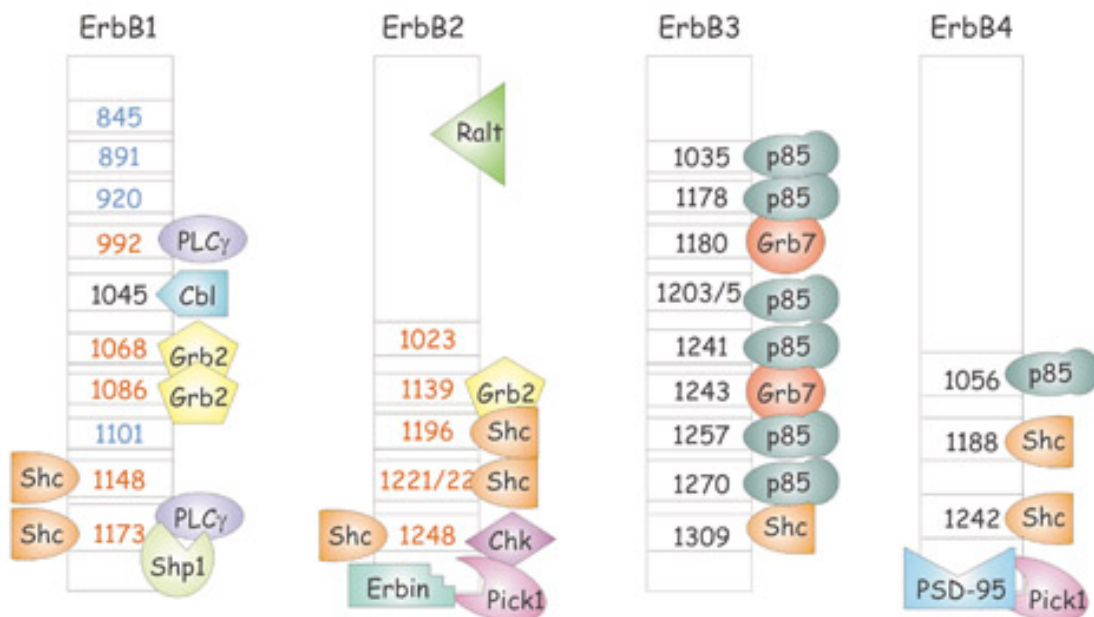


Qué aprendí en el MD Anderson sobre cáncer de mama Her2+?

Por Mauricio Lema Medina MD

Biología molecular del cáncer de mama Her2+ (Por Francisco Estevá).

Dentro de los Hallmarks of Cancer propuestos desde el [2000](#) (y [2011](#)) por Hanahan y Weinberg, se incluye la **señalización de las vías proliferativas**. Dentro de estas, las **proteínas kinasas** juegan un papel fundamental. La familia Her en humanos consta de cuatro miembros, Her1, Her2, Her3 y Her4 ubicados en la membrana celular. Cada uno de los miembros tienen un dominio extracelular, una porción transmembrana y un dominio intracelular. El dominio extracelular es el receptor propiamente al que se ligan los ligandos extracelulares. El dominio intracelular es el que tiene la actividad tirosina kinasa que desencadena las vías de transducción de señales que dan origen a la proliferación. El Her2 y el Her3 son inusuales en que el dominio extracelular de uno no es realmente un receptor, y el dominio intracelular del otro no tiene actividad tirosina kinasa, respectivamente. La forma de activación de los receptores Her se basa en la formación de dímeros de moléculas similares (homodímeros) o, preferiblemente, diferente (heterodímeros) con otras moléculas Her. El heterodímero que genera la señalización más potente se establece con Her2/Her3. En condiciones normales, el ligando de Her3 conocida como Neuregulina o Heregulina se une al receptor de Her3 cambiando su conformación tridimensional permitiendo la heterodimerización con el Her2 que siempre está en conformación apropiada para la dimerización. La unión de las dos moléculas permiten que se unan también los dominios intracelulares, activándose también por cambios conformacionales. La señalización tirosina kinasa se establece en forma casi exclusiva por el Her2, a través de fosforilación de partners citoplasmáticos como fue descrito desde 2001 por Olayioye ([Breast Cancer Res. 2001.3\(6\).385-389](#)).



