



Bisintex[®]
Trastuzumab



TRASTUZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE SENO TEMPRANO HER2 POSITIVO: EVIDENCIA CLÍNICA

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los datos disponibles, 17% a 30% de las neoplasias malignas del seno exhiben amplificación y/o sobreexpresión del oncogén *HER2* (también denominado *ERBB2*), que codifica para el receptor tipo 2 del factor de crecimiento humano (*HER2*), lo cual confiere a las células tumorales un fenotipo particularmente agresivo. Ahora bien, se estima que 20% a 30% de todas las pacientes con cáncer de seno temprano presentan sobreexpresión de *HER2* y de ellas, 16% a 24% experimentan una rápida progresión a enfermedad metastásica.¹⁻⁹

En las últimas dos décadas, el manejo del cáncer de seno *HER2* positivo ha evolucionado dramáticamente, debido a la introducción de la terapia biológica dirigida contra el receptor *HER2*, mediante

anticuerpos monoclonales (como trastuzumab), ya que dicha estrategia terapéutica mejora de manera muy significativa el pronóstico de las pacientes. De hecho, la combinación de quimioterapia + terapia anti-*HER2* basada en trastuzumab constituye el estándar de tratamiento del cáncer de seno temprano *HER2* positivo, tanto en el contexto adyuvante (luego de la cirugía) como en el neoadyuvante (antes de la cirugía) y ello está sustentado en la evidencia acumulada desde la publicación de los estudios clínicos de referencia de trastuzumab como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de seno *HER2* positivo.^{4,6-8,10-18}

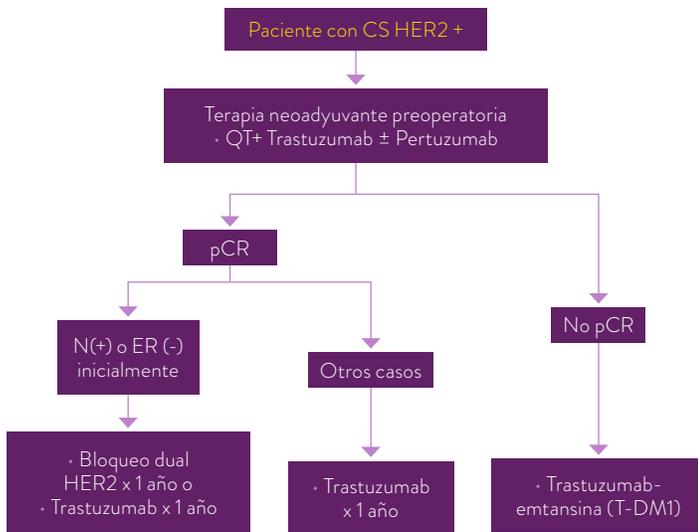
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE SENO TEMPRANO HER2 POSITIVO: EVIDENCIA CLÍNICA DE TRASTUZUMAB

Los objetivos de la terapia sistémica neoadyuvante basada en trastuzumab comprenden: alcanzar una respuesta patológica completa antes de la cirugía, reducir el tamaño del tumor para incrementar la probabilidad de cirugía conservadora del seno, evitar la disección axilar en pacientes que logran una respuesta axilar completa y evaluar *in vivo* la sensibilidad tumoral a la quimioterapia. A su vez, los objetivos específicos de la terapia sistémica adyuvante consisten en: mejorar la sobrevida global (a 5 y 10 años), así como prolongar la sobrevida libre de enfermedad, erradicar la enfermedad micrometastásica y prevenir la recurrencia distal.^{2,4,8,10,13,19-21}

Tal como señalan las guías vigentes de la ASCO, la terapia neoadyuvante sistémica basada en trastuzumab es el tratamiento de elección para las pacientes con cáncer de seno inoperable, ya sea inflamatorio o localmente avanzado (IIB-IIIC), y se recomien-

