emisión de positrones (nivel evidencia II A). No integrada en la práctica habitual, es útil en lesiones dudosas en el TC.
- Evaluación de la función cardíaca (nivel evidencia I A). Mediante ecocardiograma o MUGA, imperativa cuando se van a utilizar esquemas con antraciclina o terapias anti-HER2.

1.7. Tratamiento

Siempre, elegir el tratamiento para un cáncer de mama va a depender de factores como el estadio del tumor, la edad del paciente, estado de los receptores hormonales y también de la existencia de la amplificación del gen HER2, este tratamiento se va a basar en una combinación de cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia por lo que se, necesita el apoyo de un equipo multidisciplinar que incluyen oncólogos, ginecólogos, radiólogos, psicólogos, patólogos, cirujanos plásticos. (27)

Por ello, el tratamiento debe ser individualizado. Estos pueden ser locales como la cirugía y la radioterapia; sistémicas como la quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigidas. (28)

- La cirugía nos ayuda a eliminar una gran cantidad de células cancerígenas, existen dos tipos de cirugía la conservadora (que generalmente se acompañará de radioterapia adyuvante para reducir el riesgo de recidiva local) y la mastectomía.
- La radioterapia que consiste en el uso de rayos de alta energía para eliminar las células cancerígenas, las principales que se utilizan son la externa y braquiterapia.
- La quimioterapia que puede ser adyuvante que se realiza posterior a una cirugía y la neoadyuvante antes de una cirugía.



- La terapia hormonal se utiliza cuando existe un cáncer de mama con receptores hormonales positivos después de una cirugía y prevenir una recaída, se usa tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasas.
- En la terapia dirigida se utilizan anticuerpos dirigidos a alteraciones moleculares específicas en las células tumorales, como la sobreexpresión del gen **HER2**. Como es el caso del cáncer de mama Her2 +.

En los tumores de cáncer de mama HER2+ existen terapias en donde los tumores son candidatos a cirugía conservadora (tumorectomía) y biopsia del ganglio centinela después debe recibir QT más terapia anti-HER2, pero existe una tendencia actual donde se comienza QT y terapias anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) antes de la cirugía, la terapia neoadyuvante suele ser capaz de desaparecer el tumor en la pieza quirúrgica, tiene una mayor probabilidad de curación. (29)

1.7.1. Anticuerpos monoclonales

En la actualidad existen diferentes fármacos que están aprobados por la FDA para el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo como los anticuerpos monoclonales, que son proteínas creadas para adherirse a un objetivo específico en el sistema inmunitario como es el caso de la proteína HER2 presente en las células cancerosas, esta unión ayudará a detener el crecimiento de las células cancerosas. (30)

Trastuzumab (herceptin):

A finales de los años noventa el trastuzumab se convirtió en unas de las primeras terapias específicas contra el cáncer aprobadas por la FDA, tras demostrarse en ensayos clínicos que podía aumentar la supervivencia en mujeres con cáncer de mama metastásico que expresaba HER2+. (31)

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado que se dirige específicamente frente al dominio extracelular del receptor HER2 (ErbB2). (32) En casos donde las células cancerosas sobreexpresan HER2, trastuzumab puede ser efectivo al unirse específicamente a este receptor, bloqueando su actividad y afectando la proliferación celular y la supervivencia de las células cancerosas. Además, el trastuzumab estimula la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), permitiendo que las células

inmunitarias del paciente ataquen específicamente las células tumorales HER2 positivas (33).

Este fármaco se encuentra indicado ya sea en adyuvancia o neoadyuvancia para el tratamiento de cáncer de mama precoz en pacientes adultos con HER2 positivo y también para el cáncer de mama metastásico que así mismo cuyos tumores sobreexpresen HER2.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes que presenta este medicamento son la cardiotoxicidad, entre ellas se encuentran disfunción ventricular izquierda y, en casos graves, insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente cuando se combina con antraciclinas y a mayor edad.

Otros efectos que puede presentar son reacciones infusoras como fiebre y escalofrío, náuseas, vómitos, dolor, rigidez, cefalea, disnea, puede presentar toxicidad pulmonar. (34)

Pertuzumab:

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que a diferencia del trastuzumab este se une al subdominio II de la región extracelular del receptor HER2 que es crucial para la dimerización del HER2 con otros receptores de la misma familia, como HER3, además es producido por células de mamífero específicamente del ovario del hámster, a pesar de que al ser administrado solo inhibe la proliferación de células tumorales, la combinación de pertuzumab y trastuzumab potencia notablemente la actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto que sobreexpresan HER2. (35)

Pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K). (36) La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente.

Al igual que el trastuzumab este fármaco se encuentra indicado ya sea en adyuvancia o neoadyuvancia para el tratamiento de cáncer de mama precoz o metastásico que así mismo cuyos tumores sobreexpresen HER2.

Efectos secundarios

Entre los efectos secundarios más frecuentes tenemos diarrea, alopecia, recuento bajo de leucocitos, náuseas, fatiga, sarpullido, neutropenia periférica (34) . Es importante saber que

en algunas investigaciones se determinó que al ser combinada con trastuzumab no aumenta el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, pero aun así hay que evaluar la función cardíaca antes del tratamiento.

1.7.2. Antraciclinas

Las antraciclinas son un grupo de agentes quimioterapéuticos producidos por las bacterias del género *Streptomyces* ampliamente utilizados en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama. Algunos ejemplos comunes de antraciclinas son la doxorubicina, la epirubicina y la daunorrubicina. Estos medicamentos son altamente efectivos debido a su capacidad para inhibir la replicación del ADN y la síntesis de proteínas, lo que lleva a la muerte celular en células tumorales. (37)

Las antraciclinas ejercen su efecto antitumoral principalmente a través de la intercalación en el ADN, lo que inhibe la síntesis de ADN y ARN y bloquea la actividad de la enzima topoisomerasa II, crucial para el desenrollado del ADN durante la replicación. Esto resulta en la detención del ciclo celular y la apoptosis de las células tumorales.

Otro efecto clave de las antraciclinas es la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de la formación de radicales libres, lo que provoca daño oxidativo en las membranas, proteínas y ácidos nucleicos. Si bien este efecto contribuye a su actividad antitumoral, también es responsable de la toxicidad asociada, particularmente la **cardiotoxicidad**, que limita su uso en dosis acumulativas elevadas. (38)

Efectos secundarios

A pesar de su eficacia antitumoral, las antraciclinas están asociadas con una serie de efectos secundarios adversos, siendo la cardiotoxicidad uno de los más preocupantes. La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede manifestarse como cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias, y puede ocurrir tanto durante el tratamiento como años después de su finalización (39). Otros efectos adversos comunes incluyen náuseas, vómitos, alopecia y mielosupresión.

1.7.3 Neoadyuvancia en tumores HER2 positivo

Como sabemos el tratamiento neoadyuvante se administra antes para lograr reducir el tamaño tumoral. Hay una mayor tasa de respuesta en los subtipos de cáncer de mama específicamente en los carcinomas HER2+, aunque dependerá del estado de los receptores hormonales que incluso pueden alcanzar hasta un 80% de RPC con el doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab). (40)

La combinación de pertuzumab con trastuzumab conocida como doble bloqueo anti-HER2, ofrece una inhibición más completa de la vía de señalización del receptor HER2 en el cáncer de mama HER2+, esta combinación muestra una actividad antitumoral superior a la de cada agente si se usa de manera individual, estudios de fase II como NeoSphere y Tryphaena muestran un aumento significativo en la tasa de respuestas completa cuando se añade pertuzumab al tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos, lo que se traduce como un mejor pronóstico para los pacientes. (41)

Además, permite el uso de regímenes sin antraciclinas que son igualmente eficaces, pero con menos efectos adversos cardiovasculares, especialmente en la fracción de eyección, el empleo de terapia dual anti-HER2 desde el inicio del tratamiento para cáncer de mama HER2 positivo mejora el pronóstico en este grupo de pacientes. (42) La inclusión de terapia dirigida junto con la quimioterapia tradicional ha mejorado de manera significativa los resultados en pacientes con cáncer de mama que presentan tumores positivos para HER2.

