

CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN TUMORES MENORES DE 1 cm PUNTO DE VISTA DEL ONCÓLOGO

Gonzalo Recondo *

Estos temas de controversia se dan cuando no hay datos científicos claros y cuando el beneficio en general es pequeño, y la valoración de ese beneficio no es siempre visto de la misma manera por todas las personas.

Básicamente el HER2 está sobreexpresado en un 20% a 25% de los cánceres de mama y que se asocian con un peor pronóstico en todos los estadios. Son con más frecuencia receptores de estrógeno negativos, que la otra población. Más o menos la mitad de los tumores que sobreexpresan HER2 son positivos y la otra mitad son negativos; esto está en todos los estudios. Aun los que tienen receptores de estrógeno positivos, son dependientes del HER2. Esto lo mostró el estudio TAnDEM que presentó el Dr. Aníbal Núñez De Pierro.

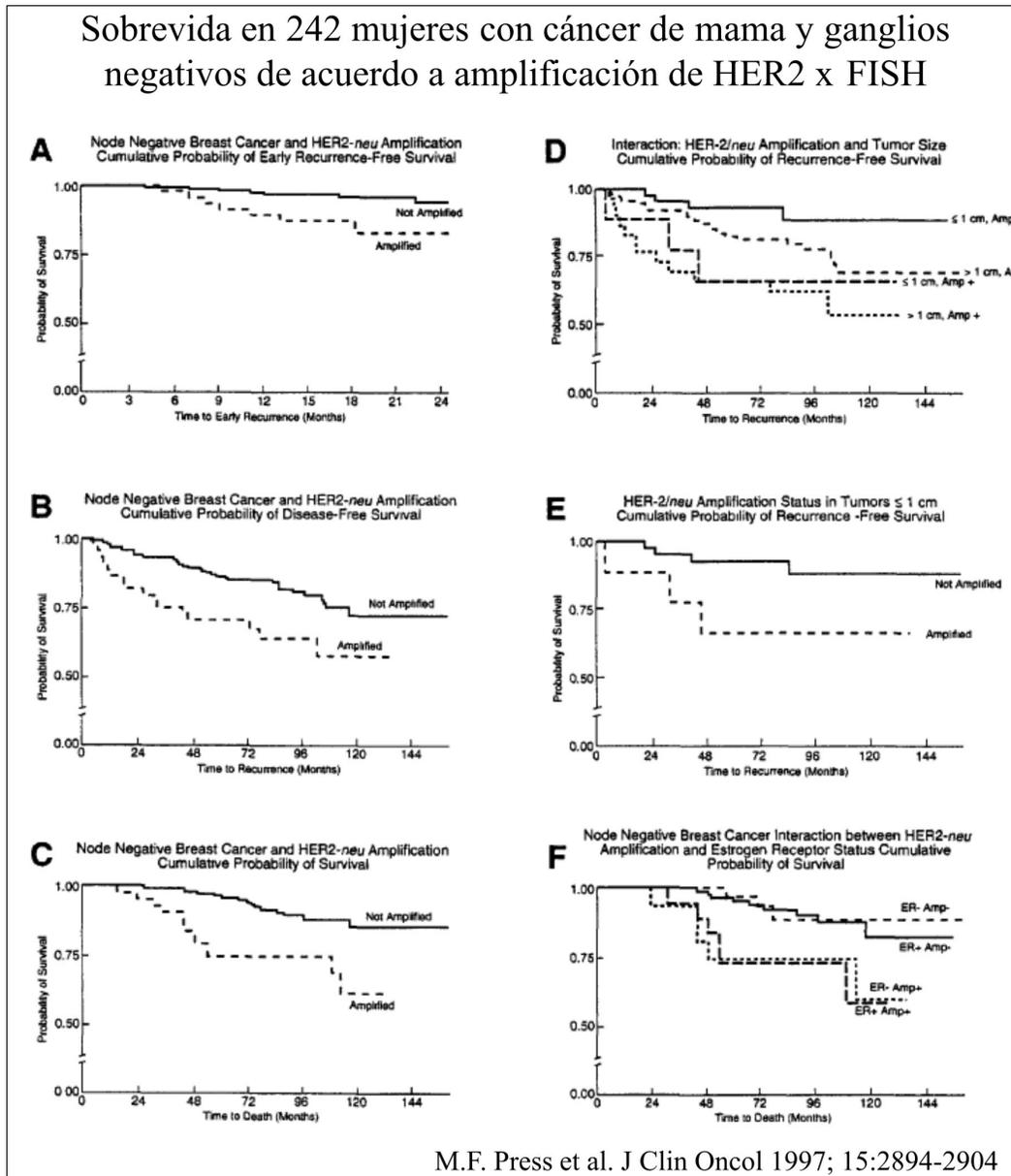
Ustedes vieron que el tiempo medio de la progresión de una paciente con cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos, HER2 positivo, es de 2,4 meses; eso es una cuarta parte de lo que es una paciente con cáncer de mama hormono-dependiente que recibe un inhibidor de aromatasas, que va de 8 a 14 meses. Cuando uno le agrega Herceptin mejora un poco, pero como se vio es extremadamente pobre. Hay una correlación que es muy discutida entre la sobreexpresión de HER2 y el beneficio con alguna quimioterapia en particular, como las antraciclinas, eventualmente los taxanos o aun de la hormonoterapia, el concepto de cierta quimiorresistencia al tamoxifeno en