da, además, para aquellas con cáncer de seno de alto riesgo sin compromiso ganglionar, así como en pacientes con tumor operable > 2 cm y/o compromiso ganglionar (N+) y cuando es preferible retrasar la cirugía; en cuanto a la terapia adyuvante, estas guías la recomiendan en todas las pacientes con cáncer de seno temprano *HER2* positivo con afectación ganglionar (N+) y para aquellas con tumores > 1 cm, de diámetro mayor, sin compromiso ganglionar (N0), a la vez que debe considerarse en las pacientes con tumores ≤ 1 cm y con ganglios linfáticos negativos, sobre todo en aquellas con enfermedad negativa para receptores hormonales. Las guías actualizadas de la ESMO y de la Conferencia Internacional de Consenso St. Gallen (SGICC-2023) presentan recomendaciones similares y la guía ESMO propone un algoritmo para la selección de la terapia anti *HER2* centrado en la respuesta obtenida con el tratamiento neoadyuvante (**Figura 1**).^{4,10,11,13,19,20,22-24}

Figura 1. Algoritmo para la selección de la terapia anti HER2 en pacientes con cáncer de seno temprano HER2 positivo, según la guía vigente de ESMO.²³



CS= Cáncer de seno; pCR= Respuesta patológica completa; QT= Quimioterapia.

Por su parte, la más reciente actualización de las guías de manejo del cáncer de seno, emitidas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN-4.2023) considera como candidatas para la terapia preoperatoria sistémica (neoadyuvante) a las pacientes con tumores inoperables y ciertas pacientes seleccionadas con tumores operables (Tabla 1). La guía señala que en el contexto neoadyuvante y adyuvante, es preferible la administración de trastuzumab de manera concomitante con la quimioterapia y no en esquemas secuenciales; además, destaca que cualquier biosimilar de trastuzumab aprobado por la FDA es un sustituto apropiado del trastuzumab original y categoriza a los distintos esquemas indicados para la terapia neoadyuvante/adyuvante en tres grupos: preferidos, útiles en ciertas circunstancias y otros esquemas recomendados (Tabla 2).²¹

Para la terapia neoadyuvante/adyuvante en las pacientes con cáncer de seno temprano HER2 positivo, la guía NCCN-4.2023 recomienda, en primera instancia, el uso de quimioterapia combinada con trastuzumab y menciona que puede contemplarse la administración del régimen anti HER2 dual (trastuzumab + pertuzumab) junto con la quimioterapia en las pacientes que presentan tumores \geq pT2 o \geq pN1. Además, señala que debido al mecanismo de acción complementario de dichos agentes anti HER2, pertuzumab debe administrarse siempre de manera concomitante con trastuzumab.²¹

Tabla 1. Pacientes candidatas para la terapia preoperatoria sistémica (neoadyuvante), según la guía NCCN-4.2023.²¹

Pacientes con CS inoperable:

- Inflamatorio
- Voluminoso o con compromiso linfático axilar cN2
- Estadio cN3
- Estadio cT4

Pacientes seleccionadas con CS operable:

- CS HER2+ y CS triple negativo, si es \geq cT2 o \geq cN1
- Tumor primario relativamente grande para el tamaño del seno en pacientes que desean conservar el seno
- CS cN+ que muy probablemente pueda devenir en cN0 con la terapia sistémica preoperatoria
- Puede considerarse la terapia sistémica preoperatoria para las pacientes con cáncer de seno HER2+ y cáncer de seno triple negativo en estadios cT1c y cN0

Pacientes en quienes puede diferirse la cirugía definitiva

CS= Cáncer de seno.

Tabla 2. Esquemas recomendados por la guía NCCN-4.2023 para la terapia neoadyuvante/adyuvante en pacientes con cáncer de seno HER2 positivo.²¹

Esquemas preferidos:

- Paclitaxel + trastuzumab
- Docetaxel + carboplatino + trastuzumab
- Docetaxel + carboplatino + trastuzumab + pertuzumab

Útiles en ciertas circunstancias:

- Docetaxel + ciclofosfamida + trastuzumab
- Doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel* + trastuzumab
- Doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel* + trastuzumab + pertuzumab
- Neratinib**
- Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab
- Ado-trastuzumab-emtansina (TDM-1)**

Otros esquemas recomendados:

- Doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab
- Doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab

*U otro taxano alternativo.