La efectividad de la terapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama HER2+ en etapa temprana ha sido ampliamente reconocida, especialmente debido a los resultados de estudios que respaldaron la aprobación de pertuzumab, ya que se observó que una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzaron una respuesta patológica completa cuando se combinó pertuzumab con trastuzumab en comparación con el uso de trastuzumab solo. (43)

Existen múltiples estudios que han tenido resultados sólidos sobre el uso de los determinados fármacos antiHER2 de los cuales mencionaremos los principales.

La incorporación del bloqueo dual comienza con el estudio **NEOSPHERE** que examinó el uso combinado de pertuzumab y trastuzumab en el cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano (42). Se compararon diferentes regímenes de quimioterapia y terapia dirigida en 417 mujeres. Se encontró que la adición de pertuzumab junto con trastuzumab y

docetaxel aumentó significativamente la respuesta patológica completa. Además, las pacientes que alcanzaron esta respuesta tuvieron una mejor supervivencia libre de enfermedad. No se identificaron nuevos problemas de seguridad, y los efectos secundarios más comunes fueron la neutropenia y la leucopenia. Aunque el impacto en la supervivencia global puede verse influenciado por otros tratamientos, el estudio respalda el beneficio de agregar pertuzumab en el tratamiento previo a la cirugía del cáncer de mama HER2 positivo. (44)

En el estudio **BERENICE** se evaluó el tratamiento neoadyuvante así mismo en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo. Se asignaron aleatoriamente 397 mujeres a dos grupos de tratamiento: uno con dosis densas de antraciclinas seguidas de paclitaxel, trastuzumab y pertuzumab, y otro con un esquema estándar de quimioterapia seguido de docetaxel, trastuzumab y pertuzumab. Se examinó la respuesta patológica completa y la seguridad cardíaca. Se observó una tasa similar de respuesta patológica completa en ambos grupos, pero se registró una mayor incidencia de falla cardíaca y disminución de la fracción de eyección en el grupo con dosis densas de antraciclinas.(42)(45)

El estudio **TRYPHAENA** también evaluó el tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama HER2 positivo. Se asignaron 225 pacientes a diferentes grupos de tratamiento, algunos con antraciclinas y otros con carboplatino, todos con trastuzumab y pertuzumab. La función cardíaca se mantuvo estable en todos los grupos, y la diarrea fue el efecto secundario más común. Los resultados en términos de respuesta al tratamiento y supervivencia fueron similares entre los grupos. Se observó una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad a favor de quienes respondieron completamente al tratamiento neoadyuvante. Además, la omisión de antraciclinas benefició a pacientes incluso menores de 60 años. En la fase adyuvante, no se administró pertuzumab, y la seguridad cardíaca no se vio afectada por las combinaciones de tratamiento. (46)

El estudio **TRAIN-2** evaluó el tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama HER2 positivo en 438 mujeres. Se compararon dos grupos de tratamiento: uno con antraciclinas y otro sin ellas, ambos con trastuzumab y pertuzumab. El objetivo era evaluar la respuesta patológica completa y la supervivencia. Se encontró que la respuesta patológica completa fue similar en ambos grupos. Los eventos adversos graves fueron similares, con neutropenia, diarrea y neuropatía periférica como los más comunes. (42)La disfunción ventricular izquierda fue rara en ambos grupos, pero fue más común en quienes recibieron antraciclinas. Hubo dos

casos de leucemia aguda en pacientes tratadas con antraciclinas, los resultados de supervivencia no mostraron diferencias significativas entre los grupos. (47)

El estudio **CLEOPATRA** fue un ensayo clínico fase III que incluyó a 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ sin tratamiento previo para enfermedad avanzada. Los participantes se dividieron en dos grupos: uno recibió pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (402 pacientes) y el otro placebo, trastuzumab y docetaxel (406 pacientes). Los resultados demostraron que el doble bloqueo anti-HER2 mejora significativamente la supervivencia global (56.5 vs. 40.8 meses) y la supervivencia libre de progresión (18.5 vs. 12.4 meses) en comparación con el grupo control, con un perfil de seguridad manejable y mínima toxicidad cardíaca. Estos hallazgos establecieron este régimen como estándar en esta población. (48)

En el Hospital Universitario de Móstoles se realizó un estudio observacional retrospectivo desde julio de 2016 a marzo de 2017 en un grupo de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama HER2+ tratadas con Pertuzumab como parte del tratamiento quimioterápico neoadyuvante, en donde se concluyó que los datos obtenidos son similares a los resultados de los estudios de neoadyuvancia NeoSphere y Tryphaena que muestran la seguridad y la eficacia de la combinación de pertuzumab y trastuzumab con distintos esquemas de quimioterapia, con un incremento significativo de la RpC. (49)

Gracias a muchos estudios que se han realizado con el pasar de los años, se ha logrado demostrar que la terapia neoadyuvante con terapias anti-HER2, particularmente la combinación de pertuzumab y trastuzumab, es una estrategia efectiva para mejorar los resultados en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, al mismo tiempo que pueden minimizar los efectos adversos cardiovasculares.

1.8. Cardiotoxicidad

La SEOM define a la cardiotoxicidad como el deterioro del tejido muscular del corazón causado por ciertos medicamentos antineoplásicos empleados en el tratamiento del cáncer, esta condición se manifiesta típicamente como una miocardiopatía que puede progresar hacia una insuficiencia cardíaca o como cambios en la contractilidad cardíaca que pueden dar lugar a arritmias. (50)

La incidencia de los efectos cardiotoxicos depende del tipo de agente quimioterapéutico utilizado, la dosis acumulativa, los factores de riesgo previos del paciente y los métodos empleados para su detección.

La cardiotoxicidad se puede clasificar en **aguda** que se presenta desde el inicio de la terapia hasta dos semanas después de terminada; la **crónica** que es cuando la toxicidad aparece un año después y a su vez se divide en **temprana** que aparece durante el primer año post-tratamiento y **tardía** que ocurre después de este periodo, también se puede definir según la reversibilidad de sus efectos adversos (reversibles, parcialmente reversibles, irreversibles). (51)

Los tratamientos de quimioterapia pueden afectar el corazón de diversas formas, siendo la falla cardiaca con disfunción ventricular una de las más frecuentes. Además, pueden provocar hipertensión, problemas de coagulación, inflamación del pericardio, alteraciones del ritmo cardíaco y falta de oxígeno en el músculo cardíaco. Estos problemas surgen cuando se produce un desequilibrio en la estabilidad de las células del corazón, su capacidad de contraerse, daño en las estructuras internas de la célula y aumento del estrés oxidativo. Los principales mecanismos detrás de estos efectos incluyen cambios en el equilibrio del calcio, daño a las mitocondrias, problemas en la producción de proteínas contráctiles, alteraciones en la actividad de los genes, muerte celular programada, activación de sistemas hormonales y producción excesiva de sustancias oxidantes. (52)

Entre los fármacos contra el cáncer hay dos categorías de medicamentos que presentan el riesgo de causar una cardiotoxicidad como son las antraciclinas (TIPO I) y el trastuzumab (TIPO II). (**Figura 2**)

Estas pueden producir un daño irreversible al miocardio mediante la generación de radicales libres, daño al ADN y activación de apoptosis. Su cardiotoxicidad es dosis-dependiente, siendo mayor con dosis acumuladas superiores a 400-550 mg/m² de doxorubicina. Estudios retrospectivos han confirmado un aumento significativo en la disfunción ventricular con dosis acumuladas elevadas (53)