tumores que sobreexpresan HER2. Obviamente es un blanco terapéutico específico no sólo para el trastuzumab, sino para una cantidad de drogas, que ya están aprobadas algunas, y otras que ya vienen en camino.

Cuando uno toma receptores hormonales negativos, algunas trabajos obviamente se van a superponer, porque son los que hay, no tenemos otros. El Cuadro 1 muestra lo más viejo de todo. Cuando empezó el HER2, era claro que era un factor de pronóstico para tumores con ganglios positivos; con ganglios negativos se discutió durante muchos años si tiene un valor pronóstico o no. Éstos son los primeros trabajos que mostró y se remarcó el gráfico A porque refiere a 2 años. En la primera serie del Anderson de 1997 (gráficos B y C), claramente hay un mayor riesgo de recaída en los ganglios negativos y temprano; ya a los 2 años hay una diferencia clara de recaída. Cuando uno se extiende en el tiempo, esa diferencia es mucho mayor para sobrevivida libre de recaída y sobrevivida global. Desde muy temprano (y ustedes recuerdan que el riesgo de recaída es en los primeros 5 años) mayormente los primeros 3 años. No es como en los hormono-dependientes, que tarda mucho tiempo.

Es interesante que aun en esta serie temprana con muy pocas pacientes, a los tumores de menos de 1 cm también les llegaba mucho peor (gráficos E y F). Éstas no habían recibido ningún tratamiento obviamente, era la época donde ni

* Jefe de Sección Oncología, Departamento de Medicina, CEMIC, Buenos Aires, Argentina.

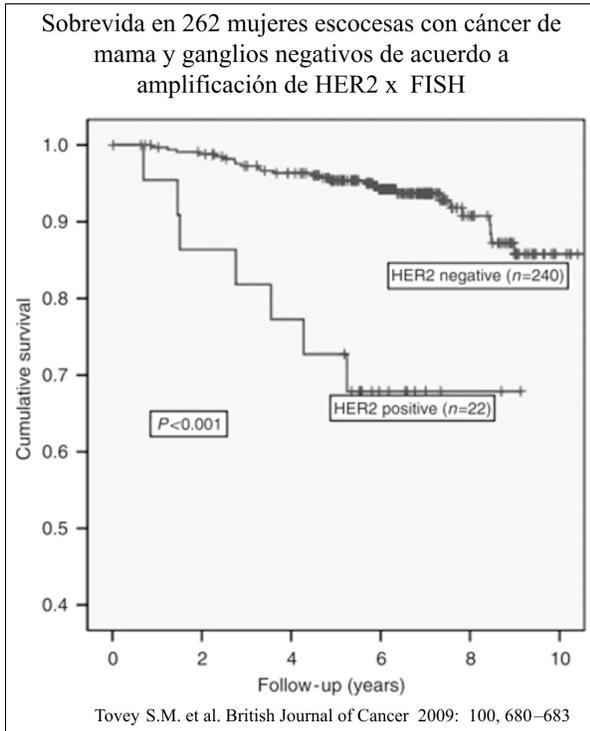
**Cuadro 1**

quimioterapia hacíamos en ganglios negativos.

