

TDM-1 EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2 POSITIVO. EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

Cristian A. Ostinelli, Pablo Mandó, Constanza Pérez de la Puente, Manglio Rizzo, Sergio Rivero, María Victoria Costanzo, Adrián Nervo, Jorge Nadal, Matías Chacón, Reinaldo Chacón

Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Cristian A. Ostinelli, Instituto Alexander Fleming, Crámer 1180, 1426 Buenos Aires, Argentina
e-mail: alexisostinelli@gmail.com

Resumen

El cáncer de mama es una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo. La amplificación del proto-oncogén HER2 se presenta en 20-25% de los tumores de mama. TDM-1 es un conjugado anticuerpo-quimioterápico. Se realizó en forma retrospectiva, observacional y descriptiva un análisis de los datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico HER2 positivo, que realizaban y/o habían realizado tratamiento con dicho fármaco. Se evaluaron 27 mujeres. La indicación de TDM-1 fue en 7.4% (2) en primera línea, 37% (10) en segunda línea, y 55.5% (15) en líneas posteriores, con un tiempo a la progresión de 7.44 meses (IC: 4.33-NC) para el global de pacientes, tasa de respuesta objetiva de 44% y se constataron 7 (26%) toxicidades G3-4.

Palabras clave: trastuzumab-emtansina, anti-HER2, cáncer de mama metastásico, HER2

Abstract

Breast cancer is one of the most common diseases worldwide. HER2 proto-oncogene amplification occurs in 20-25% of breast tumors. TDM-1 is an antibody-chemotherapeutic conjugate. We performed a retrospective, observational and descriptive analysis of data from patients diagnosed with metastatic HER2 positive breast cancer who were and / or had been treated with this drug. Twenty-seven women were evaluated. The indication for TDM-1 was 7.4% (2) in the 1st line, 37% (10) in the 2nd line, and 55.5% (15) in later lines, with a time to progression of 7.44 months (CI:4.33-NC) for the global patient, objective response rate was 44% and 7 (26%) G3-4 toxicities were found.

Key words: trastuzumab-emtansine, breast cancer, HER2

Introducción

El cáncer de mama es una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo. En nuestro país, los últimos datos estadísticos indican una incidencia de 19386, 16.8% del total de tumores informados anualmente¹.

La amplificación del proto-oncogén HER2 se encuentra presente en el 20-25% de los cánceres de mama, e implica una asociación directa con el comportamiento más agresivo de estos tumores². En base a la mejor caracterización molecular de los mismos, fue posible acceder a nuevas terapias blanco dirigidas en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo. Trastuzumab fue el primer anticuerpo monoclonal dirigido al dominio extracelular de la proteína HER2 aprobado en primera línea en combinación con quimioterapia³ y en adyuvancia-neoadyuvancia.

Estudios clínicos aleatorizados, como el NSABP-31, describen una reducción del 40% en términos de recurrencia con la adición de trastuzumab en esquemas de adyuvancia^{4,5}. Son tumores que presentan una tasa de recurrencia no despreciable, por lo que es necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, conociendo además que la amplificación/expresión de HER2 es constante durante la evolución de la enfermedad. El tratamiento anti-HER2 debería ser continuado en líneas sucesivas, más allá de los mecanismos de resistencia conocidos⁶. Es por ello que en los últimos tiempos, investigaciones ligadas al tratamiento del cáncer de mama, han sido dirigidas a la búsqueda de nuevas moléculas en este subtipo molecular de tumores.

T-DM1 es un conjugado anticuerpo-quimioterápico, compuesto por el anticuerpo anti-HER2 trastuzumab y por el agente citotóxico antimicrotúbulos, DM1 (emtansina), unidos mediante un enlace estable. La liberación selectiva de emtansina en la célula HER2 positiva causa que la toxicidad sistémica sea limitada, por lo que es un fármaco muy bien tolerado por la mayoría de los pacientes⁷.

T-DM1, al igual que trastuzumab, inhibe la señal del receptor de HER2, media citotoxicidad dependiente de anticuerpo e impide la liberación del dominio extracelular de HER2 en las células que sobre-expresan el receptor⁸. También, a través de DM1, suprime la vía de PI3K, aun en células que no son sensibles a trastuzumab.

