



Quimioterapia neoadyuvante libre de antraciclinas en cáncer de mama Her2 positivo. Estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad cardiovascular por puntajes de propensión

»Javier Cuello López¹
»Ana Fidalgo Zapata²
»Laura López Agudelo³
»Néstor Llinás Quintero¹

¹ Clínica Vida
² Hemato-Oncólogos SA
³ IPS Universitaria

Introducción: las antraciclinas han sido uno de los estándares de manejo en quimioterapia en cáncer de mama Her2 positivo desde la enfermedad temprana como metastásica, sin embargo, su riesgo de cardiotoxicidad irreversible es uno de los principales limitantes durante el tratamiento, debido a la necesidad de preservar la función cardiovascular para favorecer el uso de trastuzumab.

Objetivo: evaluar la respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante con o sin antraciclinas en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo.

Pacientes y métodos: estudio observacional, retrospectivo, intención analítica, cuasiexperimental pareado con puntajes

de propensión y analizado con método de ponderación de probabilidad inversa del tratamiento (IPTW) en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo, tratadas con quimioterapia neoadyuvante basada en trastuzumab y taxanos con o sin antraciclinas, en la Fundación Colombiana de Cancerología-Clínica Vida entre los años 2013-2016. Se describen características demográficas, clínicas y patológicas, tasas de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en esquemas con o sin antraciclinas y la seguridad cardiovascular evaluada por ecocardiografía.

Debido al carácter observacional del estudio y las diferencias basales respecto a la asignación no aleatoria del tratamiento se decidió realizar un puntaje de propensión (PS) para reducir el sesgo de selección. Se estableció la fecha del inicio de quimioterapia neoadyuvante como el momento

Autor para correspondencia: Javier Cuello López

Correo electrónico: jamacl@hotmail.com

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

de la asignación a tratamiento. Se identificaron y priorizaron las covariables que pueden predecir la decisión del tratamiento, seleccionando como covariables solo aquellas identificadas previo al inicio del tratamiento y que tienen una asociación con la decisión terapéutica del esquema neoadyuvante en el análisis univariado con un valor $p < 0.25$.

En la población creada posterior al IPTW, las comparaciones de variables se realizaron a través de un modelo de regresión lineal para variables continuas y regresión logística para variables categóricas. El análisis de la asociación entre los grupos de tratamiento de quimioterapia y la pCR se realizó a través de un modelo de regresión logística, teniendo en cuenta covariables y se ajustó por IPTW (cálculo del ATE: efecto promedio del tratamiento). Un valor $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Se realizó un análisis de supervivencia y se presentaron resultados por medio de una curva de Kaplan-Meier ajustada por IPTW, para valorar el efecto promedio del tratamiento (ATE) para estimar DFS y OS. La prueba de Log-Rank fue usada para evaluar diferencias intergrupos. Se calculó el HR e IC95 % por medio del modelo de Cox ajustado por IPTW. Se realizó un modelo de regresión de Cox para identificar las variables clínico-patológicas relacionadas con la supervivencia.

Resultados: se incluyeron 102 pacientes; una vez creada la población por medio de IPTW, no

existieron diferencias intergrupos lo cual permitió reducir el sesgo de selección dada la ausencia de aleatorización.

El esquema TCH comparado con ACTH, mostró un ligero incremento no significativo en la tasa de respuesta patológica completa (TCH: 67.7 % vs. AC/TH: 48.3 %, $p = 0.101$). Los subtipos Her2 enriquecidos lograron las mayores tasas de respuesta patológica completa independiente del esquema de tratamiento utilizado (66.7 %, ACTH vs. 87 %, TCH, $p = 0.075$). En el análisis de subgrupos (estadio T, N, grado histológico) no se encontraron diferencias significativas en tasas de respuesta patológica completa. Con una mediana de seguimiento de 87 meses, no se encontraron diferencias significativas para OS y DFS con relación al uso o no de antraciclinas en neoadyuvancia. La tasa de reducción de la función ventricular fue similar en los dos grupos.

Conclusiones: el uso de quimioterapia neoadyuvante libre de antraciclinas (TCH) en cáncer de mama Her2 positivo es similar a ACTH, en términos de pCR, DFS y OS, por lo cual sería recomendable evitar el uso de antraciclinas en neoadyuvancia en este subgrupo de pacientes.

Palabras clave:

Cáncer de mama; quimioterapia neoadyuvante; trastuzumab; respuesta patológica; seguridad cardiovascular.

Figuras y Tablas:

Tabla 1.

