

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento sistémico para el cáncer de mama HER2 positivo avanzado. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Systemic treatment for advanced HER2 positive breast cancer. Review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia

Juanita Martínez-Villacrés¹, Ángela M. Luna-Meza², Diego F. Ballén², Raúl Suarez-Rodríguez¹, Anderson Saenz-Ladino¹, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo³, Fernando Contreras-Mejía³, Carlos Lehmann-Mosquera⁴, Javier Ángel-Aristizábal⁴, Ricardo Brugés-Maya³, Luis Guzmán-Abi-Saab⁴, Ximena Briceño-Morales⁴, Eduardo Rojas³, Mauricio García-Mora⁴, Iván Mariño-Lozano⁴, Sandra E. Díaz-Casas⁴

¹ Especialista en entrenamiento en Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos, Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

² Especialista en entrenamiento en Oncología Clínica, Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

³ Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Autor para correspondencia: Sandra E. Díaz Casas **Correo electrónico:** sdiaz@cancer.gov.co

Fecha de sometimiento: 04/03/2022

Fecha de aceptación: 06/06/2022

Disponible en internet: 1/02/2023

<https://doi.org/10.35509/01239015.868>

Abstract

Breast cancer is the most common neoplasm and the one with the highest mortality in women worldwide. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is overexpressed in approximately 20% of breast cancer patients and is associated with an increased risk of tumor recurrence and mortality. Before the development of monoclonal antibodies directed against HER2, HER2-positive breast cancer was associated with a poor prognosis. The use of anti-HER2 targeted therapies has significantly improved overall survival rates both in the adjuvant setting and in metastatic disease. In recent years, new drugs have emerged that block this signaling pathway, which has made it possible to establish several lines of treatment with anti-HER2 therapy in patients with metastatic disease. For this reason, the clinical oncology/breast and soft tissue functional units made the decision to conduct a review of the available scientific evidence as of October 2021 to establish recommendations for the therapeutic approach to patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the National Cancer Institute (INC).

Keywords: Breast neoplasms, neoplasm metastasis; receptor, ErbB-2; trastuzumab, immunoconjugates

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y de mayor mortalidad en las mujeres en todo el mundo. El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se sobreexpresa en aproximadamente el 20% de las pacientes con cáncer de mama y se asocia a mayor riesgo de recidiva tumoral y mortalidad. Antes del desarrollo de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra HER2, el cáncer de mama HER2 positivo estaba asociado con un pronóstico desfavorable. El uso de las terapias dirigidas anti HER2 ha mejorado significativamente las tasas de supervivencia global tanto en el escenario adyuvante como en la enfermedad metastásica. En los últimos años han surgido nuevos medicamentos que bloquean esta vía de señalización, lo cual ha permitido establecer varias líneas de tratamiento con terapia anti HER2 en las pacientes con enfermedad metastásica. Por esta razón, las unidades funcionales de Oncología Clínica/Seno y Tejidos Blandos tomaron la decisión de realizar una revisión de la evidencia científica disponible a octubre de 2021, para establecer las recomendaciones en el abordaje terapéutico de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Palabras clave: neoplasias de la mama, metástasis de la neoplasia, receptor ErbB-2, trastuzumab, inmunoconjugados

Introducción

Para el año 2020, de acuerdo con las estadísticas de GLOBOCAN, el cáncer de mama es el de mayor incidencia en mujeres, con más de 2 millones de casos (15 509 en Colombia) y es la principal causa de mortalidad, con 684 996 fallecimientos (4411 en Colombia) (1).

En el mundo, aproximadamente entre el 6% y el 10% de todos los tumores malignos de la mama recién diagnosticados se encuentran en etapa metastásica, y el 30% de las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano desarrollarán enfermedad metastásica a distancia (2). La base de datos de la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), registra que el 16,9% de pacientes con cáncer de mama ingresan con enfermedad metastásica de novo (3).

A pesar de una supervivencia global a 5 años de 89,2% para estadios tempranos, la mortalidad global por cáncer de mama sigue siendo muy elevada, con una supervivencia global (SG) en el escenario avanzado metastásico que se reduce hasta un 49% a 5 años con tratamiento (4). A nivel global, se han realizado esfuerzos por desarrollar guías y establecer consensos para el manejo del cáncer de mama avanzado (CMA), el cual comprende tanto estadios localmente avanzados inoperables como el escenario metastásico (5).