Estudios fase III han comparado TDM-1 contra controladores activos, demostrando mejoría en tiempo a la progresión y supervivencia global en segunda línea y posteriores. En febrero de 2013 la *Food and Drug Administration* (FDA), aprobó su uso, como agente único, para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo avanzado que hubiesen recibido previamente trastuzumab y un taxano, tanto en segunda línea como en los que recurren dentro de los 6 meses de haber finalizado el tratamiento de adyuvancia^{9,10}.

El objetivo de este estudio fue evaluar nuestra experiencia institucional en el tratamiento con TDM-1 en pacientes con cáncer de mama avanzado, tanto en primera línea como en líneas posteriores. Determinar, en nuestro medio, patrones de indicación, toxicidad y eficacia basándonos en criterios de evaluación asistencial.

Materiales y métodos

Se realizó en forma retrospectiva, observacional y descriptiva un análisis de los datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico HER2 positivo (confirmados por FISH), que realizaban y/o habían realizado tratamiento con dicho fármaco en Hospital de día del Instituto Alexander Fleming, Ciudad de Buenos Aires, en el período comprendido entre diciembre de 2012 a junio de 2016.

La evaluación de la respuesta dependía de los parámetros del médico tratante y a partir de estudios por imágenes, dependiendo del sitio a valorar (tomografía, centellograma óseo, resonancia magnética).

El carácter retrospectivo de la recolección de datos determinó que los efectos adversos leves

(grados I-II) fueran excluidos de la evaluación para evitar la sub-información de los mismos.

Los datos fueron ingresados en planilla Excel V.15.14 2015 y luego procesados en SPSS *statistics*.

Resultados

Se evaluaron 27 mujeres con una edad mediana al inicio del tratamiento de 57 años (r38-77) y HER2 positivo al diagnóstico en 63% (17); en las restantes el HER2 fue positivo en la biopsia de la metástasis (Tabla 1). El 81.5% (22) realizó tratamiento sistémico de adyuvancia/neoadyuvancia, siendo el esquema antraciclinas-taxanos + trastuzumab el más frecuente. La indicación de TDM1 fue en 7.4% (2) en primera línea, 37% (10) en segunda línea, y 55.5% (15) en líneas posteriores. PS al inicio del tratamiento con TDM-1 fue 0 en 37% (10), 1 en 51% (14) y 2 en 12% (3).

Tabla 1. Características demográficas

Características poblacional (n=27)	
Edad Md (años)	57 (38-77)
Status HER2 +++	
Tumor primario	63% (17)
Sitios metastásicos	74% (20)
ECOG PS	
0	37% (10)
1	51% (14)
2	12% (3)
Sitios metástasis	
N° Md	3
Visceral	66%
Óseas	18.5%
Ganglionar	7.4%

Número de sitios metastásicos: enfermedad visceral 66%, siendo la localización hepática (15) y pulmonar (9) de mayor frecuencia, compromiso óseo exclusivo 18.5% y ganglionar 7.4%.

El tiempo a la progresión fue 7.44 meses (IC:4.33-NC) para el global de pacientes. En primera línea es mayor el tiempo a la progresión: 11 meses, y disminuye en líneas ulteriores (segunda 5.5 meses y más allá, 6 meses) (Tabla 2).

Tabla 2. Tiempo a la progresión

Tiempo a la progresión: 7.44 (IC 4.33-NC)	Meses
1 ^{ra} . Línea	11
2 ^{da} . Línea	5.5
Ulteriores	6

La tasa de respuesta objetiva fue de 44% de las 27 pacientes evaluadas, respuesta parcial en 9 y completa en 3, los casos con respuesta completa recibieron TDM-1 en primera línea.

Respecto a efectos adversos se constataron 7 (26%) toxicidades G3-4; siendo trombocitopenia y elevación de transaminasas las más frecuentes (Figura 1).