En otra serie más nueva, esta diferencia es mucho más exagerada (Cuadro 2). Ésta es una serie escocesa presentada en el British Journal of Cancer de tumores con ganglios negativos. Observen la diferencia en la supervivencia de acuerdo a la amplificación o no; pero también empie-

cen a ver el bajo número de pacientes HER2 positivo.

El Cuadro 3 muestra una serie más grande (British Columbia) de ganglios negativos que sobreexpresan HER2. Se puede ver la supervivencia libre de recaída, supervivencia por cáncer específico o no específico. Siempre peor pronóstico.

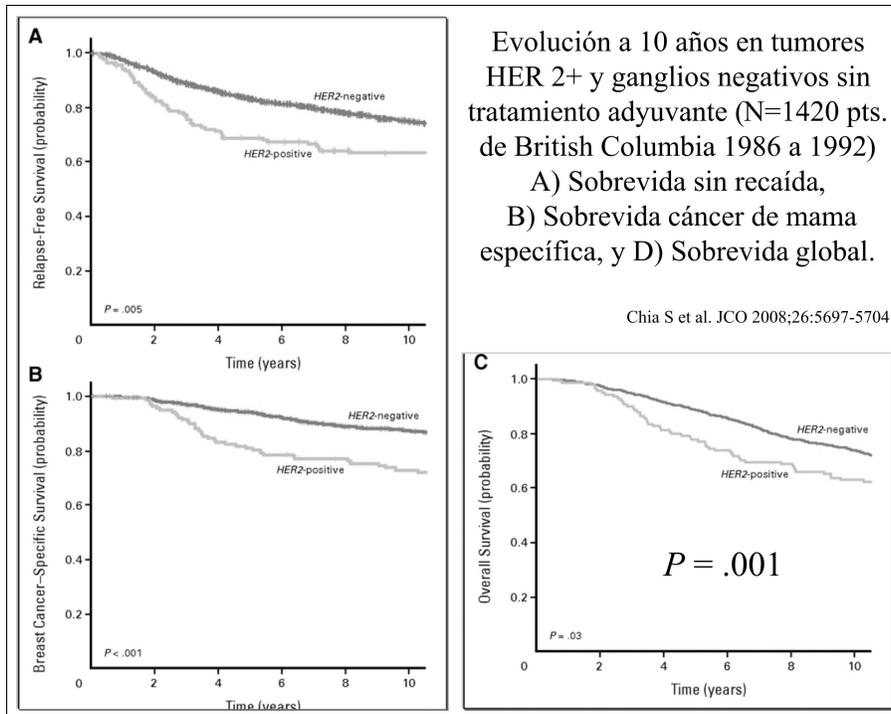


Cuadro 2

En el Cuadro 4 se ve la serie de Finlandia con tumores T1. Esto es lo que nos desconcierta, cuando uno ve a 12 años que el 90% están bien; yo no entiendo. Uno tiene ese concepto y dice: "Esto es bárbaro para el concepto oncológico y para ustedes". Esta serie es de Joensuu, el mismo que hizo el estudio Fin Her, que es el estudio adyuvante.

Cuando uno ve el Cuadro 5, no es todo lo mismo. Si uno toma los tumores que sobreexpresan HER2, ya sea por inmunohistoquímica o por CIS, que es una especie de FISH pero con cromatografía; para mayor de 1 cm o menos de 1 cm, la diferencia es muy clara. Estas son series ya no eran de 55 pacientes, sino estos T1 eran más de 200 pacientes.