Breast Cancer Research

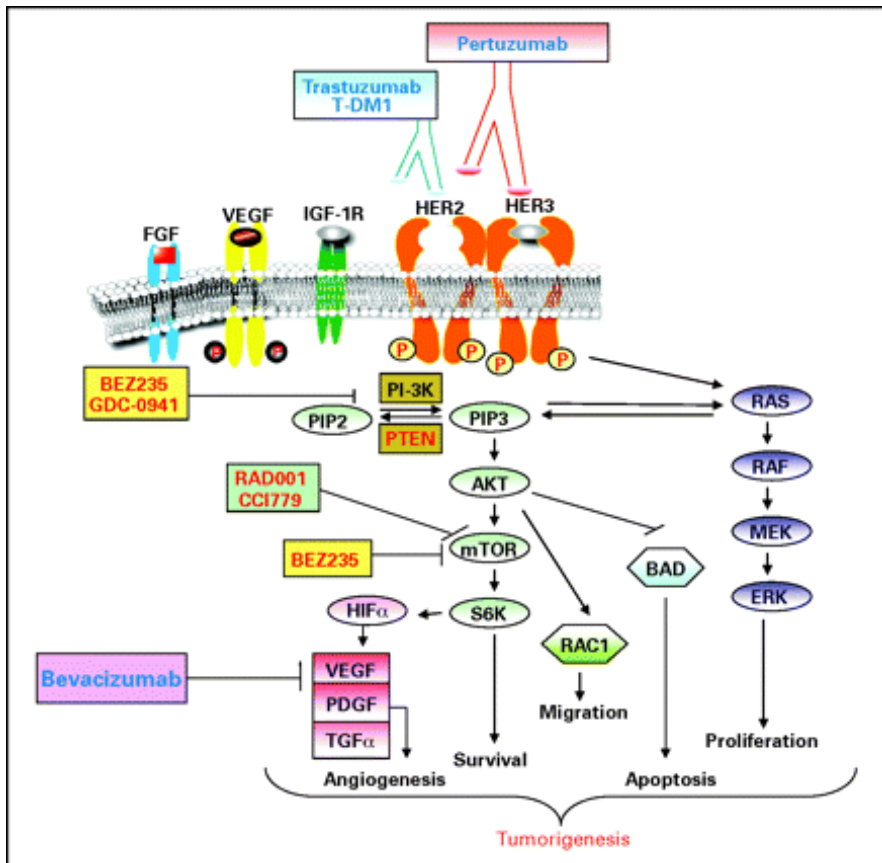
ErbB receptors and their cytoplasmic partners. The interaction of various proteins containing Src homology 2 and phosphotyrosine binding domains has been mapped to specific ErbB carboxy-terminal tyrosines. Autophosphorylation sites are shown in red, interaction sites demonstrated by phosphopeptide competition analyses are in black, and sites identified as Src phosphorylation sites are in blue. The receptor-associated late transducer (Ralt) and the PDZ proteins PSD-95, Erbin and Pick1 interact with the receptors in a phosphorylation-independent manner.

Vías de señalización de cáncer de mama Her2+

La vía de señalización intracelular principal del Her2 es la de la **PI3K**, seguida por la vía de la **MAPK**. La **vía estrogénica** es importante para ese subgrupo de pacientes que comparten Her2+ con receptores hormonales (RH) positivos. Recientemente, se ha observado una comunicación cruzada de los Her2 con la **IGF-1R**. Así mismo, se ha observado una sobre-expresión del oncogén **Src**, que podría ser un nodo de activación de múltiples vías de señalización intracelular. Se ha observado también que los cánceres de mama Her2+ que sobre-expresan **Myc** tienen una mejor respuesta a la terapia anti-Her2.

Vía de la PI3Kinasa

La vía de la PI3Kinasa se fosforila el lípido PIP2 para convertirlo en PIP3, que a su vez estimula la Akt, mTOR y la proliferación celular. Uno de los elementos de control críticos para la vía es el PTEN que se encarga de la desfosforilación inactivante de PIP3 a PIP2.



Signaling downstream of HER2/HER3 dimer formation: the initiation of PI3K-AKT-mTOR signaling pathway after ligand-induced HER receptors dimerization (HER2/HER3). The activation of phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) pathway leads to AKT phosphorylation, triggering a downstream cascade of events that are likely responsible for cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis, and thus control tumor growth. Abbreviations: BAD, Bcl₂ antagonist of cell death; HIF1 α , hypoxia-inducible factor1 α ; mTOR, mammalian target of rapamycin; PTEN, phosphatase and tensin homolog; PIP2, phosphatidylinositol-4,5 bisphosphate; PIP3, phosphatidylinositol-3,4,5 triphosphate. [Leyland Jones J Clin Oncol 2010.28.1091-1096](#)

Vía de la MAPK

Es una vía menos importante en la señalización del Her2, y tiene varios componentes potenciales. Una de las más importantes es la unión de la proteína adaptadora GRB2 al receptor Her2 que recluta al Ras activándolo. La cascada de señalización incluye la activación del Raf, MEK, ERK. El ERK a su vez estimula la MAPKAP K1 (p90 Rsk). Otras cascadas similares es originan en las vías SPAK/JNK1-3) que activan los factores de transcripción AP1 y las SAPK2, 3 y 4 que activan el MAPKAP-K2.

Vía estrogénica

Es la vía más importante del cáncer de mama. En esta vía el estrógeno se une a su receptore (ER) en el citoplasma, se produce una translocación al núcleo donde el complejo se une al DNA en los ERE (elementos respondedores de estrógeno) que causa la transcripción. Esta es la vía estrogénica clásica. En aproximadamente el 10% de cáncer de mama hay la coexistencia de Her2+ con receptores de estrógeno positivos. Es interesante saber que en el promotor de Her2+ hay un ERE, y que el Her2+ induce resistencia a la terapia hormonal, pero que la combinación de anti Her2 y anti estrógeno es marginalmente eficaz en cáncer de mama Her2+.