Por otro lado, los inhibidores del receptor HER2 como trastuzumab causan un tipo de cardiotoxicidad generalmente reversible al bloquear la señalización HER2 en las células del corazón. Este efecto adverso puede manifestarse como insuficiencia cardíaca sintomática en aproximadamente el 2-4% de los pacientes y disfunción ventricular asintomática en hasta el

10-15%, especialmente cuando se combina con antraciclinas. La interrupción temprana del tratamiento y la introducción de medicamentos cardioprotectores son medidas clave en la recuperación de la función cardíaca. (54)

| | Mecanismo celular | Relación con dosis | Reversibilidad | Medicamentos |
|---------|--------------------|--------------------|----------------|---------------|
| Tipo I | Muerte celular | Acumulativa | Irreversible | Antraciclinas |
| Tipo II | Disfunción celular | No acumulativa | Reversible | Trastuzumab |

Figura 2 Tipos de medicamentos cardiotoxicos y mecanismo de acción

Entre los factores que incrementan el riesgo para desarrollar una cardiotoxicidad incluyen la cantidad total de ciertos medicamento como es el claro ejemplo de las antraciclinas administradas a lo largo del tratamiento, la exposición simultánea a radiación que afecta al corazón, dosis individuales más elevadas, periodos de infusión más cortos, una edad superior a los 65 años ser mujer y tener condiciones médicas cardiovasculares preexistentes, los que destacan son las dosis acumuladas y la radiación. (55)

De acuerdo a muchos estudios de antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab existe una mayor cardiotoxicidad entre las antraciclinas y el trastuzumab. Existen tres estudios principales que nos hablan sobre la cardiotoxicidad entre combinación de estos fármacos en un contexto neoadyuvante (TRYPHAENA, NEOSPHERE, BERENICE). (44)(46)(45)

Aunque en el estudio NEOSPHERE no se centró específicamente en la cardiotoxicidad, proporcionó datos sobre la seguridad y la eficacia de la combinación de pertuzumab y trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo, lo que puede ser relevante para evaluar los riesgos cardiovasculares asociados con estas terapias.

El estudio TRYPHAENA, además de su evaluación de la eficacia del tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama HER2 positivo, como se mencionó anteriormente, este

estudio también proporcionó información sobre la cardiotoxicidad asociada con diferentes regímenes de tratamiento, incluida la combinación de antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab.

En el estudio BERENICE se evaluó la seguridad cardíaca y la eficacia del tratamiento neoadyuvante con pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en cáncer de mama HER2 positivo. Se encontró que el tratamiento, tanto con doxorubicina/ciclofosfamida seguida de paclitaxel como con fluorouracilo/epirrubicina/ciclofosfamida seguida de docetaxel, fue generalmente seguro, con tasas bajas de insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Además, se observaron tasas favorables de respuesta patológica completa, respaldando la eficacia de esta combinación terapéutica en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo en un entorno neoadyuvante. (45)

En el estudio CLEOPATRA, se evaluó la combinación de trastuzumab y pertuzumab con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. En cuanto a la seguridad cardíaca, el estudio mostró que la combinación de estos tratamientos no aumentó significativamente el riesgo de insuficiencia cardíaca cuando se administraron en conjunto con quimioterapia basada en taxanos. Sin embargo, se observó una tasa de cardiotoxicidad que se encontraba en línea con la observada en otros estudios que combinan trastuzumab y pertuzumab, reforzando la necesidad de un monitoreo cardíaco continuo en estos pacientes.

Otro estudio que se realizó en Uruguay con 1401 pacientes con un diagnóstico de cáncer de mama HER2+ de estadio I al II recibieron trastuzumab adyuvante, se obtuvo una prevalencia de cardiotoxicidad del 20.3% donde el 84.7% lo hicieron de forma asintomática, con descensos en la FEVI y un 15.3% lo hicieron de forma sintomática, correspondiendo la insuficiencia cardíaca sintomática a un 3% del total de las pacientes, hubo pacientes que suspendieron el tratamiento por toxicidad cardíaca (92.6%) pero luego lograron reanudarlo. De este, el grupo que recibió antraciclinas desarrollo cardiotoxicidad más frecuente. (56)

1.8.1. Medidas de prevención para la cardiotoxicidad

Como ya sabemos en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, la terapia dirigida con agentes como pertuzumab y trastuzumab, junto con la quimioterapia ha revolucionado significativamente los resultados clínicos y la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la cardiotoxicidad asociada a estos agentes representa un desafío importante, ya que se puede



ver afectada la calidad de vida de los pacientes, es por esto que es importante implementar medidas de prevención y así optimizar la seguridad y la eficacia del tratamiento oncológico.

Por ello, en las guías clínicas SEOM (57) mencionan que antes de comenzar tratamientos potencialmente cardiotóxicos se recomienda realizar una evaluación inicial que incluya elementos como un historial médico detallado y un examen físico que pueda identificar factores de riesgos cardiovasculares, enfermedades cardiacas previas o tratamientos anteriores que pudieron haber causado alguna cardiotoxicidad.

Además, se recomienda realizar un electrocardiograma para detectar cualquier anomalía, también los biomarcadores cardiacos como las troponinas que son útiles en seguimientos específicos de tratamiento para pacientes que reciben ciertos tipos de quimioterapia. La ecocardiografía es una herramienta fundamental para evaluar la función y la estructura del corazón especialmente la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), antes, durante y después del tratamiento oncológico.

La SEOM también enfatiza la importancia de adaptar los protocolos de seguimiento según los recursos disponibles en cada institución y la experiencia del equipo médico, para asegurar que los pacientes reciban la atención necesaria. Esto incluye la frecuencia de las evaluaciones cardiológicas, que debe ser ajustada de acuerdo con el riesgo individual de cada paciente.



JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer de mama HER2 positivo representa un desafío significativo en el campo de la oncología debido a su agresividad y resistencia a tratamientos convencionales. En los últimos años, el avance de la terapia dirigida ha revolucionado el manejo de esta enfermedad, destacando la combinación de antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab como una estrategia eficaz en la mejora de los resultados clínicos y la supervivencia de las pacientes, ofreciendo nuevas esperanzas y soluciones para las pacientes que antes tenían opciones limitadas.

Sin embargo, a pesar del éxito de este enfoque terapéutico, es fundamental reconocer que no está exento de complicaciones y efectos adversos, y uno de los principales desafíos asociados a esta combinación es la cardiotoxicidad, la cual puede comprometer la salud de las pacientes, así como su calidad de vida; y limitar la continuidad del tratamiento. Esto plantea una compleja disyuntiva para los oncólogos, quienes deben equilibrar los beneficios de la terapia con los riesgos potenciales para la salud cardíaca de sus pacientes.

Por lo tanto, este trabajo de fin de grado se enfoca en realizar un análisis de la cardiotoxicidad asociada a la combinación de antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

La importancia de este estudio radica en su contribución al conocimiento actual sobre la cardiotoxicidad en esta población específica de pacientes. Al profundizar en la cardiotoxicidad relacionada con el uso de terapias dirigidas en el cáncer de mama HER2 positivo, este trabajo tiene el potencial de sentar las bases para guiar futuras investigaciones y estrategias de prevención y manejo clínico. Además, se espera que los hallazgos de este trabajo proporcionen información valiosa para los profesionales de la salud involucrados en el cuidado de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, ayudando así a mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

2.1 Objetivo general

El objetivo general de este estudio es analizar la incidencia de la cardiotoxicidad en una cohorte de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que fueron tratadas con antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab con intención neoadyuvante en el Hospital de Día Onco-Hematológico del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

2.2 Objetivos específicos

Entre los objetivos específicos encontramos:

- Evaluar la incidencia, la severidad y tipo de cardiotoxicidad que se presenta en pacientes que han sido tratadas con antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab.
- Analizar las características sociodemográficas de las pacientes incluidas en el estudio.
- Analizar el tipo de prueba diagnóstica y la metodología de seguimiento empleada para el diagnóstico de la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento.
- Proponer estrategias de prevención de la cardiotoxicidad basadas en los hallazgos obtenidos.
- Evaluar la proporción de pacientes derivadas al servicio de Cardiología por su cardiotoxicidad.
- Evaluar el tipo de respuesta radiológica y patológica conseguida con el tratamiento neoadyuvante.



MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de una cohorte de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas con intención neoadyuvante según un esquema basado en antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab entre junio de 2016 y enero de 2024 en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

3.1 Criterios de inclusión

Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo en estadios II y III.
2. Pacientes que hubiesen recibido tratamiento con intención neoadyuvante mediante un esquema basado en antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab.
3. FEVI basal $\geq 50\%$
4. Debidamente informadas y que hubieran firmado el consentimiento informado.

3.2 Criterios de exclusión

Se establecieron como criterios de exclusión los siguientes:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes que no quisieran participar en el estudio o que no firmaran el consentimiento informado.
3. Pacientes que no completaran el tratamiento neoadyuvante y no recibiesen al menos 4 ciclos de Trastuzumab y Pertuzumab.
4. Pacientes que hubieran recibido previamente tratamientos quimioterápicos cardiotoxicos.
5. No tener acceso a la historia clínica personal completa.

Se han seleccionado 63 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión y se han recogido distintas variables relacionadas con el tumor, el paciente, el tratamiento y variables relacionadas con el seguimiento de la posible cardiotoxicidad.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la recogida de datos, de manera que cada paciente fue debidamente informado del estudio.

3.3 Variables estudiadas

-Variables demográficas

- Edad
- Sexo

-Esquema de tratamiento neoadyuvante recibido

-Tiempo desde el tratamiento (meses)

-Tipo de cirugía realizada

-Tipo de respuesta radiológica

-Tipo de respuesta patológica

-Nº de pruebas cardiológicas realizado durante el seguimiento (Ecocardiograma o Ventriculografía isotópica).

-Evolución de la FEVI (pre y post tratamiento)

-Evolución de los niveles de troponina

-Evolución de los niveles de pro-BNP

-Seguimiento por la consulta de cardiotoxicidad (si/no)

-Toxicidad cardíaca (si/no)

-Éxito (si/no)

3.4 Análisis descriptivo y estadístico

Para realizar el análisis descriptivo se ha creado una base de datos con la información de cada paciente utilizando el programa Excel 2021. Posteriormente, se han trasladado los datos al programa informático SPSS versión 23 para llevar a cabo su análisis estadístico.

Posteriormente realizamos un análisis descriptivo para conocer las características clínicas y patológicas de los sujetos a estudio. Para las variables cuantitativas se calcularon media (desviación típica), mediana y valor mínimo/máximo. En el caso de las variables categóricas nominales y ordinales se calculó la frecuencia y la proporción para cada categoría.

Para el cálculo de la disminución de la FEVI, hemos evaluado una disminución significativa, aquella mayor de un 10% respecto a la FEVI basal.

Hemos considerado como toxicidad cardíaca una FEVI menor del 50% junto con el descenso de la FEVI >10% respecto a la FEVI basal.



Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, obtuvimos toda la información mediante la revisión de las 63 historias clínicas en el programa informático Jimena 4.



RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Variables demográficas

En este proyecto se llevó a cabo el estudio de las características clínicas y patológicas de 63 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo tratados con intención neoadyuvante con un esquema basado en antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab. Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión descritos en material y métodos.

La mediana de seguimiento desde el tratamiento es de 54 meses.

El 100% de los pacientes incluidos eran mujeres. Presentaban una edad media de 50 años (DE 16.3) y una edad mediana de 51 (30-76) (tabla 1).

Tabla 1. Edad de las pacientes

Edad al estudio germinal

| | |
|--------------------|---------|
| Media±DE | 50±16.3 |
| Mediana | 51 |
| Edad mínima | 30 |
| Edad máxima | 76 |

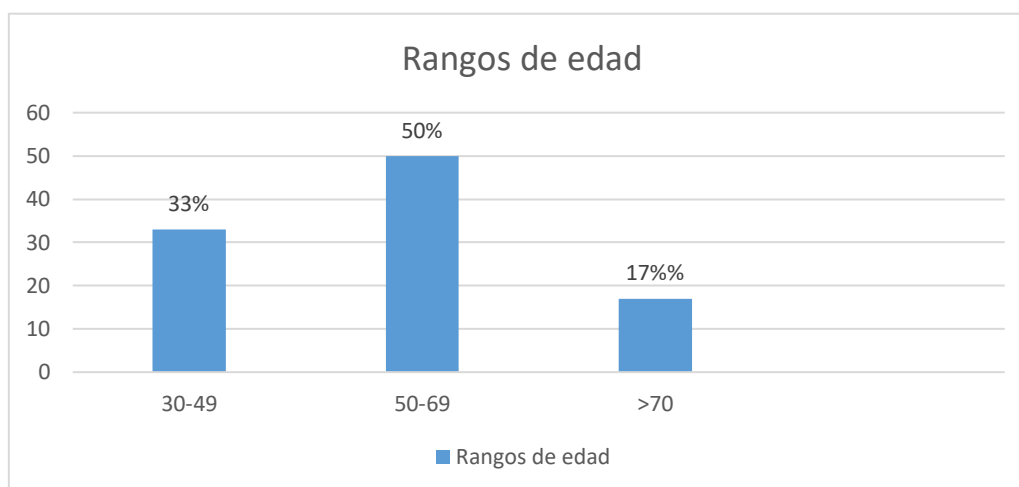


Figura 3. Rangos de edad de las pacientes.

4.2 Esquema de tratamiento neoadyuvante recibido

De las 63 pacientes incluidas en el estudio, 24 (38%) recibieron el esquema FEC (5-Fluorouracilo + Epirrubicina + Ciclofosfamida) x4 ciclos seguido de TPH (Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab) x12 semanas y 39 pacientes (62%) recibieron el mismo esquema sin 5-FU (Figura 4). Todas ellas recibieron tratamiento adyuvante con Trastuzumab 40 (63,5%) o Trastuzumab-Emtansina (TDM1) 23 (36.5%) durante 52 semanas en función de si consiguieron alcanzar respuesta completa patológica o no

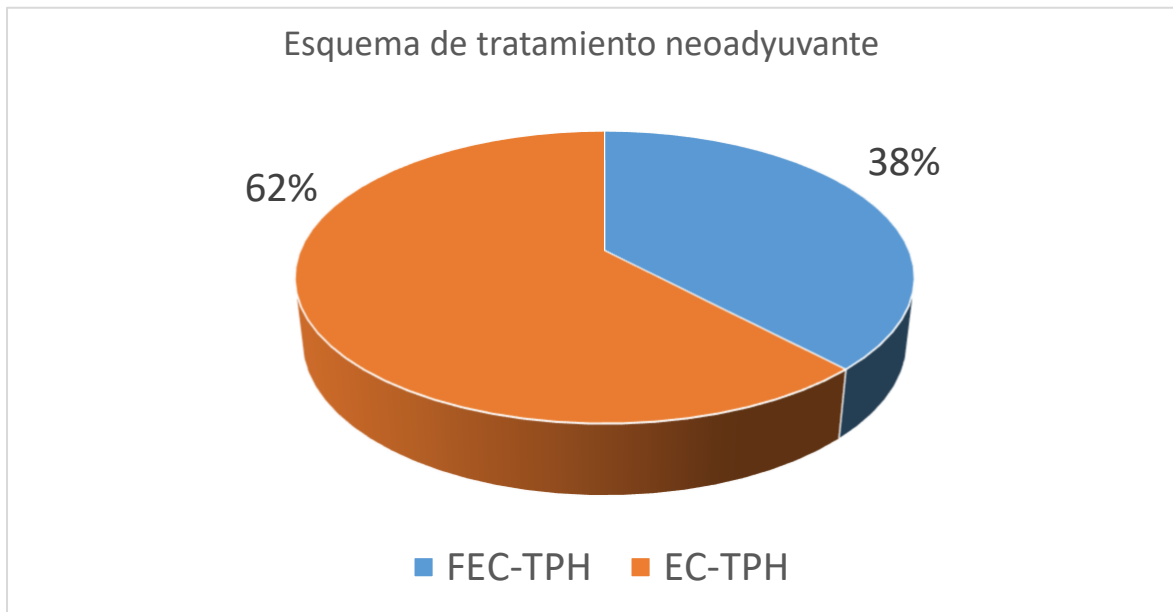


Figura 4. Tipo de esquema de tratamiento neoadyuvante.