El cáncer de mama HER2 positivo representa entre el 15 y 20%, se asocia a mayor agresividad biológica y menores tasas de supervivencia global en la era previa a la terapia dirigida, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 4,6 meses y global de 20,3 meses (2,6).

Un nivel alto de expresión de HER2, medido por inmunohistoquímica o hibridación in situ, es un factor predictor de sensibilidad a terapia dirigida con agentes anti HER2 (7). Las terapias dirigidas contra el receptor HER2 han cambiado el pronóstico de la enfermedad, mejorando las tasas de supervivencia global, por lo que se deben utilizar en todos los pacientes con CMA HER2 positivo (8). En los pacientes que progresen con una terapia anti HER2 combinada con un agente citotóxico o endocrino, se recomienda continuar el bloqueo anti HER2 con las líneas siguientes disponibles, siempre

y cuando no se presenten efectos secundarios o existan contraindicaciones para su uso (9).

El primer medicamento dirigido para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo fue el trastuzumab; este anticuerpo monoclonal se une al dominio extracelular IV del HER2 impidiendo su activación; su eficacia también está relacionada con el bloqueo de vías de señalización intracelular, aumento de la degradación del HER2 y la activación de una respuesta inmune a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (10). Sin embargo, la monoterapia con trastuzumab tiene baja eficacia en enfermedad metastásica, pero su combinación con quimioterapia basada en taxanos y bloqueo dual de HER2 con pertuzumab ha demostrado mejoría en los desenlaces oncológicos y es considerado actualmente el estándar de tratamiento en primera línea para enfermedad metastásica (2,10).

En los últimos años, la incorporación de otras terapias anti HER2, como pertuzumab, inhibidores de tirosina-quinasa (ITKs) y conjugados anticuerpo-fármaco han logrado mejoría en los desenlaces oncológicos (9).

Sin embargo, la secuencia óptima de las terapias dirigidas anti HER2 se desconoce en la actualidad y la conducta terapéutica depende de los tratamientos administrados previamente, el intervalo libre de recaída de la enfermedad, la respuesta clínica obtenida con las terapias anteriores, la carga tumoral, las comorbilidades del paciente, los eventos adversos, las preferencias del paciente y la disponibilidad de los medicamentos (5,6), teniendo en cuenta que algunos de ellos son de acceso limitado en muchos países de Latinoamérica, lo que hace necesario establecer protocolos con los fármacos que se encuentran disponibles y con aprobación del Invima, en nuestro país.

Objetivos

- Definir las líneas de tratamiento a utilizar en las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo atendidas en el INC.
- Revisar la evidencia científica disponible a octubre de 2021, relacionada con el manejo sistémico del cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Justificación

- Un alto porcentaje de las pacientes con cáncer de mama, que ingresan a la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología, se presentan con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (16,9%) (3).
- 30% de las pacientes con cáncer de mama temprano desarrollaran enfermedad metastásica y de estas, el 20% tendrá sobreexpresión del HER2 (2).
- El conocimiento de la biología molecular, y los mecanismos de resistencia a las terapias anti HER2, han permitido el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo en distintas líneas de tratamiento.
- Los ensayos clínicos aleatorizados con la terapia anti HER2 han impactado significativamente la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de las pacientes con cáncer de mama metastásico.

Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura en las dos bases de datos bibliográficas más importantes, como fuentes de ensayos clínicos: MEDLINE y EMBASE, utilizando una combinación de vocabulario controlado con términos del *Medical Subject Headings (MeSH)*, términos *Emtree*, para “Her 2”, “Breast cancer”, “metastatic”, “advanced breast cancer”, con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se eligieron los ensayos clínicos aleatorizados publicados en idioma inglés desde el primer registro hasta octubre de 2021, que evaluarán el tratamiento para el cáncer de mama avanzado HER2 positivo. La búsqueda fue realizada por los dos especialistas en entrenamiento asignados para la revisión de los artículos por título y resumen (JMV, AML). Posteriormente, se realizó una presentación oral de los ensayos clínicos, previa supervisión por dos de los docentes del servicio. Esta presentación incluyó una revisión académica de los puntos más importantes de cada ensayo clínico seleccionado, donde participaron los docentes y especialistas en entrenamiento de las Unidades funcionales de Seno

y Tejidos Blandos y Oncología Clínica, se discutieron los puntos de discrepancia y se estableció el abordaje terapéutico con relación a las líneas de tratamiento para el manejo de las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo.