Vía IGF-1R

La vía del receptor similar a la insulina (IGF-1R) es importante en proliferación y supervivencia. La disregulación de esta vía se asocia a un pronóstico pobre y pobre respuesta al tratamiento. El mecanismo de acción del IGF-1R es como un receptor homodimérico con actividad tirosina kinasa que puede ser activado por el IGF-1 o IGF-2. La activación del IGF-1R causa la fosforilación de las proteínas adaptadores IRS-1 e IRS-2, que a su vez fosforilan efectores, como la PI3k/Akt. En estudios preclínicos se ha establecido que la sobre-expresión de IGF-1R confiere resistencia a Trastuzumab en líneas celulares Her2+. El mecanismo parece ser la heterodimerización de IGF-1R con Her2 que permite el escape al trastuzumab. Los estudios de los agentes anti IGF-1R como el anticuerpo monoclonal AMG-471 han dado resultados poco alentadores en la clínica.

Vía JAK-STAT

También se activa por el Her2.

Src

El oncogén Src es una tirosina kinasa citosólica que también está activada en pacientes con cáncer de mama Her2+, y tiene la capacidad de activar múltiples líneas al estimular Ras, PI3k y STAT3.

Como bien lo ha escrito Leyland Jones en 2010 ([Leyland Jones J Clin Oncol 2010.28.1091-1096](#)), una estrategia para atacar el Her2 es el bloqueo simultáneo de 2 vías. El problema es que el bloqueo dual es altamente tóxico por sus efectos en las células normales como se observó con el bloqueo simultáneo de PI3Kinasas/MEK.

Referencias adicionales

Estevá, Sci Am 2008

[Roof RP, Future Oncol 2012.8.273](#)

Endocrine resistance in breast cancer: molecular pathways and rational development of targeted therapies

Ryan P Roop and Cynthia X Ma

Future Oncology, March 2012, Vol. 8, No. 3, Pages 273-292
(doi: 10.2217/fon.12.8)

Mecanismos de resistencia a las terapias anti Her2 (Francisco Estevá)

Se recomienda la lectura de la revisión de Estevá sobre el tema en Estevá [Nat Rev Clin Oncol 2010.7.98-107](#). La terapia anti Her2 se basa en pequeñas moléculas como el lapatinib y las grandes moléculas como anticuerpos monoclonales como el trastuzumab, pertuzumab y el TDM1.

Trastuzumab, lapatinib, pertuzumab y T-DM1 - una breve introducción clínica

El EGFR2, también conocido como HER2, HER2/neu o ErbB2 es un receptor con actividad tirosina kinasa que altamente homólogo al EGFR. El Her2 está amplificado en el 20% de los cánceres de mama en humanos, y se asocia a incremento en la síntesis de DNA, proliferación celular y potencial metastásico. En los 1980s los investigadores de Genentech desarrollaron anticuerpos monoclonales contra el p185HER2. Uno de ellos, muMab 4D5, fue seleccionado para investigaciones subsecuentes por su potente actividad antiproliferativa en líneas celulares. A finales de los 80s, Slamon demostró que las pacientes con sobre-expresión de Her2 tenían una supervivencia libre de enfermedad más corta que las demás. Esto dio ímpetu para investigar el MuMab 4D5 que fue humanizado convirtiéndose en un trastuzumab que es una inmunoglobulina humana del tipo IgG1. Los estudios fase I y fase II mostraron tasas de respuesta de 11-24% en pacientes previamente tratadas que recibieron el trastuzumab. Los estudios preclínicos también mostraron gran sinergismo entre trastuzumab y quimioterapia. Slamon demostró en 1998 que la combinación de trastuzumab + quimioterapia incrementaba la tasa de respuesta de 32% a 50%, la supervivencia libre de progresión de 4.6 meses a 7.4 meses, y la supervivencia global de 20.3 meses a 25.1 meses, todos altamente significativos (Slamon, D.J. et al. N. Engl. J. Med. 344, 783-792 (2001)). En el año 2005 se estableció que el trastuzumab por un año disminuye en un 45% - 50% la probabilidad de recaída en mujeres con cáncer de mama Her2+ resecado (Romond, E. H. et al. N. Engl. J. Med. 353, 1673-1684 (2005)).

El Lapatinib es una pequeña molécula que inhibe las tirosina kinasas del EGFR y del Her2. Como agente único obtiene respuesta en 20% de las pacientes con cáncer de mama Her2+ que no han recibido quimioterapia (Gomez, H. L. et al. J.Clin. Oncol. 26, 2999-3005 (2008)). El lapatinib combinado con capecitabina es superior a la capecitabina en pacientes refractarios a antraciclinas, taxanos y en tratamiento con trastuzumab (Geyer, C. E. et al. N. Engl. J. Med. 355, 2733-2743 (2006)).

La continuación del trastuzumab después de la progresión fue la regla desde su aprobación por la FDA. Sin embargo este patrón de uso sólo se ratificó científicamente con los estudios de Von Minckwitz (GBG 26) que demostró que el trastuzumab + capecitabina era superior a capecitabina luego de progresión a terapia que incluía trastuzumab (von Minckwitz, G. et al. J. Clin. Oncol. 27, 1999-2006 (2009)); así como el estudio de O'Shaughnessy que mostró que la combinación Lapatinib + Trastuzumab era superior a Lapatinib como agente único, incrementando la supervivencia libre de progresión de 8.1 a 12 semanas, con una reducción del 27% en el riesgo de progresión (O'Shaughnessy, J. A. et al. J. Clin. Oncol. 26, a101 (2008)). Recientemente, Kim Blackwell mostró un incremento en la supervivencia de la combinación Lapatinib + Trastuzumab de 9.5 meses a 14 meses (Blackwell K. Et al. J Clin Oncol, 30, 2585, 2012).