4.2 Tipo de cirugía

De las 63 pacientes incluidas en el estudio, en 15 pacientes (24%) se realizó una mastectomía y en 48 (76%) se realizó una tumorectomía (Figura 5). Además, en 22 (35%) se practicó una linfadenectomía axilar (LA) por tener afectación ganglionar previa al tratamiento neoadyuvante y en 41 (65%) únicamente biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) (Figura 6).

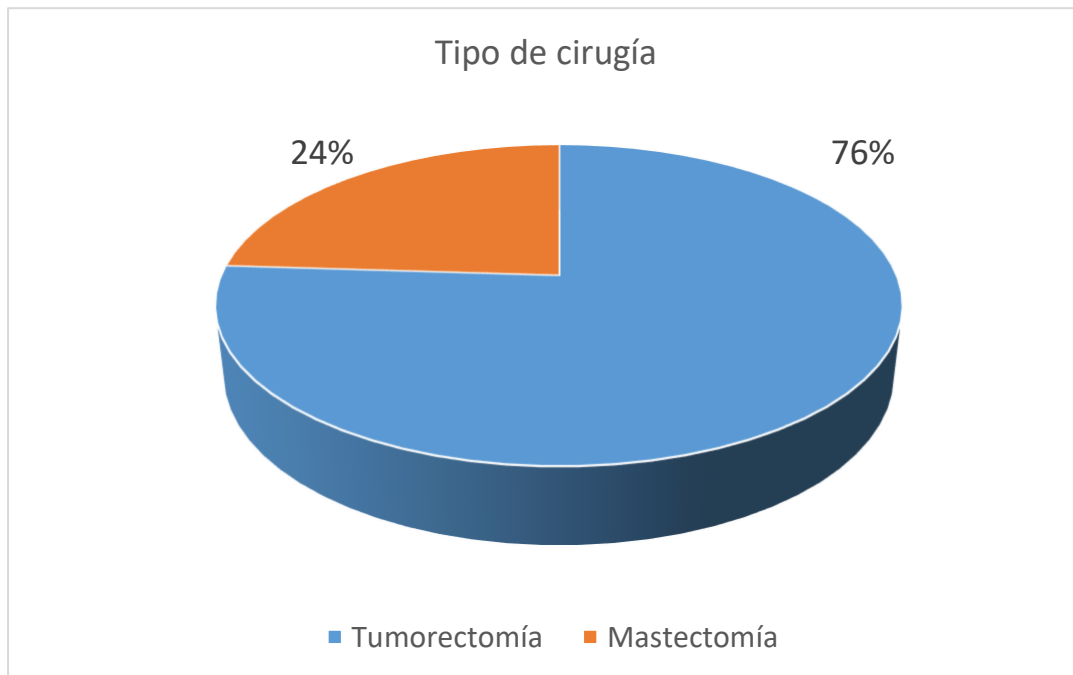


Figura 5. Tipo de cirugía realizada.

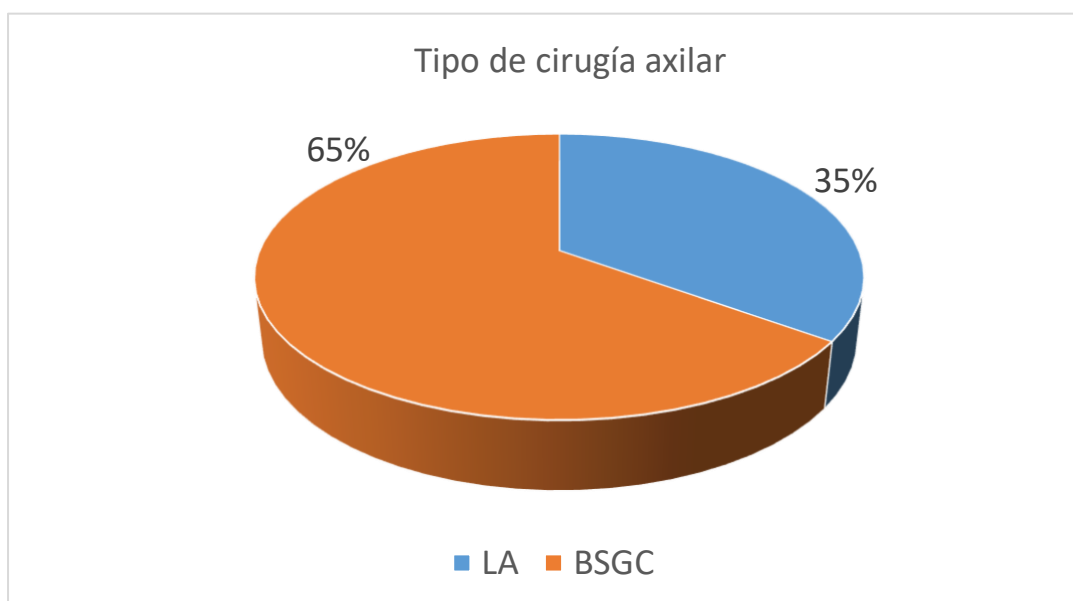


Figura 6. Tipo de cirugía axilar

4.3 Tipo de respuesta radiológica y patológica

De las 63 pacientes incluidas en el estudio, en 10 pacientes (15.9%) se alcanzó una respuesta parcial radiológica, en 25 (39.7%) una respuesta parcial mayor radiológica y en 28 (44.4%) una respuesta completa radiológica (Tabla 2).

Asimismo, en 40 (63.5%) pacientes se alcanzó una respuesta completa patológica (pCR).

Tabla 2. Tipo de respuesta radiológica y patológica

| | |
|---|------------|
| Respuesta por imagen (Resonancia magnética nuclear) | |
| - Respuesta parcial | 10 (15.9%) |
| - Respuesta parcial mayor | 25 (39.7%) |
| - Respuesta completa | 28 (44.4%) |
| Respuesta completa patológica (pCR) – no. (%) | |
| - Sí | 40 (63.5%) |
| - No | 23 (36.5%) |

4.4 Número y tipo de prueba cardiológica realizada durante el seguimiento

Durante el seguimiento, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue medida mediante ecocardiograma transtorácico (ETT) o ventriculografía isotópica (MUGA).

Todos los pacientes tenían medida la FEVI mediante una de estas dos pruebas previo al inicio de tratamiento neoadyuvante.

Tras el tratamiento, la media de ETT realizados fue de 1.5 por paciente (0-8). En 28 (44%) pacientes no se realizó ningún ETT durante el seguimiento (Figura 7).

La media de MUGAs realizados durante el seguimiento fue de 1.2 (0-5). En 24 (38%) pacientes no se realizó ninguna MUGA durante el seguimiento.

23 (37%) pacientes solo realizaron seguimiento mediante ETT, 27 (43.5%) solo mediante MUGA y en 12 (19.3%) pacientes se utilizaron ambas pruebas.

En un paciente no se llevó a cabo seguimiento de la FEVI.