**Solo en el contexto adyuvante.

ESTUDIOS CLÍNICOS Y META-ANÁLISIS DE TRASTUZUMAB PARA LA TERAPIA ADYUVANTE/NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE SENO TEMPRANO HER2+

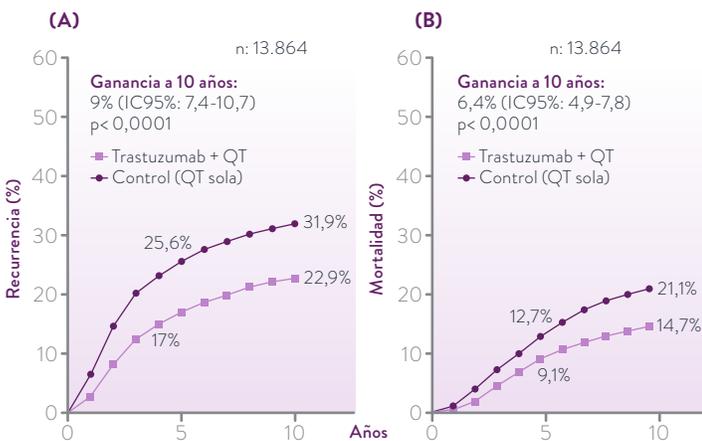
Los resultados de los estudios de referencia acerca de los efectos positivos de la adición de trastuzumab a la quimioterapia en el contexto del tratamiento adyuvante (Piccart-Gebhart y colaboradores-2005, Romond y colaboradores-2005, Joensuu y colaboradores-2006, Slamon y colaboradores-2011), demostraron de manera consistente que tal estrategia disminuyó casi a la mitad (aproximadamente en 40%) el riesgo de recurrencia de la enfermedad y en un tercio (alrededor de 34%) el riesgo de muerte; dichos beneficios fueron confirmados en un extenso meta-análisis (Moja et al, 2012)

que incluyó los datos correspondientes a cerca de 12.000 pacientes con cáncer de seno HER2 positivo temprano, así como en las actualizaciones de los estudios de referencia correspondientes a 8 y 10 años de seguimiento.^{6,7,10,11,13-15,18}

Estudios posteriores y un meta-análisis reciente de siete estudios clínicos controlados con más de 13.000 pacientes (Bradley y colaboradores, EBCTCG 2021) evidenciaron que las reducciones de la mortalidad y la recurrencia derivadas de la adición de trastuzumab

a la quimioterapia adyuvante/neoadyuvante son independientes de factores tales como la edad de las pacientes, el tamaño del tumor, el compromiso de los ganglios linfáticos o la coexpresión de receptores para hormonas. En el meta-análisis del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) fueron incluidos los datos de 13.864 pacientes y en comparación con la quimioterapia sola, la administración de trastuzumab + quimioterapia estuvo asociada a una reducción significativa tanto del riesgo de recurrencia de la enfermedad (RR= 0,66, IC95%: 0,62-0,71; p< 0,0001) como del riesgo de muerte por cáncer de seno (RR= 0,67; IC95%: 0,61-0,73; p< 0,0001), de modo que la reducción absoluta del riesgo de recurrencia a 10 años fue de 9% (IC95%: 7,4-10,7; p< 0,0001), en tanto que la reducción absoluta de la mortalidad a 10 años fue de 6,4% (IC95%: 4,9-7,8; p< 0,0001) (Figura 2).^{6,7,10,14-18}

Figura 2. Riesgo acumulado a 10 años de recurrencia (A) y mortalidad por cáncer de seno (B), con quimioterapia + trastuzumab versus control (quimioterapia sola), en el meta-análisis del EBCTCG.¹⁷