La combinación de trastuzumab con quimioterapia y con pertuzumab, un inhibidor de la dimerización de Her2, ha demostrado ser altamente eficaz en el control de la enfermedad metastásica, como lo demuestra José Baselga y colaboradores en el estudio [CLEOPATRA](#), como se explicará luego.

El conjugado droga – anticuerpo denominado trastuzumab emtansina (o trastuzumab-MCC-DM1 o T-DM1) consiste en trastuzumab unido a una proteína de enlace no reducible, a su vez unida a DM1 un veneno de microtúbulos similar a la vincristina. El T-DM1 es internalizada por la célula Her2+, y el DM1 es liberado al interior de la célula por la hidrólisis lisosomal de la proteína de enlace. El DM1 ejerce su actividad citotóxica en forma selectiva, y letal. Su eficacia clínica se demostró en el estudio [EMILIA](#) publicado por Sunil Verma y colaboradores en Noviembre de 2012. En el EMILIA se incluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico Her2+ que progresaron luego de terapia con trastuzumab. El brazo experimental recibió T-DM1 y el brazo control recibió lapatinib + capecitabina. El grupo que recibió T-DM1 tuvo una supervivencia libre de progresión de 9.6 meses comparada con 6.5 meses del grupo control, lo que constituye un beneficio de 35% del riesgo de progresión al favor del grupo con T-DM1.

Mecanismos de resistencia al trastuzumab

Anticuerpos que no se unen a su receptor - la historia del p95Her2

Se ha descrito como el dominio extracelular de Her2 se escinde y circula. La porción intracelular persiste, conocida como la p95Her2. La p95Her2 mantiene su actividad tirosina kinasa que puede ser inhibida por TKIs, pero no por anticuerpos monoclonales como el Trastuzumab. Otro receptor truncado es el MUC1.

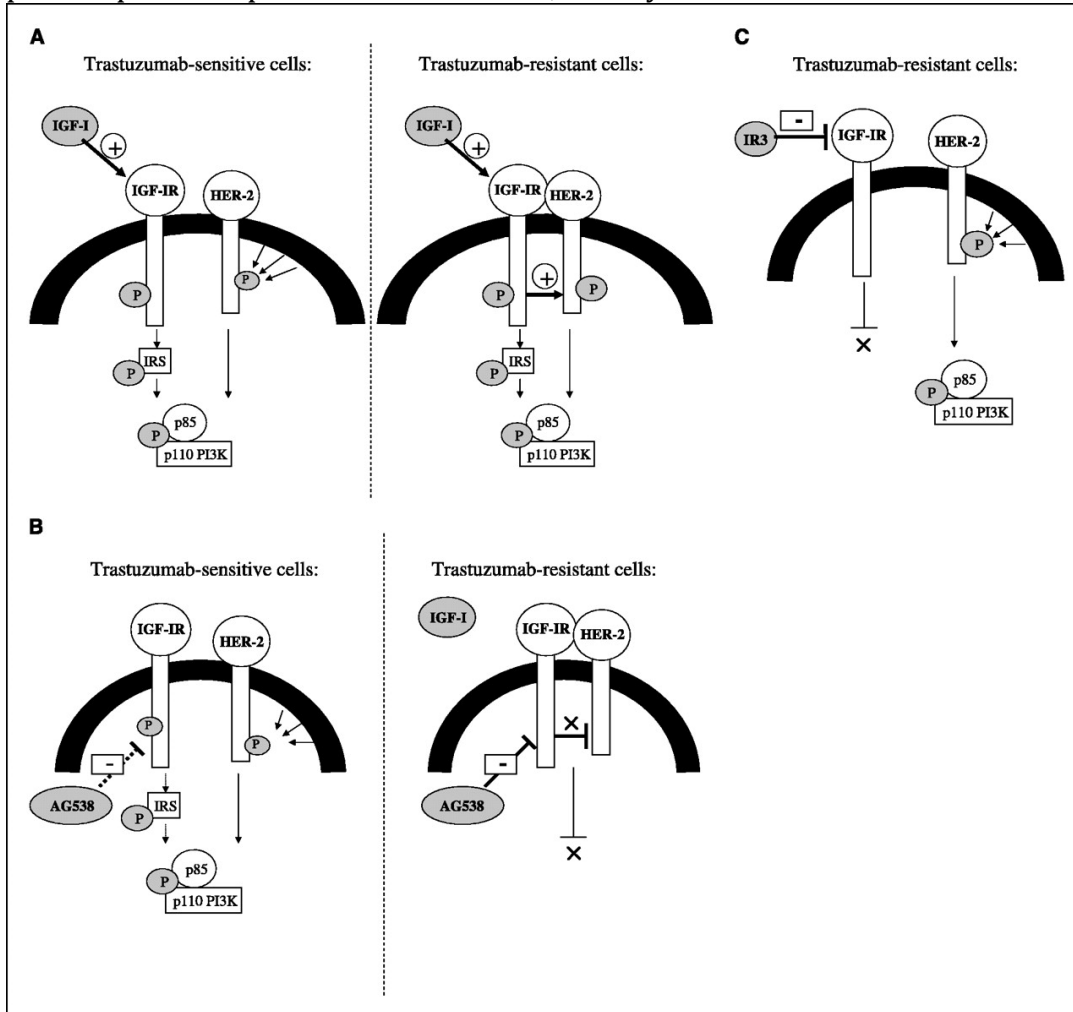
La vía PI3k / mTOR – Pérdida del PTEN como mecanismo de resistencia al trastuzumab