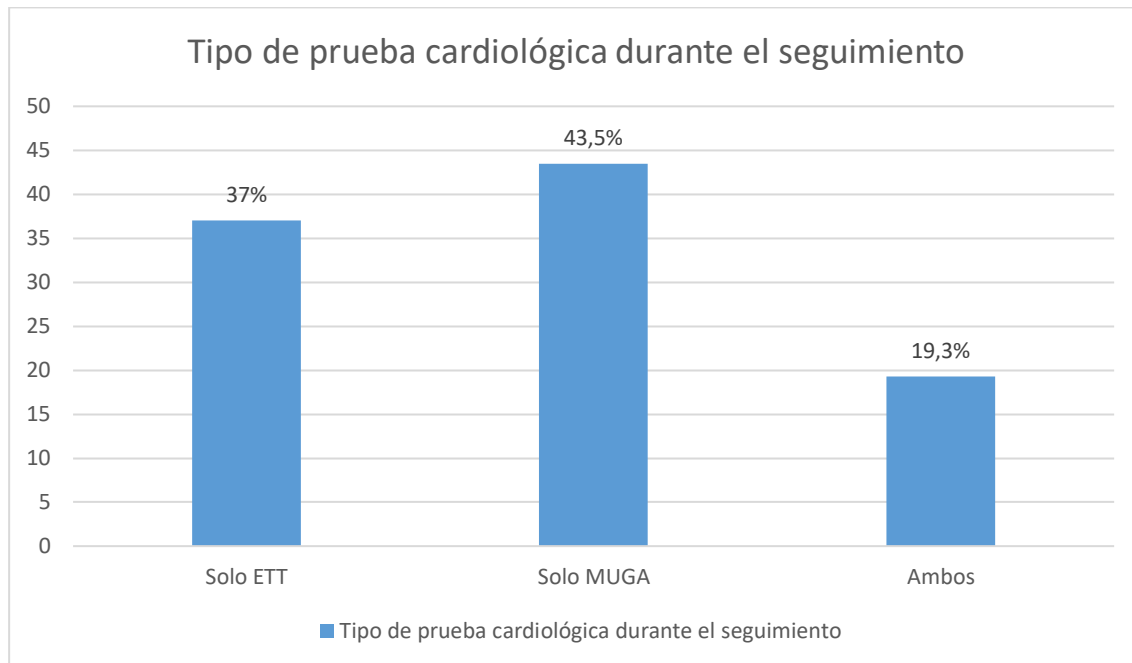


Figura 7. Tipo de prueba cardiológica durante el seguimiento.

4.5 Evolución de la FEVI tras el tratamiento

En el seguimiento de esta cohorte de pacientes (mediana de seguimiento de 54 meses) se registró un descenso de la FEVI mayor del 10% en 13 (20%) de los pacientes. Pero en ninguno de ellos el valor de la FEVI fue menor de 50% (el valor más bajo registrado fue de 52%) (Figura 8).

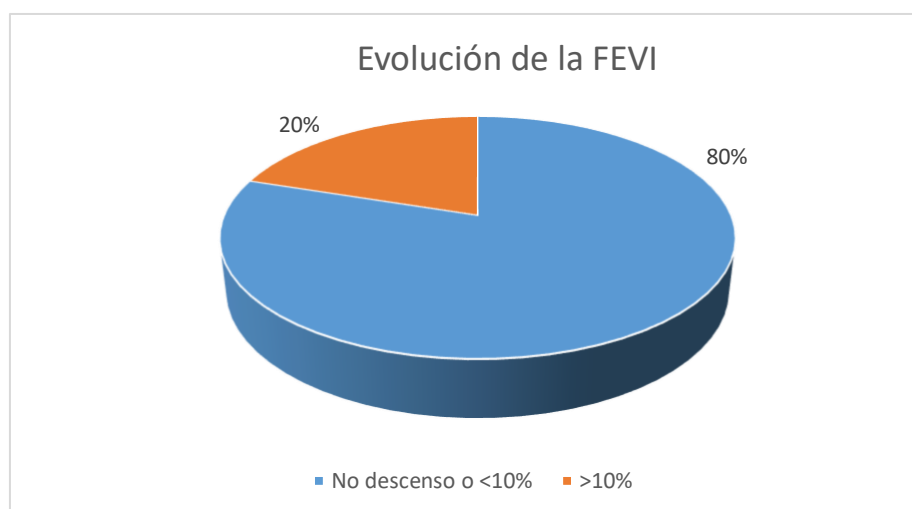


Figura 8. Evolución de la FEVI

4.6 Evolución de la troponina T y del PRO-BNP

El estudio de la troponina (valores normales <14 pg/mL) y del pro-BNP (valores normales <300 pg/mL) en las pacientes incluidas en el estudio fue muy pobre y errático.

Solamente en 11 (17%) pacientes se analizó la Troponina T previa al tratamiento. En el caso del pro-BNP se analizó en 8 (13%) pacientes. Durante el seguimiento se estudiaron en 24 (38%) y 20 (32%) pacientes respectivamente. No se registró ninguna elevación por encima de los valores de referencia de ambos marcadores séricos cardíacos.

4.7 Toxicidad cardíaca, suspensión del tratamiento, seguimiento en consultas de cardiotoxicidad.

Ninguna de las pacientes ha presentado durante el seguimiento síntomas de insuficiencia cardíaca (edemas, disnea, derrame pleural), descenso de la FEVI por debajo del 50% o elevación de marcadores cardíacos séricos.

Por lo que en ninguna paciente fue necesario la suspensión precoz del tratamiento y todas ellas pudieron terminar los ciclos previamente establecidos.

Solamente 7 (11%) pacientes fueron derivadas por sus oncólogos tratantes a la consulta de Cardiotoxicidad del Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Figura 9). La razón de la derivación en todas ellas fue un descenso de la FEVI respecto al valor basal.

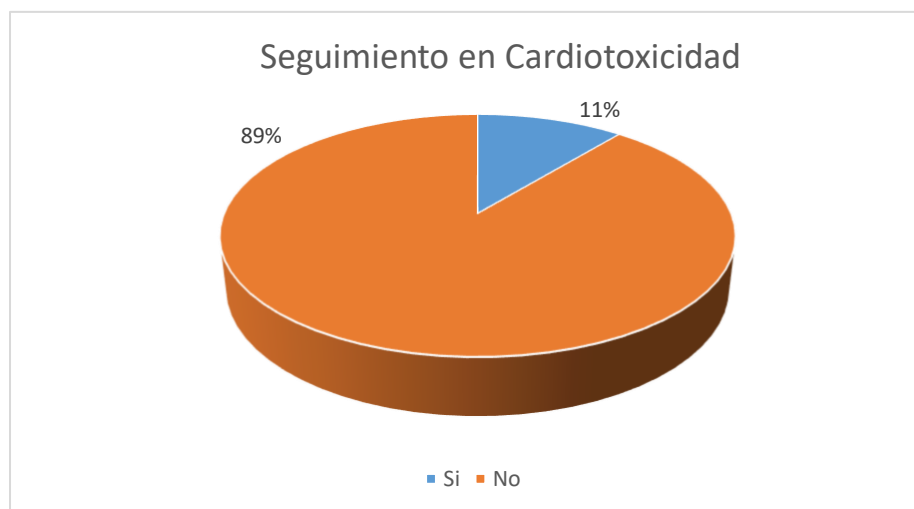


Figura 9. Seguimiento en consulta de Cardiotoxicidad.

Solamente 1 paciente ha fallecido en el momento de este estudio. La causa fue secundaria a progresión tumoral y no por cardiotoxicidad relacionada por el tratamiento.



DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En este estudio observacional retrospectivo se ha evaluado la eficacia y seguridad cardiovascular de un esquema neoadyuvante basado en antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab en una cohorte de 63 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio localizado. Con una mediana de seguimiento de 54 meses, se proporciona un marco adecuado para analizar tanto los resultados oncológicos como los efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Todas las pacientes eran mujeres, dato concordante con la literatura ya que el cáncer de mama es cien veces más frecuente en la mujer que en el varón. La mediana de edad de 51 años puede parecer bastante joven, dado que la mayoría de los tumores de mama se diagnostican entre los 50 y los 70 años, pero al ser todas pacientes candidatas a quimioterapia con antraciclinas, este sería un seso para que la población tenga menor edad.