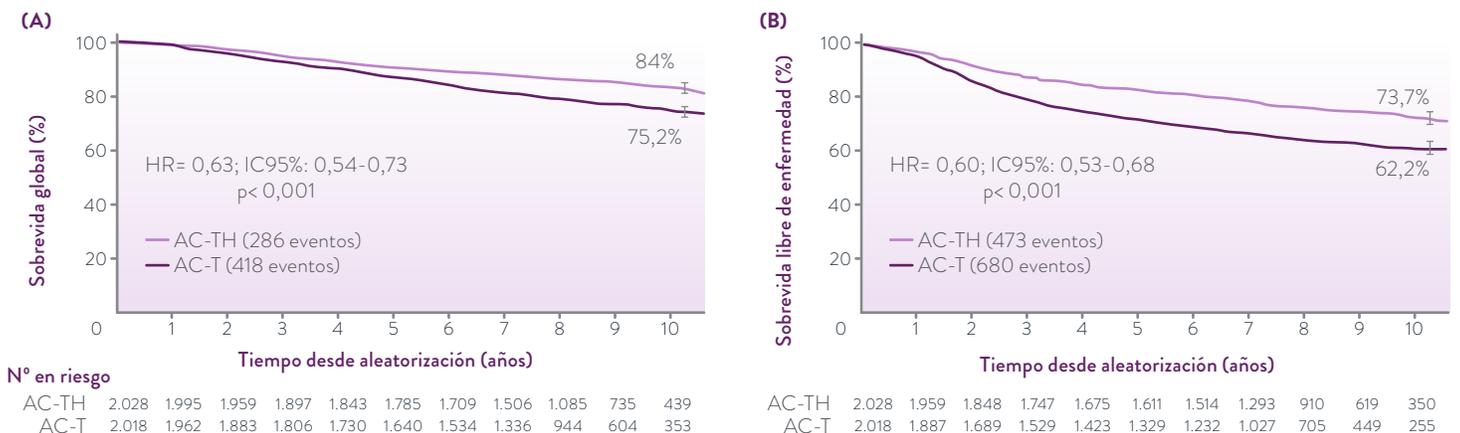
QT= Quimioterapia.

Ahora bien, en cuanto a los estudios de referencia, el estudio HERA (Piccart-Gebhart y colaboradores) incluyó a 5.081 pacientes que recibieron varios esquemas estándar de quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab adicional (por uno o dos años); los resultados obtenidos mostraron que entre las integrantes del grupo con

trastuzumab, se registró una reducción de 46% en el riesgo de recurrencia al cabo de un año, en comparación con aquellas que fueron tratadas solo con los esquemas adyuvantes de quimioterapia, con una cociente de riesgo (HR, por Hazard Ratio) de 0,54 (IC95%: 0,43-0,67; p< 0,0001), y a los 2 años de seguimiento la adición de trastuzumab estuvo asociada a una mejoría significativa de la sobrevida libre de enfermedad. Los reportes de seguimiento a 11 años de este estudio (Cameron y colaboradores, 2017), han confirmado la persistencia de los beneficios en términos de la reducción del riesgo de eventos (HR= 0,76, IC95%: 0,68-0,86) y mortalidad (HR= 0,74, IC95%: 0,64-0,86), así como en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad a 10 años, ya que esta fue de 69% para el grupo con trastuzumab por un año y de 63% para las pacientes que no recibieron dicho agente.^{11,12,14,15,21,25,26}

Los estudios de referencia NSABP B-31 y NCCTG N9831 fueron llevados a cabo por Romond y colaboradores, y van a completar casi 20 años de seguimiento. En el primero de ellos, las pacientes con cáncer de seno HER2+ fueron asignadas de manera aleatoria a dos grupos de intervención: un grupo recibió 4 ciclos de doxorrubicina-ciclofosfamida cada 3 semanas, seguido de paclitaxel a dosis estándar o bien igual régimen + trastuzumab, iniciado el mismo día del paclitaxel, por 52 semanas, mientras que en el estudio NCCTG N9831 las participantes recibieron esquemas similares de tratamiento, pero con paclitaxel a bajas dosis, y se incluyó un tercer grupo, en el cual la administración de trastuzumab fue diferida hasta completar la terapia con paclitaxel. Según el primer análisis combinado de los resultados de 4.045 participantes en estos estudios (publicado en 2005), la administración de trastuzumab brindó una reducción de 48% en el riesgo de recurrencia (HR= 0,52, IC95%: 0,45-0,6) y una reducción de 39% en el riesgo de muerte (HR= 0,61, IC95%: 0,5-0,75), las cuales fueron significativas (p< 0,001 y p= 0,001, respectivamente), y los análisis por separado demostraron que la terapia adyuvante con trastuzumab estuvo asociada a una mejoría significativa de la sobrevida libre de enfermedad (HR de 0,48-0,67) y la sobrevida global (HR de 0,59-0,67). Posteriormente, un análisis combinado de los datos correspondientes a 10 años de seguimiento de dichos estudios (Perez y colaboradores, 2014) reportó una sobrevida global de 84% y una sobrevida libre de enfermedad de 73,7%, lo cual representó mejorías relativas de 37% (HR= 0,63, IC95%: 0,54-0,73; p< 0,001) y 40% (HR= 0,60, IC95%: 0,53-0,68; p< 0,001) respectivamente, debidas a la adición de trastuzumab a la quimioterapia (Figura 3).^{12,14,15,17,18,21,27,28}