La sobre-regulación de la vía PI3k es un mecanismo importante para el escape de las células tumorales a las diferentes maniobras terapéuticas contra el cáncer de mama. La mutación de la subunidad catalítica alfa de la PI3k es frecuente. La expresión disminuida del PTEN ocurre en aproximadamente el 50% de los cánceres de mama. Un hallazgo importante del Dr. Estevá es que la pérdida de la expresión de PTEN se asocia a la pérdida de respuesta al trastuzumab ([Am J Pathol 2010.177.1647](#)) y, posiblemente, a lapatinib. Otros no han replicado los hallazgos (Edith Perez). Sin embargo, Chandarlapaty S ([Clin Cancer Res 2012.8.6784-6791](#)) mostró que la expresión de PTEN cambia luego de la exposición a trastuzumab, observando un incremento en la vía PI3Kinasa en las líneas celulares metastásicas resistentes a trastuzumab.

Los inhibidores de PI3Kinasa son potencialmente importante (Lu J, Clin Cancer Res, 2007). Los más interesantes son la triciribine, el GDC-0941 y el everolimus que inhiben el Akt, PI3k p110 alfa y mTOR, respectivamente. Ya en el plano clínico, Estevá nos muestra los resultados de su estudio Fase 1/2 de trastuzumab + everolimus en pacientes resistentes a trastuzumab. La tasa de respuesta fue de 15%, con beneficio clínico de 34% ([Estevá F, J Clin Oncol, 2011](#)).

La historia de los dímeros IGF-1R/Her2 como mecanismos de resistencia a trastuzumab.

Revisada por Nahta R en [Cancer Res, 2005](#). Se ha observado la heterodimerización de IGF-1R/Her2 luego de la resistencia a trastuzumab. La alta expresión de IGF-1R predice pobre respuesta al trastuzumab, como ya se mencionó.



Proposed model for IGF-1R signaling and cross talk in trastuzumab resistance. A, in trastuzumab-sensitive cells, IGF-I stimulates IGF-IR signaling, resulting in phosphorylation of IGF-IR, IRS, and Akt. HER-2 is phosphorylated by other membrane receptor tyrosine kinases such as EGFR (arrows) and by autophosphorylation. In trastuzumab-resistant cells, IGF-I stimulates IGF-IR signaling with increased phosphorylation of IGF-IR, IRS, and Akt. Interaction between IGF-IR and HER-2 facilitates IGF-IR signaling to HER-2, resulting in increased HER-2 phosphorylation. B, in trastuzumab-sensitive cells, IGF-IR tyrosine kinase inhibition partially blocks phosphorylation and activation of IGF-IR signaling. HER-2 phosphorylation is still regulated by other membrane receptor tyrosine kinases and by autophosphorylation. Trastuzumab-resistant cells are more sensitive to IGF-IR tyrosine kinase inhibition, which results in a dramatic decrease in IGF-IR downstream signaling as well as significantly decreased cross-signaling to HER-2 even in the presence of IGF-I. This inhibition of IGF-IR activity results in increased trastuzumab sensitivity. C, antibody-mediated blockade of IGF-IR disrupts receptor interaction and diminishes IGF-IR signaling in trastuzumab-resistant cells. HER-2 is maintained in a phosphorylated and active state perhaps due to activity of other membrane receptor tyrosine kinases and autophosphorylation (Nahta and Esteva, unpublished results). IGF-IR blockade results in a dramatic restoration of trastuzumab sensitivity, supporting the concept that IGF-IR is a promising molecular target in this subset of breast cancers [Nahta R. Cancer Res, 2005](#). Sin embargo, los estudios anti IGR-IR han sido negativos y tóxicos.

Reprogramación del receptores de tirosina kinasa cuando hay terapia anti Her2, sobre-expresión de Src como mecanismo de resistencia a trastuzumab

Revisada por Zhang S. [Nature Medicine, 2011.4](#) (Trastuzumab is a successful rationally designed ERBB2-targeted therapy. However, about half of individuals with ERBB2-overexpressing breast cancer do not respond to trastuzumab-based therapies, owing to various resistance mechanisms. Clinically applicable regimens for overcoming trastuzumab resistance of different mechanisms are not yet available. We show that the nonreceptor tyrosine kinase c-SRC (SRC) is a key modulator of trastuzumab response and a common node downstream of multiple trastuzumab resistance pathways. We find that SRC is activated in both acquired and *de novo* trastuzumab-resistant cells and uncover a novel mechanism of SRC regulation involving dephosphorylation by PTEN. Increased SRC activation conferred considerable trastuzumab resistance in breast cancer cells and correlated with trastuzumab resistance in patients. Targeting SRC in combination with trastuzumab sensitized multiple lines of trastuzumab-resistant cells to trastuzumab and eliminated trastuzumab-resistant tumors *in vivo*, suggesting the potential clinical application of this strategy to overcome trastuzumab resistance). Se activa el src que causa resistencia a trastuzumab. Se postula que los inhibidores de src como el saracatinib pueden mejorar la respuesta al trastuzumab.