Cuando tenemos una paciente HER2 positivo y vamos a plantear tratamiento adyuvante, antes del trastuzumab, planteamos la quimioterapia. Los tumores HER2 positivos son de una rápida duplicación, son los que más se benefi-

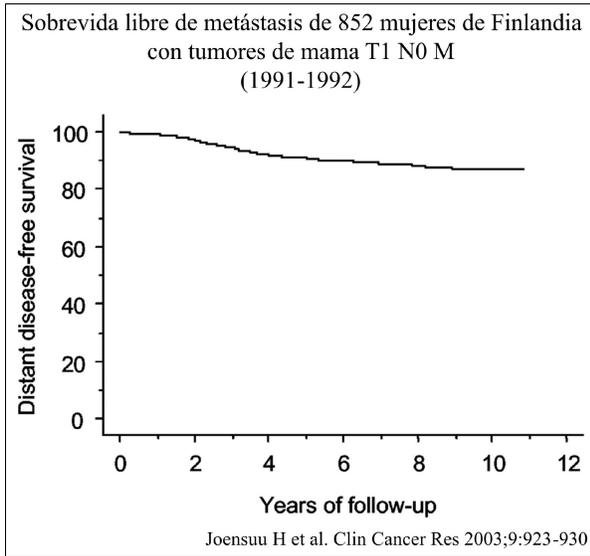


Cuadro 3

Evolución a 10 años en tumores HER 2+ y ganglios negativos sin tratamiento adyuvante (N=1420 pts. de British Columbia 1986 a 1992)

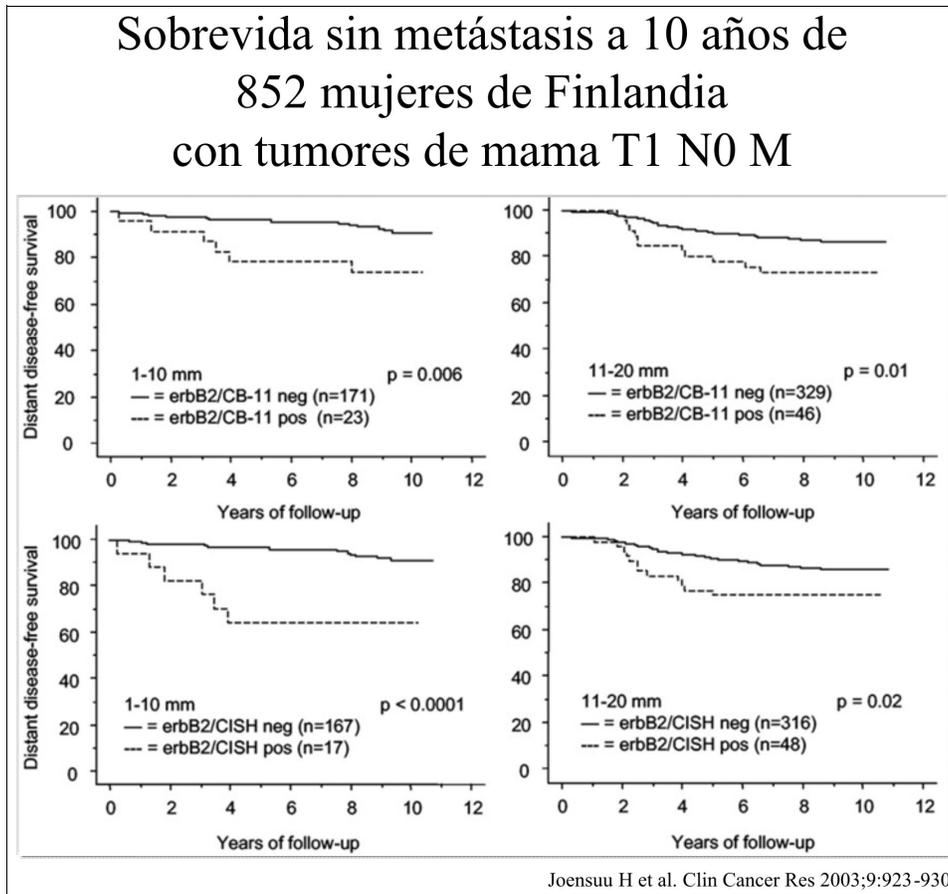
- A) Sobrevida sin recaída,
- B) Sobrevida cáncer de mama específica, y D) Sobrevida global.