Resumen de la evidencia disponible (Tabla 1)

Combinación de trastuzumab, pertuzumab y taxanos

La combinación de trastuzumab y pertuzumab en asociación con docetaxel es el estándar de tratamiento en primera línea para CMA HER2 positivo (5). La aprobación de este esquema de tratamiento se basa en los resultados del estudio CLEOPATRA (*pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer*), un estudio fase III, que incluyó 808 pacientes y comprobó la eficacia de adicionar pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el escenario metastásico o localmente avanzado no resecable (11). Las pacientes podían haber recibido trastuzumab en el escenario neoadyuvante o adyuvante si esta terapia había sido terminada al menos 12 meses antes de la detección de la recaída. El desenlace primario del estudio era la supervivencia libre de progresión (SLP) que fue mayor en el grupo que recibió pertuzumab frente al placebo (SLP 18,7 meses vs. 12,4 meses), con mayores tasas de respuesta global, 80,2% vs. 69,3% y un impacto significativo en la SG de 57,1 meses en el grupo de pertuzumab frente a 40,8 meses en el grupo de placebo (HR=0,69; IC_{95%} 0,58-0,82; $p<0,001$). Los eventos adversos más comunes fueron diarrea, rash y cefalea.

Los resultados en el seguimiento a 8 años mostraron que el 37% de pacientes incluidos se encontraban vivos y 16% libres de progresión de la enfermedad en el grupo de pertuzumab (12). Esta terapia está aprobada por el INVIMA desde el año 2014.

El bloqueo dual combinado con otros taxanos fue explorado en el estudio PERUSE (*Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer*) (13), un estudio abierto fase IIIB, que incluyó 1436 pacientes, con desenlace primario centrado en la seguridad y tolerancia de acuerdo

con el taxano empleado, el cuál era escogido a criterio del investigador (docetaxel 54%, paclitaxel 41% o nabpaclitaxel 5%). Los resultados muestran que el uso de docetaxel aumenta la frecuencia de neutropenia febril frente a paclitaxel o nabpaclitaxel, mientras que el uso de paclitaxel y nabpaclitaxel generan con mayor frecuencia neuropatía periférica. En cuanto a la tasa de respuesta global (80%) y la SLP (20,6 meses) los resultados fueron similares a los obtenidos en el

estudio CLEOPATRA. La actualización del PERUSE confirma estos resultados con una mediana de SG de 65,3 meses sin diferencia entre el taxano empleado (14). Con base en estos resultados, se considera como una opción el uso de paclitaxel o nabpaclitaxel en combinación al bloqueo dual como terapia de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en recaída o metastásico de acuerdo con el perfil de seguridad y de eventos adversos para cada paciente.

Tabla 1. Resumen de la evidencia científica en CMA HER2 positivo

Estudio	Línea de tratamiento	Intervención	Mediana de SLP	Mediana de SG
Anticuerpos				
CLEOPATRA	1	A: docetaxel + trastuzumab + pertuzumab B: docetaxel + trastuzumab + placebo	18,7 vs. 12,4 meses HR=0,69 (IC _{95%} 0,59-0,81)	57,1 vs. 40,8 meses HR=0,69 (IC _{95%} 0,58-0,82)
PERUSE	1	A: docetaxel + H + P (54%) B: paclitaxel + H + P (41%) C: nabpaclitaxel + H + P (5%)	19,6 vs. 23 vs. 18,1 meses	66,5 vs. 64 vs. 70,9 meses
Terapia anti HER2 y terapia hormonal				
TAnDEM	1	A: anastrozole + trastuzumab B: anastrozole	4,8 vs. 2,4 meses HR=0,63 (IC _{95%} 0,47-0,84)	28,5 vs. 23,9 meses; P=0,325
PERTAIN	1	A: pertuzumab + trastuzumab + AI B: trastuzumab + AI	18,8 vs. 15,8 meses HR=0,65 (IC _{95%} 0,48-0,89)	
Conjugados anticuerpo-fármaco				
EMILIA	2	A: T-DM1 B: lapatinib + capecitabina	9,6 vs. 6,4 meses HR=0,65 (IC _{95%} 0,55-0,77)	30,9 vs. 25,1 meses HR=0,68 (IC _{95%} 0,55-0,85)
TH3RESA	3	A: T-DM1 B: tratamiento de elección	22,7 vs. 15,8 meses HR=0,68 (IC _{95%} 0,54-0,85)	
DESTINY BREAST - 01	2	A: T-Dxd	16,4 meses	26,6 meses
DESTINY BREAST - 03	3	A: T-Dxd B: T-DM1	18,5 meses - intervalo superior no alcanzado vs. 6,8 meses con T-DM1 HR=0,28 (IC _{95%} 0,22-0,37)	
Inhibidores de tirosina-quinasa				
EGF100151	2	A: lapatinib + capecitabina B: capecitabina	HR=0,55 (IC _{95%} 0,40-0,74)	15,6 vs. 15,3 meses HR=0,78 (IC _{95%} 0,55-1,12)
HER2 CLIMB	3	A: tucatinib + trastuzumab + capecitabina B: placebo + trastuzumab + capecitabina	7,8 vs. 5,6 meses HR=0,54 (IC _{95%} 0,42-0,71)	21,9 vs. 17,4 meses HR=0,66 (IC _{95%} 0,50-0,88)
NALA	3	A: neratinib + capecitabina B: lapatinib + capecitabina	8,6 vs. 6,6 meses HR=0,76 (IC _{95%} 0,63-0,93)	24,0 vs. 22,2 meses HR=0,88 (IC _{95%} 0,72-1,07)