Figura 3. Sobrevida global (A) y sobrevida libre de enfermedad (B) con quimioterapia adyuvante sola (doxorrubicina-ciclofosfamida seguida de paclitaxel) o combinada con trastuzumab (doxorrubicina-ciclofosfamida seguida de paclitaxel + trastuzumab), en el análisis combinado de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, efectuado por Perez y cols.²⁸



A= Doxorrubicina; C= Ciclofosfamida; H= Trastuzumab; T= Paclitaxel.

Por su parte, en el estudio de referencia BCIRG 006, 3.222 pacientes con cáncer de seno HER2+ y quienes fueron asignadas de manera aleatoria a los siguientes grupos: quimioterapia con doxorubicina + ciclofosfamida seguida de docetaxel (esquema AC-T), quimioterapia AC seguida de docetaxel + trastuzumab por un año (régimen AC-TH), o bien docetaxel + carboplatino y trastuzumab por un año (esquema TC-H); los resultados obtenidos luego de 65 meses de seguimiento mostraron una mayor supervivencia tanto global como libre de enfermedad en todas las participantes que recibieron esquemas de tratamiento que contenían trastuzumab, con respecto a aquellas que fueron tratadas con quimioterapia sola (AC y docetaxel); es más, las integrantes del grupo de AC + docetaxel-trastuzumab exhibieron un HR para la supervivencia libre de enfermedad de 0,64 ($p < 0,001$) en comparación con aquellas del grupo AC-docetaxel.^{14,15,18,21,28}

Además, los resultados de un reciente estudio multicéntrico dirigido a evaluar los beneficios de la administración neoadyuvante/adyuvante de quimioterapia + trastuzumab en pacientes con cáncer de seno HER2+ y tumores con un diámetro ≤ 3 cm, sin compro-

miso ganglionar (cNO), demostraron que dicha estrategia brindó una tasa de supervivencia libre de enfermedad a tres años del orden de 98,7% (IC95%: 97,6-99,8%, $p < 0,0001$).²¹

En el contexto de la terapia neoadyuvante, la información más relevante acerca de los beneficios de trastuzumab procede del estudio NOAH, en el cual 117 pacientes recibieron terapia neoadyuvante con trastuzumab + quimioterapia y continuaron luego con trastuzumab por un año, mientras que 118 solo recibieron la quimioterapia neoadyuvante; los resultados mostraron una tasa de respuesta patológica completa significativamente mayor en el grupo de trastuzumab, respecto al de quimioterapia sola (38% versus 19%, $p = 0,001$) y al cabo de tres años de seguimiento, la supervivencia libre de eventos fue de 71% (IC95%: 61-78) en las pacientes tratadas con trastuzumab versus 56% (IC95%: 46-65) para las de quimioterapia sola (HR: 0,59; IC95%: 0,38-0,9); además, un análisis posterior reportó una supervivencia libre de eventos a 5 años de 58% (IC95%: 48-66) entre las integrantes del grupo de trastuzumab y de 43% (IC95%: 34-52) en las del grupo de quimioterapia sola, para una HR de 0,64 (IC95%: 0,44-0,93).^{2,4,11,12,15,18,29,30}

CONCLUSIONES

La evidencia clínica acumulada hasta la fecha sobre la terapia neoadyuvante/adyuvante con trastuzumab ha demostrado consistentemente beneficios clínicos entorno al incremento sustancial de la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, y una notable mejoría de la calidad de vida en las pacientes de cáncer de seno HER2 positivo.^{4,6-8,10-16,18-23,25-30}

Es por ello que en la actualidad dicha estrategia terapéutica se ha mantenido como el estándar de tratamiento y el eje central en el manejo de las mujeres con cáncer de seno temprano HER2 positivo.^{4,6-8,10-16,18-23,25-30}