Estrategias para re-sensibilizar las células Her2+ al tratamiento Bloqueo de la dimerización de Her2

Finalmente, la adición de pertuzumab que causa el bloqueo en la dimerización del Her2 restablece la actividad anti Her2 ([Nahta R Cancer Res 2004.2143](#), [Scheuer W. Cancer Res 2009.63.9330-36](#)). La eficacia de la combinación de trastuzumab + pertuzumab + quimioterapia (docetaxel) fue comparada en el estudio [CLEOPATRA](#) con la combinación de trastuzumab + docetaxel en cáncer de mama metastásico Her2+ que no habían recibido tratamiento para enfermedad metastásica. Los resultados mostraron un incremento en la supervivencia libre de progresión de 18 meses comparado con 12 meses a favor del grupo que recibió pertuzumab. Este estudio publicado en Enero de 2012 fue la base para la aprobación del pertuzumab por la FDA en Junio de 2012. La combinación de TDM1, Pertuzumab en recidiva fue presentados por [Fields C. AACR. 2010, Abstr 5607](#), [Martin M. AACR. 2012](#)

Inhibidores de la HSP90

La HSP90 es una chaperona que es esencial para el doblamiento del Her2. Una estrategia terapéutica potencial para la enfermedad Her2+ es la inhibición de la HSP90 con Tranespimicina (17-AAG).

Nuevos inhibidores de la Her2 kinasa

El más promisorio es el Neratinib que tiene potente actividad anti Her1 y anti Her2. Tiene una tasa de respuesta del 26% en pacientes previamente tratados. La diarrea parece ser el efecto secundario más importante. El ARRY-380 es un inhibidor selectivo de Her2 de alta potencia en investigación clínica.

Otras dianas potenciales

Se están investigando activamente estas otras estrategias: alteración en las moléculas cascada debajo de las vías MAPK, PI3k; modulación de las vías Janus Kinasa y SMADs; FASN/CD44; y disminución de la expresión de CD40.

Cuándo adicionar trastuzumab adyuvante en cáncer de mama Her2+ muy pequeños? (Ana María González-Angulo).

Circunscribe el escenario clínico a pacientes con Her2+ con inmunohistoquímica positiva 3+ en al menos 10% de las células tumorales invasoras, o con un FISH ratio mayor o igual a 2, con tamaño tumoral de 1-10 mm, y sin compromiso ganglionar axilar. Se considera que aproximadamente 10% de las pacientes con cánceres de mama T1a/T1b N0 van a ser Her2+ (menos que la población general de pacientes con cáncer de mama, pero lo suficiente como para ser un problema que merezca atención clínica).

Consideraciones generales

Riesgo de recaída

Se considera que el riesgo de recaída de las pacientes T1a/T1b N0 Her2+ es aproximadamente 2.5x las Her2-. Se basa en las series de casos de Chia (J Clin Oncol, 2008), y González-Angulo (J Clin Oncol, 2009). En este último, Ana María evaluó 965 pacientes T1N0 del MD Anderson que no recibieron terapia adyuvante. La supervivencia libre de recaída fue de 77% en las pacientes con Her2+, comparadas con 93.7% en pacientes Her2-. El HR para recaída fue de 2.5 y para recaída a distancia fue de 5. La presencia o ausencia de receptores hormonales NO afectó estas probabilidades. Son pocas las pacientes con T1a/T1b aleatorizadas en ensayos clínicos prospectivos que evaluaron la eficacia de trastuzumab. En el HERA sólo se incluyeron 60 pacientes. Sin embargo, las 510 pacientes con T1c también derivaron el mismo beneficio de protección de aproximadamente el 50% exhibidas por otros subgrupos. Un estudio francés mostró los resultados de 96 pacientes T1a/T1b N0 que en forma NO experimental recibieron o no tratamiento con quimioterapia más trastuzumab. En el subgrupo que no recibió tratamiento hubo recaídas en 9%, en comparación con el grupo que recibió quimioterapia + trastuzumab con 0 recaídas. Otra evidencia indirecta del impacto de la terapia anti Her2 es el registro poblacional de cáncer de mama que incluye más de 20000 pacientes con cáncer de mama temprano, con más de 3000 pacientes con enfermedad Her2+. Cuando se hizo el análisis de cómo les iba a las pacientes antes de 2005 y después de 2005 (año en que se inició el uso de trastuzumab adyuvante para Her2) se encontró que la supervivencia global para las pacientes Her2+ se volvió idéntica a las Her2- (no publicado). **Concluye Ana María que el riesgo de recaída de pacientes con cáncer de mama de hasta 1 cm de diámetro es de aproximadamente 23% y que este se disminuye a la mitad con el uso de trastuzumab adyuvante. Claramente lo recomienda.**

Cuál es el partner de quimioterapia con trastuzumab

Ana María es enfática en afirmar que LA mejor opción es la que se debe usar. En su opinión es la combinación de AC (doxorubicina + ciclofosfamida) x4, seguida por Paclitaxel semanal + Trastuzumab. Basa su opinión en que la magnitud del beneficio mayor del trastuzumab se observó con esta combinación en los estudios de Romond y Perez. El BCIRG mostró que un esquema que no se basa en antraciclinas puede ser una opción (TCH). Sin embargo, puntualiza Ana María, el TCH no alcanzó sino un 36% de

reducción del riesgo de recaída, más importante aún, no es más fácil de administrar que AC-TH. Hay un estudio francés que sólo usa paclitaxel + trastuzumab (el DFCI 07-59), que puede ser una opción. **Concluye Ana María que su mejor opción para quimioterapia junto con trastuzumab adyuvante en TODAS las pacientes que no tengan contraindicación para antraciclinas es AC x4 seguido por Paclitaxel + Trastuzumab.**