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; H: trastuzumab; P: pertuzumab; AI: inhibidor de aromatasa; T-DM1: trastuzumab-emtansina; T-Dxd: trastuzumab-deruxtecan

Combinación de terapia anti HER2 y terapia hormonal

En el año 2009, el estudio TAnDEM (*Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer*) fue el primer estudio fase III que combinó un agente de terapia hormonal (anastrozol) con trastuzumab sin adicionar quimioterapia en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con expresión de receptores hormonales y HER2. En el análisis por intención a tratar se evidenció una mejoría de la SLP en el grupo de trastuzumab + anastrozol 4,8 meses vs. 2,4 meses en el grupo de anastrozol monoterapia (HR=0,63; IC_{95%} 0,47-0,84). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG (15).

Posteriormente, en el año 2011, el estudio eLEctra (*Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer*) comparó la eficacia y seguridad de la combinación trastuzumab y letrozol vs. letrozol monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo en primera línea de tratamiento. Se reportaron diferencias significativas en la mediana de tiempo a la progresión 14,1 meses vs. 3,3 meses (HR=0,67; $p=0,23$) y en una tasa de beneficio clínico 65% vs. 39% (OR=2,99; IC_{95%} 1,01-8,84) a favor del brazo terapia combinada (16).

Finalmente, en el 2018, el estudio PERTAIN (*First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer*) fase II, incluyó 129 pacientes con la combinación de trastuzumab y un inhibidor de aromatasa, con o sin pertuzumab, en el tratamiento de primera línea de pacientes con CMA HER2 positivo y receptores hormonales positivos. Inicialmente, las pacientes recibían inducción con docetaxel o paclitaxel por 18 a 24 semanas, según la decisión del investigador. La mediana de SLP fue 18,8 meses en el grupo de intervención que incluía pertuzumab frente a 15,8 meses en el grupo de trastuzumab (HR=0,65; IC_{95%} 0,48-0,89; $p=0,007$) (17). Concluyeron a partir de este estudio que la combinación de pertuzumab, trastuzumab

y un inhibidor de aromatasa es un tratamiento efectivo en el tratamiento de las pacientes con este perfil biológico tumoral. En el 2021, se presentaron los resultados finales tras 6 años de seguimiento, en los cuales se mantenía el beneficio en SLP al adicionar pertuzumab a trastuzumab e inhibidor de aromatasa, con una SG similar (60 vs. 57 meses, HR=1,1; IC_{95%} 0,7-1,5; $p=0,8$), con un mayor beneficio en el subgrupo que no recibió quimioterapia de inducción (18). Con base en este estudio, en la actualidad la combinación de trastuzumab, pertuzumab e inhibidor de aromatasa es la alternativa de tratamiento para las pacientes que por diferentes situaciones no son candidatas para recibir quimioterapia y cuya enfermedad tiene expresión de receptores hormonales.