Referencias: 1. Maadi H, Soheilifar MH, Choi WS, et al. Trastuzumab mechanism of action; 20 years of research to unravel a dilemma. *Cancer* 2021; 13: 3540-56. 2. Morales S, Gasol A, Sanchez DR. Her2-positive cancers and antibody-based treatment: state of the art and future developments. *Cancers* 2021; 13: 5771-92. 3. Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer* 2020; 126: 4278-88. 4. Stucci LS, Pisino M, D'Addario C, et al. Management of HER2-positive early breast cancer in Italy: a maze presenting opportunities and challenges. *Front Oncol* 2022; 12: 871160. 5. He X, Yeung SCJ, Esteve FJ. A new paradigm for classifying and treating HER2-positive breast cancer. *Cancer Rep* 2023; e1841-6. 6. Chen L, Zhou W, Un X, et al. Short-duration versus 1-year adjuvant trastuzumab in early HER2 positive breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2019; 75: 12-9. 7. McGee SF, Clemons M, Savard MF. Evolving role of risk tailored therapy in early stage HER2-positive breast cancer: a Canadian perspective. *Curr Oncol* 2022; 29: 4125-37. 8. Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov* 2023; 22: 101-26. 9. Aapro M, Cardoso F, Curigliano G, et al. Current challenges and unmet needs in treating patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer. *Breast* 2022; 66: 145-56. 10. Jackisch C, Cortazar P, Geyer CE Jr, et al. Risk-based decision-making in the treatment of HER2-positive early breast cancer: recommendations based on the current state of knowledge. *Cancer Treat Rev* 2021; 99: 102229. 11. Pernas S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM. Optimal treatment of early stage HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2018; 124: 4455-66. 12. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2017; 12: 81-92. 13. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast* 2022; 62 (Suppl 1): S12-6. 14. Choong GM, Cullen GD, O'Sullivan CC. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 355-74. 15. Hong J, Park YH. Perioperative HER2 targeted treatment in early stage HER2-positive breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2022; 14: 1-17. 16. Morganti S, Bianchini G, Giordano A, et al. How I treat HER2-positive early breast cancer: how long adjuvant trastuzumab is needed? *ESMO Open* 2022; 7: 100428. 17. Bradley R, Braybrooke J, Gray R, et al. from the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13864 women in seven randomized trials. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1139-50. 18. De Mello DG, Chehade R, Hannouf MB, et al. Appraisal of systemic treatments strategies in early HER2-positive breast cancer – A literature review. *Cancer* 2023; 15: 4336-64. 19. Korde LA, Romerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer, ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1485-505. 20. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019; 30: 1541-57. 21. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer, version 4.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. 22. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez M, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021; 39: 685-93. 23. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 1194-220. 24. Curigliano G, Burnstein HJ, Gnant M, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: the St. Gallen International Consensus Conference for the primary therapy of individuals with early breast cancer 2023. *Ann Oncol* 2023; S0923-7534(23)00835-9 (Online ahead of print). 25. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72. 26. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD. 11 years' follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389: 1195-205. 27. 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. 28. 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. 29. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377-84. 30. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol* 2020; 9: 32-40.

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO.

Este documento fue auspiciado por el laboratorio titular del registro sanitario y realizado por Estrategias y Eventos S.A.S., la responsabilidad de los conceptos, contenido e imagen es de los autores referenciados y de la casa editorial, y en ningún caso del laboratorio titular del registro sanitario. Mayor información, favor solicitarla a su representante de ventas o a la Dirección Médica del laboratorio titular del registro sanitario. Torre Empresarial Pacific Rubiales Calle 110 # 9-25 psio 12. Telf: 742 2525. Bogotá, D.C. El laboratorio titular del registro sanitario ha revisado la totalidad del contenido y verificado su contundencia con el registro sanitario aprobado.

ISSN 2011-5210



ESCANEA EL CÓDIGO QR O VISITA EL SIGUIENTE LINK

<https://epdservicios.com/pdflegalesco/ONCOLOGY/Legales%20Bisintex.pdf>

PARA VER LA INFORMACIÓN COMPLETA DEL REGISTRO SANITARIO Y LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR DE BISINTEX®