Chia S et al. JCO 2008;26:5697-5704

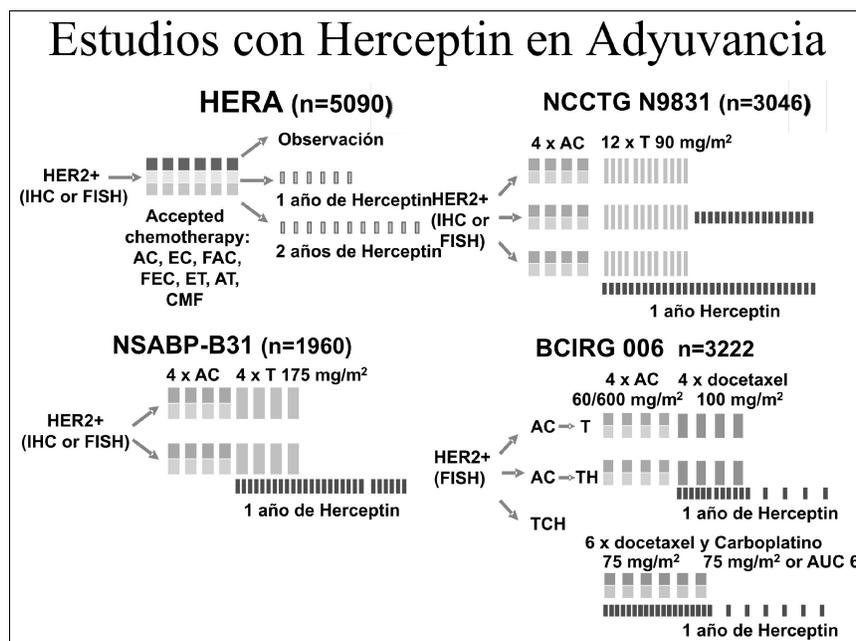


Cuadro 4

cion con quimioterapia. Son a los que le hacemos antraciclinas en mejores dosis; le hacemos taxanos, pues sabemos que es más beneficioso con taxanos. En pacientes de alto riesgo le hacemos dosis densas, porque sabemos que al hacerla cada 2 semanas tenemos más beneficios; y después le damos el trastuzumab. Por eso cuando una paciente tiene que hacer AC o FEC, después taxano semanal, Herceptin 1 año, hormonoterapia 5 años y le preguntamos: ¿se quiere quedar embarazada?, volverle a hacer esterilidad, ipobre mujer! Pero si se lo plantean antes, muy agradecidos. Pobre mujer, realmente es una carga de información tremenda. Cuando se hace el organigrama que todo lo que tendría que hacer, por supuesto la radioterapia en el



Cuadro 5



Cuadro 6

medio, después de la quimioterapia, realmente es muy chocante. Pero la quimioterapia tiene un rol muy importante, como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Todos los estudios llevan quimioterapia más trastuzumab. El trastuzumab no reemplaza la quimioterapia, se suma a la quimioterapia.

En el Cuadro 6 se observan los cuatro estudios grandes. El estudio HERA que comparó 2 años *versus* 1 año, va a estar en el 2012. Todos estos estudios fueron de carácter positivo. Hay un estudio que concluye que si se va a usar trastuzumab, mejor usarlo antes.

Otro de los cuatro estudios grandes (que no sólo probaba si el trastuzumab servía), establecía que se puede usar un esquema sin antraciclinas y tiene un resultado muy similar. Es una opción muy válida cuando uno quiere hacer un esquema con antraciclinas con menos cardiotoxicidad.

El Fin Her era un estudio que *randomizaba* una quimioterapia con vinorelbine o con docetaxel, seguida de FEC; los HER2 positivos los *randomizaba* a recibir o no. El número de pa-