Conjugados anticuerpo-fármaco

El estudio EMILIA (*Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer*) evaluó la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina (T-DM1) en comparación con lapatinib más capecitabina, para CMA HER2 positivo en segunda línea de tratamiento (19). Este ensayo Fase III incluyó 991 pacientes que habían progresado durante el tratamiento con trastuzumab y taxanos en el escenario metastásico o en un intervalo menor a 6 meses después de completar el tratamiento adyuvante. El T-DM1 demostró una mejora estadísticamente significativa para la SLP y SG. La mediana de SLP fue de 9,6 meses para TDM-1, en comparación con los 6,4 meses con el uso de lapatinib-capecitabina (HR=0,65; IC_{95%} 0,55-0,77; $P<0,001$). La tasa de respuesta global fue mayor en el grupo de T-DM1 (44%) frente a lapatinib-capecitabina (31%), con menos eventos adversos reportados grado 3 o mayores para trastuzumab emtansine, 41% vs. 57% respectivamente. En el último seguimiento publicado, la mediana de SG fue 29,9 meses en el grupo de T-DM1 vs. 25,9 meses en el grupo de lapatinib-capecitabina (HR=0,75; IC_{95%} 0,64-0,88) (20). Los eventos adversos de grado ≥ 3 observados con mayor frecuencia con T-DM1 incluyeron trombocitopenia y aumento de las pruebas de función hepática. Es necesario resaltar que al inicio del estudio EMILIA, la terapia con pertuzumab en combinación con trastuzumab y taxano, no había sido aprobada para uso de primera línea en el escenario metastásico; por ello, pese a que el estudio no excluía a pacientes con uso previo de pertuzumab, esta población fue muy pequeña en el estudio. En Colombia, el TDM-1 se encuentra

aprobado por el Invima para uso como monoterapia desde el año 2014.

El estudio fase III TH3RESA (*Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer*) evaluó el uso de T-DM1 vs. tratamiento estándar de elección por médico tratante en 602 pacientes con CMA, previamente tratados con trastuzumab, lapatinib y taxanos, con progresión a 2 o más tratamientos anti HER2 (mediana de cuatro líneas de tratamiento previo). La mediana de SG fue significativamente mayor con T-DM1 (22,7 vs. 15,8 meses, HR=0,68; IC_{95%} 0,54-0,85; $p=0,0007$) (21), con un perfil de seguridad similar al reportado en el estudio EMILIA. Basados en estos datos, el T-DM1 también se recomienda en el tratamiento de tercera línea de pacientes con CMA HER2 positivo, que han progresado previamente con la terapia anti HER2.

El trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) es un conjugado fármaco-anticuerpo que emplea un inhibidor de topoisomerasa I en combinación con el trastuzumab en una relación 8 a 1, evidenciando una alta actividad desde los estudios iniciales. El estudio DESTINY-Breast01 (*Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer*) fase II, un ensayo multicéntrico de un solo grupo publicado en el año 2020, incluyó 184 pacientes con CMA HER2 positivo que habían progresado a un tratamiento previo con T-DM1, los cuales tenían incluso una mediana de 6 líneas de tratamiento sistémico previo. Los resultados demostraron tasas de respuesta del 60,9% incluyendo 6% de pacientes con respuesta completa y una mediana de SLP de 16,4 meses (22). Su perfil de seguridad está principalmente relacionado con el desarrollo de neumonitis intersticial (13,6%).

En septiembre de 2021 se presentaron los resultados del estudio DESTINY-Breast03 (*Trastuzumab Deruxtecan vs. trastuzumab emtansine in patients with Her 2 metastatic breast cancer*), que evaluó el tratamiento con T-Dxd frente a T-DM1 en segunda línea de tratamiento, en 524 pacientes con CMA HER2 positivo. La intervención con T-Dxd demostró una reducción significativa en el riesgo de progresión, con una mediana de SLP no alcanzada (18,5 meses - intervalo superior no alcanzado) vs. 6,8 meses con T-DM1 (5,6-8,2), (HR=0,28; IC_{95%} 0,22-0,37; $p<0,001$) (23). Este beneficio se extendió a todos los subgrupos de tratamiento.

Estos resultados han modificado el estándar de tratamiento de segunda línea en las pacientes con CMA. Sin embargo, a la fecha el medicamento aún no se encuentra disponible en nuestro país y no ha sido aprobado por la FDA para segunda línea de tratamiento.

Inhibidores de tirosina-quinasa (ITKs)

El lapatinib, es una pequeña molécula inhibidora reversible del dominio tirosina quinasa de EGFR y HER2; se considera una opción de manejo en pacientes que han progresado con terapia estándar basada en la combinación de trastuzumab y pertuzumab en asociación con quimioterapia (24).