Variable.1	Cohort before Inverse Probability of Treatment Weighting			Cohort after Inverse Probability of Treatment Weighting		
	AC-TH	TCH	p	AC-TH	TCH	p
N=102 pts						
Edad (promedio años, rango)	50.3 (30-76)	57 (35-80)	0.011	51.9	52.8	0.776
Estadio T, n (%)			0.285			0.407
Tx	2 (2.5)	1 (4.4)		2 (3)	3 (5.5)	
T1	2 (2.5)	0 (0)		2 (3)	0 (0)	
T2	22 (27.9)	11 (47.8)		14 (27.5)	24 (48.8)	
T3	24 (30.4)	3 (13)		15 (29.3)	5 (10)	
T4	29 (36.7)	8 (34.8)		19 (37)	18 (35.8)	
Estadio N, n (%)			0.663			0.240
N0	14 (17.7)	5 (21.7)		9 (17.6)	16 (31.1)	
N1-3	65 (82.3)	18 (78.3)		42 (82.4)	15 (68.9)	
Estadio AJCC, n (%)			0.702			0.198
IIA	9 (11.4)	5 (22.7)		6 (12)	15 (31.1)	
IIB	14 (17.7)	4 (18.2)		8 (16)	6 (13)	
IIIA	24 (30.3)	5 (22.7)		16 (30.3)	10 (20)	
IIIB	26 (33)	7 (31.8)		17 (33.2)	16 (31.4)	
IIIC	6 (7.6)	1 (4.6)		4 (8)	2 (4.4)	
Estado RE, n (%)			0.513			0.149
Positivo	42 (53.2)	14 (60.9)		27 (53.1)	35 (70.2)	
Negativo	37 (46.8)	9 (39.1)		24 (46.9)	15 (29.8)	
Estado RP, n (%)			0.992			0.363
Positivo	31 (39.2)	9 (39.1)		19 (38.4)	25 (50)	
Negativo	48 (60.8)	14 (60.9)		32 (61.6)	25 (50)	
Comorbilidades, n (%)			0.239			0.983
HTA	24 (30.3)	11 (47.8)		18 (34.6)	17 (34.8)	
DM	6 (7.5)	3 (13)		4 (8)	5 (10)	
Enf coronaria	1 (1.2)	1 (4.3)		1 (1.3)	1 (1.3)	

Figura 1.

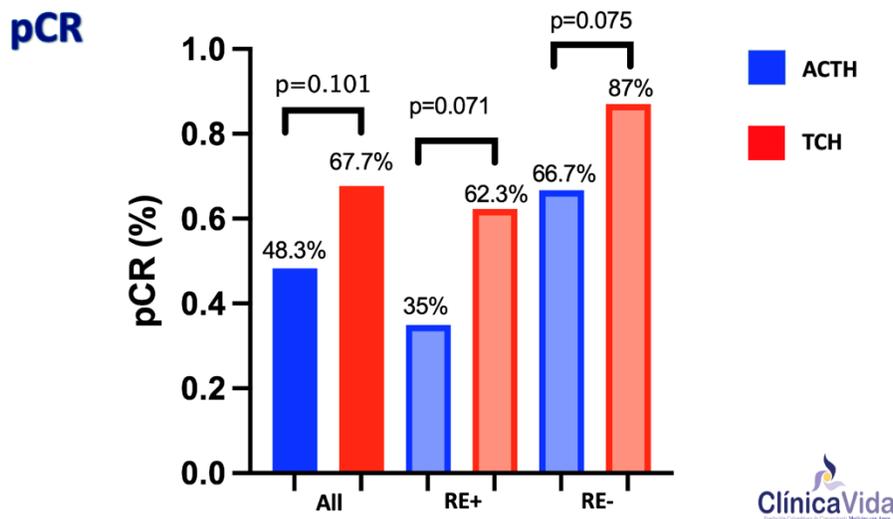
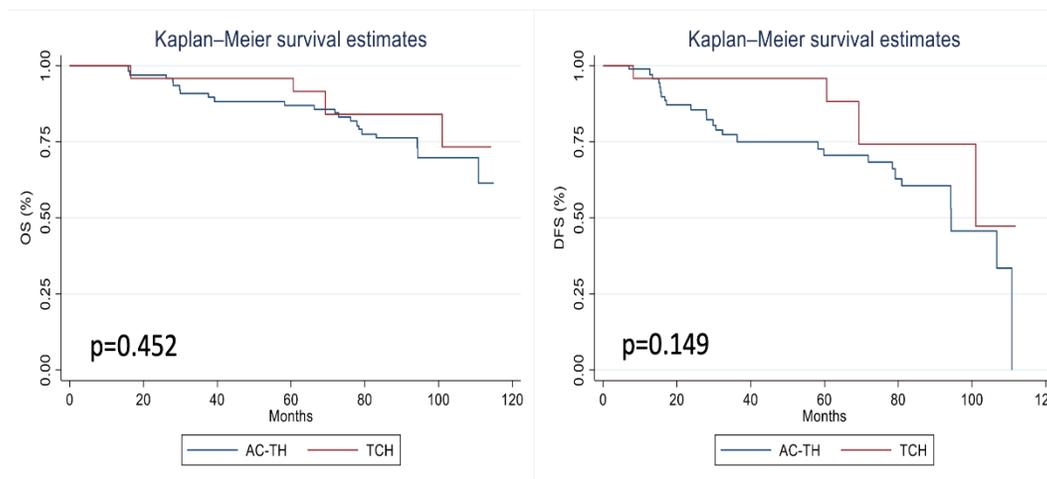


Figura 2.

Inverse Probability of Treatment-Weighted Survival Curves



Follow-up: 87 months

Tabla 2.

Prognostic factors (OS) in EBC CT_neo Her2 positive

Characteristics	Univariate P-value	Multivariate P-value	HR	95% CI
Age (<50 Vs =>50 ys)	0.671			
Menopausal status	0.312			
Grade (1-2 Vs 3)	0.767			
LVI (no Vs yes)	0.231			
T-stage (T1-2 Vs T3-4)	0.008	0.053		
N_stage (N0 vs N+)	0.036	0.103		
ER status (- Vs +)	0.339			
PR status (- Vs +)	0.859			
Ki67	0.390			
CT regimen (ACTH Vs TCH)	0.453			
Surgery (Radical Vs BCT)	0.386			
ypT (ypT0 Vs ypT1-4)	0.016	0.056		
ypN (ypN0 Vs ypN+)	0.02	0.693		

Cox regression (adj by ipw)

Figura 3.

Evolución de la FEVI según protocolo de CT