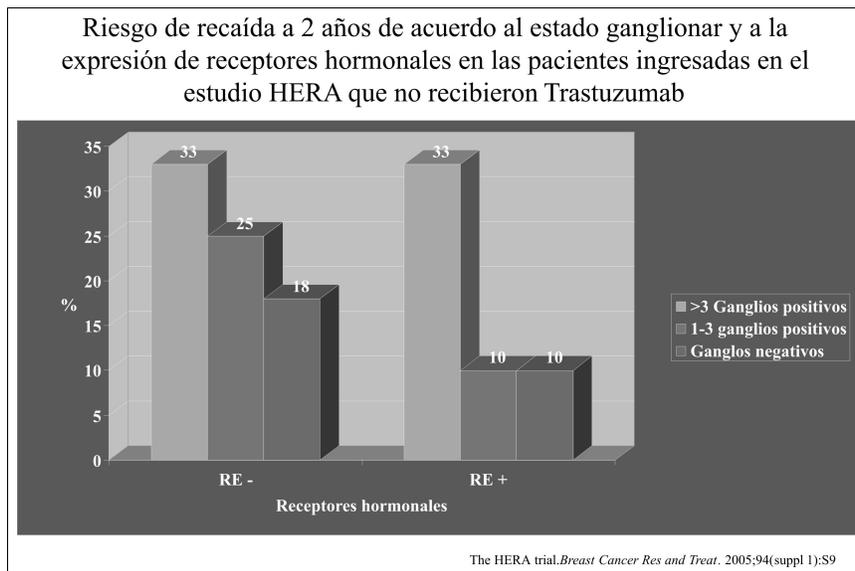
cientes era muy pequeño.

El único estudio negativo es PACS-04, que es un estudio francés, que hacía una comparación de 1.200 pacientes en un esquema de quimioterapia. De ellos 240 pacientes se *randomizaron* a trastuzumab o no. Es el único estudio que no mostró diferencias.

Pero básicamente, la disminución de riesgo de recaída en los cuatro estudios grandes, va del 50% al 25%; y la disminución de riesgo de morir por cáncer de mama en aquellas pacientes que recibieron trastuzumab más la quimioterapia, es aproximadamente de un 25% a un 37%.

Los estudios que incluyeron pacientes con ganglios negativos, fueron pacientes de alto riesgo, definidas todas, por lo menos, con más de 1 cm. No había pacientes con menos de 1 cm. Los dos estudios de los que hay datos son el HERA y el 006, que es el grupo internacional de cáncer de mama.

El Cuadro 7 muestra un dato interesante del HERA. A 2 años el grupo control que no recibió trastuzumab, ya sea receptores de estrógeno negativos o positivos. La recaída a 2 años de los



Cuadro 7

Selección de series de pacientes con tumores menores de 1 cm y ganglios negativos que evalúan el impacto pronóstico e la expresión de HER2

Estudio	n	Tamaño Tumor	% HER2+	Objetivo Estudio	HER2+ vs HER2- %	valor de p
Joensuu et al 2003 ¹	239	T1a,b	12 %	SLM 9 años	67 vs 95	0.003
Chia et al 2008 ²	225	T1b	6 %	SLR10-años	93.3 vs 94	NS
Park et al 2009 ³	370	T1a,b	8.8 %	SLR 5 años	HR 7.2	0.002
Gonzalez Angulo 2009 ⁴	965	T1a,b	10 %	SLR 5-años	77 vs 94	0.002
Curigliano et al 2009 ⁵	2130	T1a-b	7 %	SLR 5 años	92 vs 99	0.013
Amar et al 2010 ⁶	401	T1a,b	6.7 %	SLR 5 años	92.6 vs 98.7	0.007

1. Joensuu H et al. *Clin Cancer Res* 2003;9:923-930
 3. Park Y.H et al. *Breast C Res Tre* 2010;119:653-661
 5. Curigliano V. et al. *JCO* 2009; 27: 5693-5699.

2. Chia S et al. *JCO* 2008;26:5697-5704
 4. Gonzalez-Angulo A. et al. *JCO* 2009;27:5700-5706,
 6. Amar S. Et al. *Oncologist* 2010; 15: 10, 1043-1049

Cuadro 8

tumores que no recibieron trastuzumab que eran ganglios negativos fue 20% en los hormono-independientes y un 10% los que aparte expresaban HER2.

Los resultados del HERA se muestran claramente independientes de los ganglios negativos.

Una población con igual riesgo de recaída que las otras poblaciones. La presentación en términos de vivas y sin recaída que se presentó en el 2008, muestra claramente una diferencia de 5% a favor de usar trastuzumab, en esas pacientes con ganglios negativos de alto riesgo.