El estudio EGF100151 (*Lapatinib plus capecitabine in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab*) fase III, aleatorizado, comparó el uso de lapatinib con capecitabina frente a capecitabina monoagente en el tratamiento de 324 pacientes con CMA HER2 positivo con progresión al tratamiento previo con antraciclinas, taxanos y trastuzumab. El desenlace primario evaluado fue SLP, el cual fue de 6,2 meses con la terapia combinada frente a 4,3 meses con monoterapia (HR=0,57; IC_{95%} 0,43-0,77; $p<0,001$); la mediana de SG fue similar en ambos grupos, siendo 15,6 meses en terapia combinada vs. 15,3 meses en monoterapia (HR=0,78; IC_{95%} 0,55-1,12; $p=0,177$) (25). Los eventos adversos más comunes fueron diarrea, síndrome mano-pie, náuseas, vómitos y fatiga sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (26).

Tucatinib es una molécula que actúa como inhibidor selectivo de HER2, con efecto represivo también en una inhibición posterior de la fosforilación de AKT y ERK (7), cuyo uso está respaldado por el estudio HER2 CLIMB (*Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast*) fase III, multicéntrico, donde se asignaron 612 pacientes con CMA HER2 positivo, manejadas previamente con trastuzumab - pertuzumab y TDM-1 a recibir tucatinib vs. placebo, en combinación con trastuzumab y capecitabina. La SLP al año fue del 33,1% en el grupo de combinación de tucatinib y 12,3% en el grupo de combinación de placebo (HR=0,54; IC_{95%} 0,42-0,71; $P<0,001$), la SLP fue de 7,8 meses y 5,6 meses, respectivamente. La mediana de SG fue de 21,9 meses y 17,4 meses, respectivamente. En pacientes con metástasis cerebrales, la SLP al año fue del 24,9% en el grupo de combinación de tucatinib y 0,0% en el

grupo de combinación de placebo (HR=0,48; IC_{95%} 0,34 -0,69; $P<0,001$) y la mediana de supervivencia libre de progresión fue 7,6 meses y 5,4 meses respectivamente (27). Los eventos adversos frecuentes en el grupo de tucatinib incluyeron diarrea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, fatiga y vómitos. Con lo cual se concluye que en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo y metástasis cerebrales, la adición de tucatinib a trastuzumab y capecitabina resultó en mejores resultados en términos de SLP y SG en comparación con el placebo.

NALA (*Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens*) fue un estudio fase III, aleatorizado, que evaluó la eficacia de la combinación neratinib, que es un inhibidor irreversible de tirosina-quinasa de HER1, HER2 y HER4 con capecitabina vs. lapatinib con capecitabina en 621 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que habían recibido previamente dos o más regímenes anti HER2 en el escenario metastásico. Los desenlaces primarios fueron SLP y SG. El tratamiento con neratinib y capecitabina mejoró de manera significativa la SLP (HR=0,76; IC_{95%} 0,63-0,93; $P=0,0059$) con una diferencia de medias de 2,2 meses (IC_{95%} 1,0-3,3) (28). No se logró un beneficio estadísticamente significativo en OS. Si bien se presentaron más eventos adversos grado 3 o 4 (diarrea, náuseas y vómito) con la intervención, no se encontraron diferencias significativas en la evaluación de la calidad de vida entre los dos regímenes de tratamiento.

Hasta la fecha de búsqueda para la revisión actual, el único ITK para CMA HER2 positivo aprobado por el INVIMA para su uso en nuestro país es lapatinib.

En el cáncer de mama metastásico HER2 positivo, el tratamiento óptimo en últimas líneas de terapia aún no se encuentra definido y la resistencia a terapias anti HER continúa siendo tema de estudio (7,29). Para líneas posteriores, trastuzumab se puede administrar con varios agentes de quimioterapia como vinorelbine, taxanos (si no se administraron previamente), capecitabina, eribulina, doxorubicina liposomal (30), platinos, gemcitabina o quimioterapia metronómica. La decisión debe individualizarse y tener en cuenta los diferentes perfiles de toxicidad, la exposición previa, las preferencias del paciente y la disponibilidad de los medicamentos en el país (5).