Trastuzumab más allá de la progresión / Nuevos agentes anti Her2 (Vicente Valero)

Inicia el doctor Valero con la respuesta a trastuzumab monoagente en primera y segunda línea que es 30% y 15%, respectivamente. Recapitula los resultados de Slamon ya mencionados que mostró incremento en la supervivencia libre de progresión y global en pacientes con enfermedad metastásica Her2+ con trastuzumab + quimioterapia al compararlas con quimioterapia. En el 2010 las opciones válidas para el tratamiento con trastuzumab incluían: docetaxel, docetaxel + carboplatino, capecitabina y vinorelbina. Entre el 2010 y ahora se estableció que el carboplatino era poco eficaz en este grupo de pacientes (contradiendo los estudios preclínicos de Paik que sugerían al carboplatino como agente altamente sinérgico con el trastuzumab). También recientemente se presentaron los resultados del CLEOPATRA que cambian definitivamente el panorama de tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico Her2+.

En el estudio [CLEOPATRA](#) se incluyeron más de 800 pacientes con cáncer de mama metastásico Her2+ que no habían recibido tratamiento para enfermedad metastásica (y que habían tenido un intervalo libre de metástasis de más de un año luego de terminado trastuzumab adyuvante). Las pacientes se aleatorizaron a un brazo control con trastuzumab + docetaxel, o al brazo experimental que recibieron estos mismos agentes más pertuzumab (un bloqueador de la dimerización de Her2). La supervivencia libre de progresión que fue el desenlace principal fue superior para el grupo que recibió pertuzumab (18.5 meses comparado con 12.4 meses), con una tasa de respuesta del 80%. **La supervivencia global fue superior, con 37 meses en el grupo control comparada con no alcanzada aún en el grupo de pertuzumab, con un 34% de beneficio en la supervivencia global, con una diferencia absoluta a 3 años de más de 15%, constituyéndose en una evidencia excepcional de beneficio (Swain S, SABCS, 2012).** La tolerabilidad de la combinación es aceptable, sin incremento en la cardiotoxicidad. La diarrea es mayor en el grupo que recibe pertuzumab.

Otra estrategia que ha demostrado ser eficaz es la combinación de lapatinib + trastuzumab luego de progresión al trastuzumab con incremento en la supervivencia global de 9.5 meses a 14 meses (ya mencionada previamente, Blackwell, J Clin Oncol, 30.2585, 2012).

Habló también el doctor Valero de Neratinib, sin mucho entusiasmo. Nos explicó que el T-DM1 iba a ser objeto de la siguiente charla.

T-DM1 (Ana María González-Angulo)

Nos cuenta Ana María la evolución del T-DM1 desde sus estudios iniciales fase 1 que mostraron que su toxicidad limitante es la trombocitopenia, con una tasa beneficio clínico de más de 70%, y con una dosis sugerida para estudios adicionales de 3.6 mg/kg cada 3 semanas (Krop, J Clin Oncol, 2010). Los estudios fase II mostraron un beneficio clínico de 35%, con una supervivencia libre de progresión de 5 meses (Burris, J Clin Oncol, 2011). Krop mostró una tasa de respuestas del 41% con beneficio clínico del 55% en otro estudio fase II con pacientes que habían recibido una media de 7 líneas de tratamiento antes de la inclusión (Krop, J Clin Oncol, 2012). Esto dio ímpetu para el estudio fase III, el [EMILIA](#), publicado por Sunil Verna y colaboradores en Noviembre 18 de 2012 en el N Engl J Med. En este estudio se aleatorizaron 980 pacientes con cáncer de mama metastásico, Her2+, previamente tratadas con trastuzumab y quimioterapia. Como ya se explicó el grupo control fue aleatorizado a lapatinib + capecitabina; y el grupo experimental recibió T-DM1. Los dos desenlaces principales son supervivencia libre de progresión y supervivencia global. La supervivencia libre de progresión fue 6.4 meses y 9.5 meses, a favor de T-DM1. La supervivencia global a 24 meses fue 51.8% vs 64%, también a favor de T-DM1 (HR 0.68). La duración de la respuesta subió de 6 a 12 meses, a favor de T-DM1, y se encontró que el T-DM1 no es cardiotoxico. De igual forma el T-DM1 incrementó la calidad de vida, y fue menos tóxico que la combinación capecitabina + lapatinib. Enfatiza Ana María que el T-DM1 sí exhibe toxicidades que requieren atenuación de dosis como trombocitopenia o incremento en aminotransferasas hepáticas. La pauta para reducción de dosis para T-DM1 es 3 mg/kg, y 2.4 mg/kg.

Hurwitz presentó en J Clin Oncol 2013 un estudio fase II comparando T-DM1 con trastuzumab + docetaxel en primera línea metastásica encontrando un incremento en la duración de la respuesta a favor de T-DM1.

Y actualmente, se está estudiando en el estudio MARIANNE la combinación de T-DM1 en combinación con Pertuzumab en primera línea. Si, como lo sospecho, el estudio resulta ser positivo, ningún sistema de salud va a poder pagarlo.