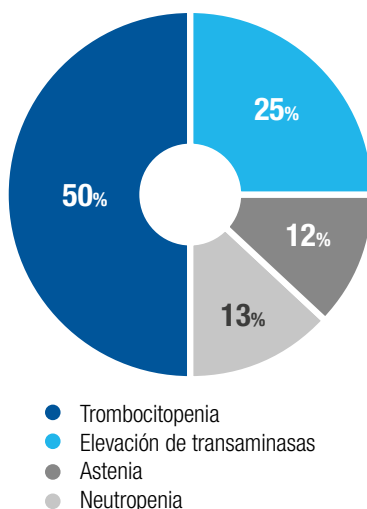


Figura 1. Eventos adversos

Discusión

Dos estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos fueron referencia para nuestro análisis final. El estudio fase III, EMILIA, cuyo grupo de pacientes incluidos fueron mujeres con diagnóstico de cáncer de mama avanzado HER2 positivo, previamente tratadas con trastuzumab y taxanos, con progresión de enfermedad, durante o luego del tratamiento para enfermedad localmente avanzada o metastásica o dentro de los 6 primeros meses luego del tratamiento en enfermedad temprana⁷, se mostró que TDM-1 prolongaba el tiempo a la progresión por 3.2 meses en comparación con el tratamiento con lapatinib más capecitabine (9.6 vs. 6.4 meses; HR 0.65, 95% CI 0.55-0.77, $p < 0.001$). La supervivencia global también resultó estadísticamente superior por 5.8 meses (30.9 vs. 25.1 meses; HR 0.68; 95% CI 0.55-0.85, $p < 0.001$) en comparación con capecitabine más lapatinib. El 84% de los pacientes realizó trastuzumab en segunda línea, mientras que el 16% restante lo había realizado en primera línea (postadyuvancia). Otro estudio prospectivo,

aleatorizado, fue el del grupo TH3RESA que evaluó el uso de TDM-1 en tercera línea (luego de dos regímenes anti-HER) como monoterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo, utilizando como rama control la elección terapéutica del médico tratante¹¹.

T-DM1 demostró beneficio en tiempo a la progresión con respecto a la rama control, 6.2 vs. 3.3 meses (HR 0.52; 0.42–0.66 $p < 0.0001$), supervivencia global HR 0.55 (95% CI 0.36-0.82); sin embargo, no fue estadísticamente significativo.

Comparando los estudios mencionados previamente con nuestros resultados, se puede inferir que nuestro tiempo a la progresión sería equivalente a lo informado en el estudio TH3RESA. Creemos que la mayor cantidad de líneas previas realizadas (a diferencia de EMILIA con mayor porcentaje de pacientes en segunda línea) justifica estos resultados.

En el estudio EMILIA, los que recibieron TDM-1 tuvieron una respuesta objetiva de 43.6%, mientras que en el TH3RESA la misma fue de 31.3%. En nuestro análisis, la misma fue del 44%, conociendo las limitaciones de un análisis retrospectivo.

En nuestro medio, la tasa de eventos adversos se alinea con lo comunicado en los estudios aleatorizados. En el estudio EMILIA fueron, en su mayoría, bajo grado⁷. Los efectos adversos G3-4 más informados (incidencia $> 3\%$) fueron trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas. En TH3RESA 32% presentaron eventos G3-4, siendo la trombocitopenia y elevación de transaminasas los más frecuentes.

Hemos podido reflejar que nuestra actividad asistencial se equipara con lo informado en la bibliografía. La toxicidad comunicada se asemeja a lo descripto, y considerando las dificultades que presentan este tipo de análisis retrospectivos, podemos concluir entonces que TDM-1 es una droga con un mecanismo de acción basado en la liberación de quimioterapia en células blanco, minimizando la toxicidad sistémica y que permite obtener potencial terapéutico en aquellas pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Instituto Nacional del Cáncer. Estadísticas. Ministerio de Salud de la Nación. En: <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/incidencia/>; consultado el 10/11/2016.
2. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, *et al.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
4. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3744-52.
5. Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, *et al.* Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1999-2006.
6. Ritter CA, Perez-Torres M, Rinehart C, *et al.* Human breast cancer cells selected for resistance to trastuzumab in vivo overexpress epidermal growth factor receptor and ErbB ligands and remain dependent on the ErbB receptor network. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4909-19.
7. Verma S, Miles D, Gianni L, *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783-91.
8. Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128: 347-56.
9. Food & Drug Administration & Center for Drug Evaluation and Research, Kadcyla®. En: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/ucm381803.pdf>; consultado el 10/11/2016.
10. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines 2016. Invasive Cancer. En: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf; consultado el 10/11/2016.
11. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, *et al.* Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 689-99.