Conclusiones

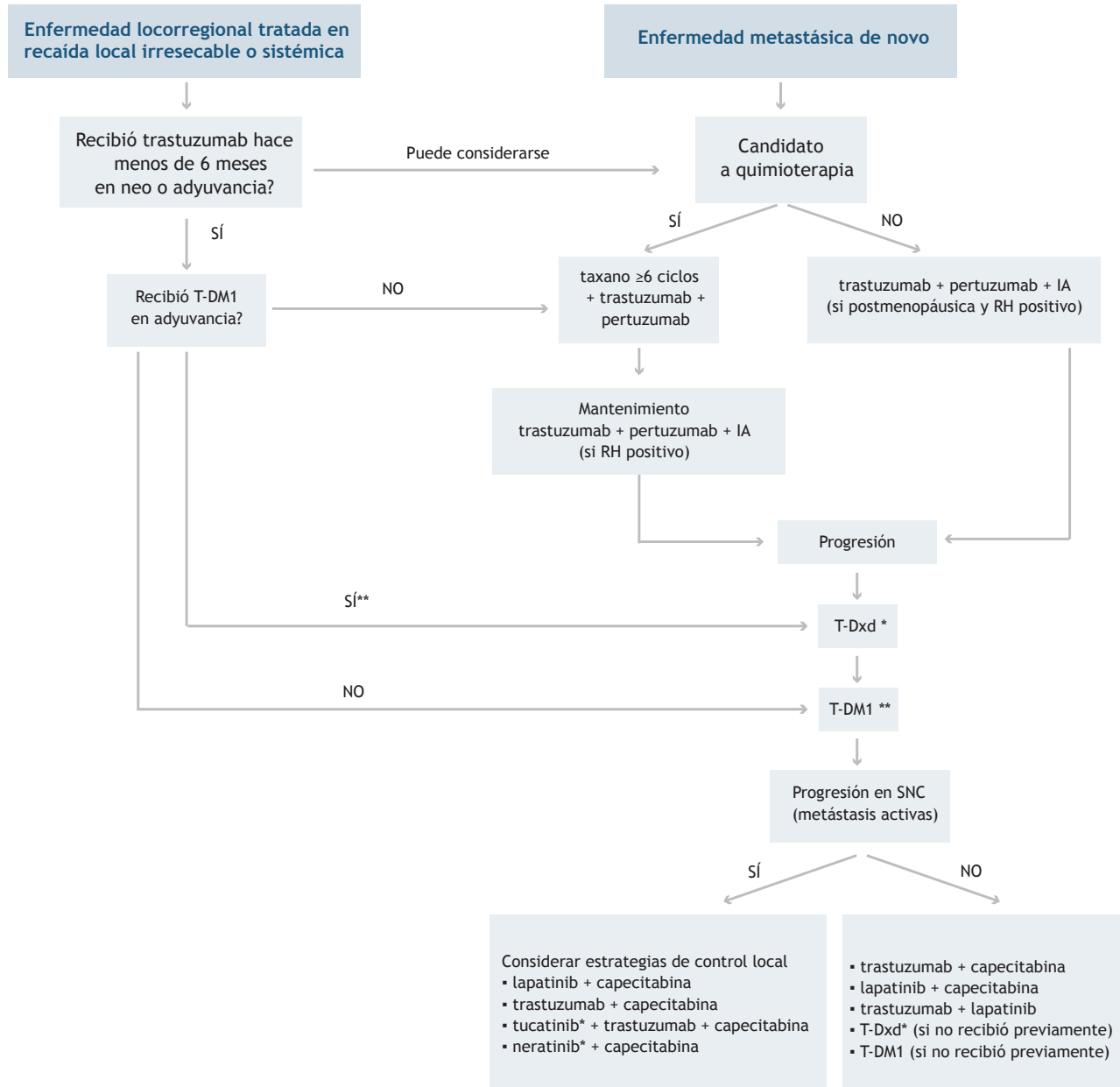
- El desarrollo de terapias dirigidas contra HER2 ha cambiado la historia natural del CMA HER2 positivo, impactando de forma significativa la SG y la SLP de las pacientes.
- El arsenal terapéutico para el manejo de estos pacientes incluye anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina quinasa y conjugados anticuerpo-fármaco que por su actividad han transformado el panorama de tratamiento actual de la enfermedad.