Sesión de casos clínicos (Mariana Chavez, Ana María González-Angulo y Gabriel Hortobagyi)

En esta sesión de gigantes, tuvimos la oportunidad de analizar algunos casos clínicos que me permitió extractar algunas perlas de la práctica clínica diaria de los expertos.

Hortobagyi habló de la necesidad de la supresión continua del Her2 durante TODA la historia natural de la enfermedad metastásica Her2+ (con vacaciones durante los intervalos de tratamiento con antraciclinas).

Hortobagyi manifiesta que cada vez usa menos lapatinib. La sigue considerando en la paciente que tiene buena tolerancia al tratamiento, y en metástasis cerebrales.

Hortobagyi considera que la combinación de trastuzumab + doxorubicina liposomal no es particularmente cardiotoxica.

Hortobagyi considera que el docetaxel semanal no confiere beneficios clínicos sustanciales, y es pobremente tolerado. De hecho, el paclitaxel semanal seguido por del docetaxel cada 3 semanas son las formas más eficaces de administración de taxanos basados en el estudio ECOG 1199.

Hortobagyi recomienda practicar biopsias de las metástasis en todas las pacientes que van a ser incluidas en ensayos clínicos. Pero considera que esta política debe ser manejada con prudencia en otras pacientes.

González-Angulo cada vez usa menos lapatinib + capecitabina, pero está usando más lapatinib + trastuzumab. Pese a que no hay sinergismo in vitro entre capecitabina y trastuzumab, si hay evidencia clínica de que funciona, y lo utiliza con alguna frecuencia.

Valero no estuvo en esta sesión pero nos dio estas perlas sumerge los dedos en hielo durante la infusión de docetaxel para evitar la onicolisis. Dice que le funciona.

Valero le atenúa la dosis de docetaxel 75 a 60 mg/m² con un umbral bajo en enfermedad metastásica. No parece encontrar problemas, y mejora la tolerancia.

Chavez-McGregor ha usado el esquema del CLEOPATRA con paclitaxel 80 mg/m² día 1 y 8, en vez de docetaxel, con buenos resultados.

Chávez-McGregor recomienda reiniciar trastuzumab luego de una razonable recuperación de la cardiotoxicidad inducida por el mismo. Se puede hacer cuantas veces sea necesario, pues la cardiotoxicidad asociada al trastuzumab es reversible a diferencia de las causadas por antraciclinas.

Todos recomiendan radiocirugía y metastasectomía para metástasis cerebrales limitadas. Sólo recomiendan radioterapia holocraneana cuando la enfermedad es de muy mal pronóstico, o cuando hay demasiadas lesiones que impiden su resección.

Todos utilizan el esquema paclitaxel + trastuzumab, seguido por FEC 75 más trastuzumab para las pacientes con cáncer de mama Her2+ localmente avanzado que requiere de quimioterapia preoperatoria. El FEC 75 puede ser administrado junto con trastuzumab, el mismo día, sin incremento en la cardiotoxicidad. La secuencia paclitaxel seguida por antraciclinas aumenta la probabilidad de respuestas completas, en estudios conducidos por ellos.

Todos recomiendan mastectomía en pacientes con enfermedad metastásica que ha obtenido respuesta al tratamiento sistémico basados en el estudio ECOG 2108.

Patrón de práctica – cuando se puede

Cáncer de mama Her2+ resecado, T1a/N0: No quimioterapia adyuvante.

Cáncer de mama Her2+ resecado, T1b+ o N1+: AC x4, seguido por paclitaxel con trastuzumab, seguido por trastuzumab hasta ajustar 1 año (no se suspende el trastuzumab durante la radioterapia).

Cáncer de mama Her2+ localmente avanzado, no resecado: paclitaxel + trastuzumab por 3 meses, seguido por FEC 75 + trastuzumab cada 3 semanas por 4-6 dosis, seguido por trastuzumab cada 3 semanas hasta ajustar un año de tratamiento (no se suspende el trastuzumab durante la cirugía ni durante la radioterapia).

Nota: Todas las pacientes reciben hormonoterapia adyuvante cuando está indicada una vez terminada la quimioterapia citotóxica y la radioterapia.

Cáncer de mama metastásico Her2+ que no ha recibido tratamiento para enfermedad metastásica (y con más de un año de intervalo entre trastuzumab adyuvante y tratamiento): trastuzumab + docetaxel (75 mg/m²) + pertuzumab (840 mg dosis inicial, seguido por 420 mg, en dosis subsiguientes) cada 3 semanas por 6 ciclos, seguido por trastuzumab + pertuzumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico Her2+ que progresó a una línea con quimioterapia más trastuzumab: T-DM1 3.6 mg/kg cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad (pero no está aprobado por la FDA). Se consideran otras alternativas como trastuzumab + lapatinib, entre otras.

Nota final de quien resume

Es posible que haya calumniado a más de uno en los apartes de este sumario. La responsabilidad es totalmente mía. Es finalmente sólo un resumen. No quería dejar pasar la oportunidad para consignar en estas páginas los aspectos que más me llamaron la atención de una actividad académica excepcional a la que tuve el privilegio de asistir. Agradezco la generosidad con que nos educaron los doctores Estevá, Chávez, Valero, Hortobagyi y – muy especialmente – Ana Maria González.