En cuanto al tipo de cirugía, se consiguió una muy buena reducción de la masa tumoral con este esquema de tratamiento ya que únicamente en el 24% de las pacientes se tuvo que realizar mastectomía.

Se consiguió una tasa de respuestas radiológicas del 100% con una tasa de respuestas completas del 44%. La RMN post tratamiento neoadyuvante infravaloró la tasa de respuestas completas patológicas (pCR) que fue del 63.5%. Estos datos concuerdan con los resultados de estudios previos. El ensayo **NeoSphere**, un estudio en fase II que evaluó distintas combinaciones de trastuzumab, pertuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en contexto neoadyuvante, reportó una tasa de pCR del 45.8% en el grupo que recibió trastuzumab, pertuzumab y docetaxel, sin antraciclinas (58). En comparación, la tasa observada en nuestro estudio es superior, probablemente debido al uso adicional de antraciclinas, que han demostrado aumentar la eficacia antitumoral en combinación con terapias dirigidas.

Por su parte, el estudio **TRYPHAENA**, que evaluó la seguridad cardiaca de distintos esquemas con doble bloqueo HER2 (trastuzumab y pertuzumab) en combinación con quimioterapia, reportó tasas de pCR de hasta el 66.2% en los grupos tratados con antraciclinas, (59) valores muy similares a los observados en nuestra cohorte. Estos hallazgos refuerzan la validez del esquema empleado en nuestra práctica clínica,

confirmando que la combinación de antraciclinas con doble bloqueo HER2 se asocia con elevadas tasas de respuesta patológica completa.

En cuanto a la seguridad cardiovascular, TRYPHAENA demostró que el uso de pertuzumab y trastuzumab en combinación con antraciclinas es generalmente bien tolerado desde el punto de vista cardiológico, con una incidencia de disfunción ventricular asintomática del 5-6% y escasos casos de insuficiencia cardiaca sintomática. En nuestro estudio, aunque un 20% de las pacientes presentó una reducción $>10\%$ en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), no se documentaron valores $<50\%$ ni sintomatología clínica, lo que sugiere una buena tolerancia del régimen empleado. Esta diferencia puede atribuirse, en parte, al tamaño de la muestra y al tipo de seguimiento cardiológico realizado.

Nuestros resultados también son comparables a los del estudio **BERENICE**, que evaluó la seguridad cardiaca del tratamiento neoadyuvante con trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia basada en antraciclinas en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano. En dicho estudio se observaron tasas bajas de insuficiencia cardiaca congestiva (1.5–2%) y de reducción sostenida de la FEVI ($<6\%$). (45) En nuestra cohorte, aunque un 20% presentó un descenso $>10\%$ de la FEVI, ningún caso alcanzó valores $<50\%$ ni presentó clínica de insuficiencia cardíaca. Estas diferencias podrían explicarse por el carácter retrospectivo del estudio y una menor protocolización del seguimiento cardiológico. No obstante, ambos trabajos muestran que el doble bloqueo HER2 junto a antraciclinas presenta un perfil de seguridad cardiovascular aceptable en el contexto neoadyuvante.

Sin embargo, es importante señalar que el seguimiento cardiológico en nuestra cohorte fue limitado. La escasa utilización de biomarcadores como la troponina T o el pro-BNP, junto con un bajo número de derivaciones a la consulta de Cardiotoxicidad, (11%) podría haber sido una limitación para una detección más precisa de daño miocárdico subclínico. Estos aspectos contrastan con el diseño más riguroso y controlado de los ensayos clínicos mencionados, donde la monitorización cardiovascular fue protocolizada y exhaustiva.

Además, la naturaleza retrospectiva del estudio y la ausencia de un grupo control limitan la capacidad para establecer relaciones causales firmes o comparar la incidencia de toxicidad con otras combinaciones terapéuticas. A pesar de ello, los datos obtenidos aportan información valiosa en un contexto clínico real, respaldando tanto la eficacia como la seguridad del régimen terapéutico utilizado.



En conjunto, los resultados de este estudio se alinean con la evidencia generada en los ensayos clínicos TRYPHAENA, NeoSphere y BERENICE, confirmando que la incorporación de pertuzumab y trastuzumab al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo mejora las tasas de respuesta patológica sin incrementar significativamente la toxicidad cardíaca. No obstante, se subraya la necesidad de implementar protocolos de seguimiento cardiológico más sistemáticos, incluyendo biomarcadores séricos y pruebas de imagen seriadas, para garantizar la seguridad a largo plazo de las pacientes.



CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

1. El tratamiento neoadyuvante basado en antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo alcanzó una tasa de respuesta patológica completa del 63,5%, superando incluso algunos ensayos previos, lo que avala la potencia antitumoral del doble bloqueo HER2 asociado a quimioterapia basada en antraciclinas.
2. A pesar de que el 20% de las pacientes presentó una reducción de la FEVI >10% respecto al valor basal, no se documentaron valores de FEVI <50% ni síntomas de insuficiencia cardíaca durante el seguimiento, demostrando un perfil de seguridad cardiovascular aceptable en condiciones clínicas reales.
3. La escasa utilización de biomarcadores séricos (troponina T y pro-BNP) y la variabilidad en la frecuencia de pruebas de imagen (ETT y MUGA) resaltan la necesidad de estandarizar protocolos de seguimiento cardiológico, pues la detección de cardiotoxicidad subclínica podría haberse visto infravalorada.
4. Sólo el 11% de las pacientes fueron remitidas al servicio de Cardiología del centro tras objetivar descenso de FEVI, lo que sugiere la importancia de fomentar la colaboración multidisciplinar y rutas de derivación más sistemáticas para optimizar la atención y el manejo preventivo de la cardiotoxicidad.
5. Los hallazgos sugieren la importancia de implementar estrategias de prevención de la cardiotoxicidad más proactivas y protocolos de seguimiento cardiológico más exhaustivos.



BIBLIOGRAFÍA



1. American Cancer Society. What Is Cancer? [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 17]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/entendimiento-del-cancer/que-es-el-cancer.html>
2. Puente J, De Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2019 [cited 2024 Jan 18]. Available from: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?start=0>
3. Cáncer [Internet]. [cited 2025 Apr 19]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. [cited 2024 Jan 18]. Tratamientos contra el cáncer. Available from: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos>
5. Santini Basco AE. Historia del cáncer de mama, de Egipto al siglo XXI: Especial historia de la radioterapia.
6. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. Cancer [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2025 Apr 19];117(5):1097–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20960499/>
7. Palmero Picazo J, Lassard Rosenthal J, Juárez Aguilar LA, Medina Núñez CA. Cáncer de mama: una visión general. Acta médica Grupo Ángeles [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 19];19(3):354–60. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032021000300354&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science [Internet]. 1994 Oct 7 [cited 2025 Apr 19];266(5182):66–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7545954/>
9. Los avances en Cáncer de Mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 5]. Available from: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-mama>
10. Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. [cited 2025 Apr 19]. El impacto económico y psicológico del cáncer de mama. Available from: <https://blog.contraelcancer.es/testimonios-pacientes-cancer-mama/>
11. Vivar CG. [Psychosocial impact of breast cancer in long-term survival: proposal of an integral follow-up care for survivors]. Aten Primaria [Internet]. 2012 May [cited 2025 Apr 19];44(5):288–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019066/>
12. Las cifras del cáncer en España. 2024;
13. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024 May [cited 2025 Apr 19];74(3):229–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/>