Conducta adoptada por las Unidades Funcionales de Oncología Clínica / Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (Flujograma 1)

La primera línea de tratamiento en el escenario de CMA avanzado HER2 positivo, con la evidencia actual, es la combinación trastuzumab, pertuzumab y docetaxel o en su defecto con otro taxano de acuerdo con el perfil de eventos secundarios y tolerancia del paciente.

Trastuzumab-emtansina (T-DM1) es la segunda línea preferida para la progresión a trastuzumab, ya que para la fecha el T-Dxd no ha sido aprobado por la FDA y no está disponible en el país.

- Tucatinib es una alternativa para el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales activas, pero en el momento no está disponible en el país. Por tanto, la cirugía en metástasis cerebrales en pacientes elegibles para resección quirúrgica y la radioterapia sumada a la terapia anti HER2 disponible son los tratamientos de elección.
- Se recomienda mantener el bloqueo de la vía HER2 en todas las líneas de tratamiento y el uso de hormonoterapia combinada con terapia anti HER2 en pacientes con receptores hormonales (RH) positivos y en quienes no estén en tratamiento con quimioterapia.

Flujograma 1. Algoritmo de tratamiento para cáncer de mama avanzado HER2 positivo en el INC

IA: Inhibidor de aromatasa

* Medicamento no disponible a la fecha en Colombia

** Evidencia retrospectiva, tener en cuenta tiempo de recaída

Declaración de conflictos de interés:

Ninguno

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Martínez-Sáez O, Prat A. Current and future management of HER2-positive metastatic breast cancer. *JCO Oncol Pract.* 2021; OP.21.00172. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00172>
3. Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, Orozco-Ospino M, Mendoza-Díaz S, Nuñez-Lemus M, *et al.* Pathological response to neoadjuvant chemotherapy and the molecular classification of locally advanced breast cancer in a Latin American cohort. *Oncologist.* 2019;24(12):1360-70. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300>
4. Collins DM, Madden SF, Gaynor N, AlSultan D, Le Gal M, Eustace AJ, *et al.* Effects of HER family-targeting tyrosine kinase inhibitors on antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in HER2-expressing breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(3):807-18. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2007>
5. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, *et al.* 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
6. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2. 2001;344(11):783-92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
7. Salkeni MA, Rizvi W, Hein K, Higa GM. Neu perspectives, therapies, and challenges for metastatic HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Targets Ther.* 2021;13:539-57. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S288344>
8. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, *et al.* Annals of oncology advance access published October 29, 2014. *Ann Oncol.* 2014;1-15. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl486>
9. Lambertini M, Vaz-Luis I. Is HER2-positive metastatic breast cancer still an incurable disease? *Lancet Oncol.* 2020;21(4):471-2. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30058-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30058-9)
10. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: Mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(6):977-84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl475>
11. Swain SM, Sung-Bae K, Cortés J, Jungsil R, Semiglazov V, Campone M, *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):461-71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X)
12. 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.* 2020;21(4):519-30. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
13. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Bondarenko I, *et al.* Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol.* 2019;30(5):766-73. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz061>
14. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Campone M, *et al.* Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.024>
15. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, *et al.* Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAndEM study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5529-37. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847>
16. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C, *et al.* Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - Results of the eLEcTRA trial. *Breast.* 2012;21(1):27-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2011.07.006>
17. Rimawi M, Ferrero JM, De La Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, *et al.* First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): A randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2826-35. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7863>
18. Targeted Oncology, SABCS 2020: PERTAIN updates in HER2+, HR+ MBC. HER2+ BC: A year in review and updates from SABCS - Episode 9. Available from: <https://www.targetedonc.com/view/sabcs-2020-pertain-updates-in-her2-hr-mbc>
19. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>

20. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, *et al.* Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1)
21. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, *et al.* Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): Final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial *Lancet Oncol.* 2017;18(6):743-54. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30313-3)
22. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>
23. Cortés J, Kim S-B, Chung W-PC, Im S-A, Park YH, Hegg R, *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-54. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2115022>
24. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, *et al.* Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: Final results from the EGF104900 study. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2585-92. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725>
25. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, *et al.* A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: Updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):533-43. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9885-0>
26. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: Final survival analysis of a phase iii randomized trial. *Oncologist.* 2010;15(9):924-34. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0181>
27. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, *et al.* Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>
28. Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, *et al.* Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3138-49. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00147>
29. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: Mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(6):977-84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl475>
30. Chia S, Clemons M, Martin LA, Rodgers A, Gelmon K, Pond GR, Panasci L. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2773-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.8331>