14. Walbaum G. B, Acevedo C. F, Carrillo B. D, Camus A. M, Manzor V. M, Martínez R. R, et al. Cáncer de mama Her2-positivo: Terapias sistémicas actuales y experiencia local. *Rev Cir (Mex)* [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 19];75(1):43–52. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-45492023000100043&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Martínez Basurto A, Lozano Arrazola A, Rodríguez Velázquez AL. Impacto psicológico del cáncer de mama y la mastectomía. *Gaceta Mexicana de Oncología* [Internet]. 2015 [cited 2025 Apr 19];13(1):53–8. Available from: <http://www.elsevier.es>
16. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 19]. Cáncer de mama. Signos y síntomas. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
17. Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 19]. Available from: <https://seom.org/125-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-mama>
18. Junta Editorial de Cancer [Internet]. 2022 [cited 2025 Apr 19]. Conocimiento para triunfar sobre el cáncer. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno.html>
19. Amores Martín MA, Bellido Hernández L, Figuero Pérez L, García Domínguez R. *Oncología Clínica*. Cruz Hernández JJ, Rodríguez Sánchez CA, Del Barco Morillo E, Fonseca Sánchez E, editors. Madrid: Arán Ediciones; 2023. 416–416 p.
20. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2001 2:2 [Internet]. 2001 Feb [cited 2025 Apr 19];2(2):127–37. Available from: <https://www.nature.com/articles/35052073>
21. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2025 Apr 19];8(4):307–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12897328/>
22. Rodríguez C, Corona R. Cáncer de mama: clasificación histológica, biología molecular y estadificación. [Online].; 2017. Acceso 20 de 03 de 2024. [Internet]. [cited 2025 Apr 19]. Available from: https://www.google.com/search?client=safari&sca_esv=623ace2091ee3872&rls=en&sxsrf=AHTn8zqPIX7P1A0f0O88bifsd2mOkpGtHg:1745057938336&q=rodr%C3%ADguez+C,+Corona+R.+C%C3%A1ncer+de+mama:+clasificaci%C3%B3n+histol%C3%B3gica,+biolog%C3%ADa+molecular+y+estadificaci%C3%B3n.+%5BOnline%5D.;+2017.+Acceso+20+de+03+de+2024.&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwidspu07-OMAxU1S_EDHZiYLPgQBSgAegQIDRAB&biw=904&bih=1000&dpr=1
23. Bermejo de las Heras B, Martínez Martínez M HA. *Oncogen Her2*. Fundación Española de Senología y patología mamaria . 2017;
24. Sociedad Española de Senología y patología mamaria. *Factores pronósticos y predictivos*. 2017.



25. Colomer R, Monteros S, Roperos S, Menéndezs J, Cortés Funes H, Solanasb M, et al. El oncogén HER2 como ejemplo del progreso diagnóstico y terapéutico en cáncer de mama. *Rev Senología y Pato/ Mam.* 2001;14(1):8–19.
26. Ayala de la Peña F, Antolín Novoa S, Gavilá Gregori J, González Cortijo L, Henao Carrasco F, Martínez Martínez MT, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Apr 19];25(9):2647–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37326826/>
27. Arroyo Yustos M, Martín Angulo M, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de mama. *Medicine (Spain)* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Apr 19];12(34):2011–23. Available from: <https://www.medicineonline.es/es-cancer-de-mama-articulo-S0304541217301282>
28. Palmero Picazo J, Lassard Rosenthal J, Juárez Aguilar LA, Medina Núñez CA, Palmero Picazo J, Lassard Rosenthal J, et al. Cáncer de mama: una visión general. *Acta médica Grupo Ángeles* [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 19];19(3):354–60. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032021000300354&lng=es&nrm=iso&tlng=es
29. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. *Arbor* [Internet]. 2015 Jun 30 [cited 2025 Apr 19];191(773):a234–a234. Available from: <https://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/2037/2530>
30. American Cancer Society. What Is Cancer? [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 17]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/entendimiento-del-cancer/que-es-el-cancer.html>
31. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 19]. Nuevos tratamientos para el cáncer de seno metastásico positivo para HER2. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2020/tucatinib-trastuzumab-deruxtecan-cancer-seno-metstasico-positivo-her2>
32. Carretero M. Trastuzumab. Elsevier. 2002;21:124–46.
33. 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* [Internet]. 2001 Mar 15 [cited 2025 Apr 19];344(11):783–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248153/>
34. Toxicidad de los tratamientos oncológicos - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2025 Apr 19]. Available from: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?start=24>
35. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pertuzumab (Perjeta[®]) para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2-positivo.
36. CHMP. Pertuzumab, INN-perjeta. 2014 [cited 2025 Apr 19]; Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140630129157/anx_129157_es.pdf.
37. Morelli MB, Bongiovanni C, Da Pra S, Miano C, Sacchi F, Lauriola M, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 Apr 15 [cited 2025 Apr 19];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35497981/>



38. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Apr 19];52(6):1213–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22465037/>
39. Morales Yera R, Sierra Pérez L, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *Revista de enfermedades cardiovasculares*. 2018;10.
40. Burgués O, Terrádez L, Buch E, Martínez MT, Cejalvo JM, Bermejo B. Neoadjuvant treatment in breast cancer. Role of the pathologist. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2022 Jul 1;35:S87–100.
41. Ciruelos Gil E. Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama precoz her2 positivo. *Guía Oncosur* [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 19]; Available from: www.oncosur.org
42. Ortiz MAQ, Ballén DF, Morales XB, Maya RB, Mejía FC, Castillo JOS, et al. Indicaciones para el uso de pertuzumab en cáncer de mama HER2 positivo no metastásico en los escenarios neoadyuvante y adyuvante. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Apr 19];27(Supl. 1):16–25. Available from: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/869>
43. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet* [Internet]. 2017 Jun 17 [cited 2025 Apr 19];389(10087):2415–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939064/>
44. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Apr 19];17(6):791–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179402/>
45. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Apr 19];29(3):646–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253081/>
46. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Apr 19];89:27–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223479/>
47. Van Der Voort A, Van Ramshorst MS, Van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Apr 19];7(7):978–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34014249/>

48. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Apr 19];21(4):519–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171426/>
49. Castillo V, Gallego S, Lopez M, Mp P, Sanchiz G. Material y métodos. Tratamiento neoadyuvante con pertuzumab en cáncer de mama. Efectividad y seguridad. Resultados. Conclusiones.
50. Toxicidad de los tratamientos oncológicos - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2025 Apr 19]. Available from: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?start=8>
51. Ferreras Diaz GM, Santillana Sosa ED. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. 2020 [cited 2025 Apr 19]; Available from: <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/3589>
52. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Apr 19];23(2):104–11. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-cardiotoxicidad-inducida-por-quimioterapia-desde-S012056331500220X>
53. Madonna R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Apr 19];70(7):576–82. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-y-prevencion-de-la-cardiotox-articulo-S0300893217300866>
54. Nishikawa K, Murotani K, Fujitani K, Inagaki H, Akamaru Y, Tokunaga S, et al. Differences in disease status between patients with progression after first-line chemotherapy versus early relapse after adjuvant chemotherapy who undergo second-line chemotherapy for gastric cancer: Exploratory analysis of the randomized phase III TRICS trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Apr 19];132:159–67. Available from: <https://www.ejancer.com/action/showFullText?pii=S0959804920301775>
55. Chang VY, Wang JJ. Pharmacogenetics of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Apr 19];20(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713898/>
56. Etcheverría C, Ferradaz J, Ferreira A, Fontán A. Prevalencia de cardiotoxicidad por Trastuzumab en cáncer de mama precoz en Uruguay en 10 años. 2019 [cited 2025 Apr 19]; Available from: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/33784>
57. Virizuela JA, García AM, de las Peñas R, Santaballa A, Andrés R, Beato C, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019 Jan 25 [cited 2025 Apr 19];21(1):94–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627982/>
58. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label,



phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2025 Apr 19];13(1):25–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153890/>

59. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2025 Apr 19];24(9):2278–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23704196/>