En tumores pequeños (T1a-b) y ganglios negativos la sobre expresión de HER2 se asocia con un aumento en la recurrencia - MDACC (1990-2002)

Característica	SLR a 5-años, %	95% CI	Valor de P
HER2: Negativo	93.7		< .0001
Positivo	77.1	67.0-84.5	
Receptores hormonales: Positivo	93.9	91.9-95.4	< .0001
Negativo	83.3	76.3-88.3	
Subgrupo: Rec.Horm.: positivo	95.2	93.3-96.6	< .0001
Triple negativo	85.2	77.6-90.4	
HER2 positivo	77.1	67.0-84.5	
Edad: > 50 años	95.2	93.2-96.6	< .0001
= 50 años	85.0	80.3-88.7	
Menopausia :Postmenopausicas	94.2	92.1-95.7	< .0001
Premenopausicas	85.8	80.6-89.7	
Grade tumoral: 1/2	93.8	91.1-95.6	< .0001
3	85.4	79.8-89.6	

Rakkhit R et al. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2008; San Antonio, Abstract 701

Cuadro 9

El estudio 006 muestra claramente la diferencia de sobrevida libre de recaída y también el 5% de incremento a la posibilidad de curación.

El Cuadro 8 muestra la revisión de las series publicadas de tumores de menos de 1 cm y el valor que puede tener el HER2. Aparece la serie de Finlandia, que comentamos recién, donde se ve que la sobrevida libre de metástasis es de 10 años. La diferencia es muy impresionante. La serie de British Columbia presentó una diferencia muy pequeña. Hay una serie coreana.

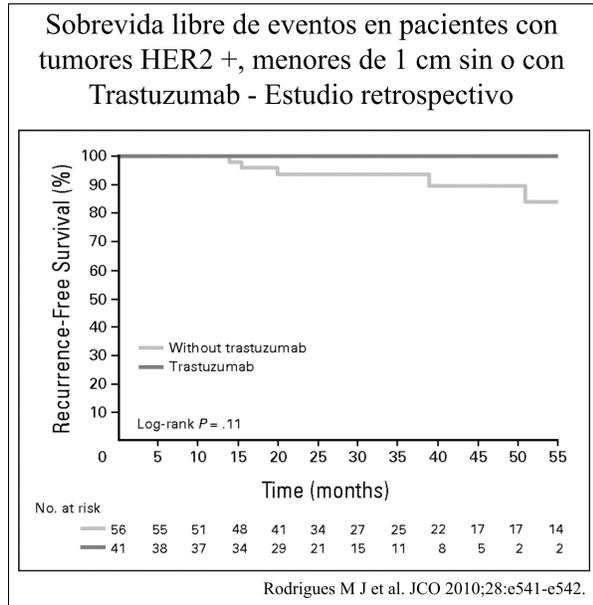
La serie del Anderson, es la misma que se presentó en San Antonio, pero ésta es sin tratamiento adyuvante; son casi 1.000 pacientes. Es la que más diferencia tiene. Estas pacientes no recibieron tratamiento adyuvante; separaron aquellas que no recibieron nada (ni tamoxifeno, ni quimioterapia). La diferencia que hay es enorme.

La serie de Milán es la más grande de todas. El 50% de los tumores hormono-dependientes recibieron algún tipo de hormonoterapia y el

22% de los hormono-independientes recibieron algún tipo de quimioterapia. La diferencia es menor pero existe también.

La serie más reciente es la de la Mayo Clinic, donde muestra también una diferencia significativa en todos los casos. Pero todos están con un muy buen pronóstico, en general.

En el Cuadro 9 se observa la serie del Anderson en la primera presentación en San Antonio. La diferencia entre HER2 positivo y negativo, y triple negativo HER2. Remarqué esto porque es interesante considerar que hay otros factores de pronóstico, que se pueden tener en cuenta cuando se va a plantear si vale la pena hacer un tratamiento hormonal, así como el grado histológico, la edad de la paciente, el estado menopáusico, o el estado hormonal. Todos éstos tienen análisis multivariable, valor pronóstico independiente. No es lo mismo una mujer con esta situación de 35 o 40 años que una de 65 o 75 años. Ese es un hecho ya pronóstico, más allá de que una tiene por beneficiarse muchos

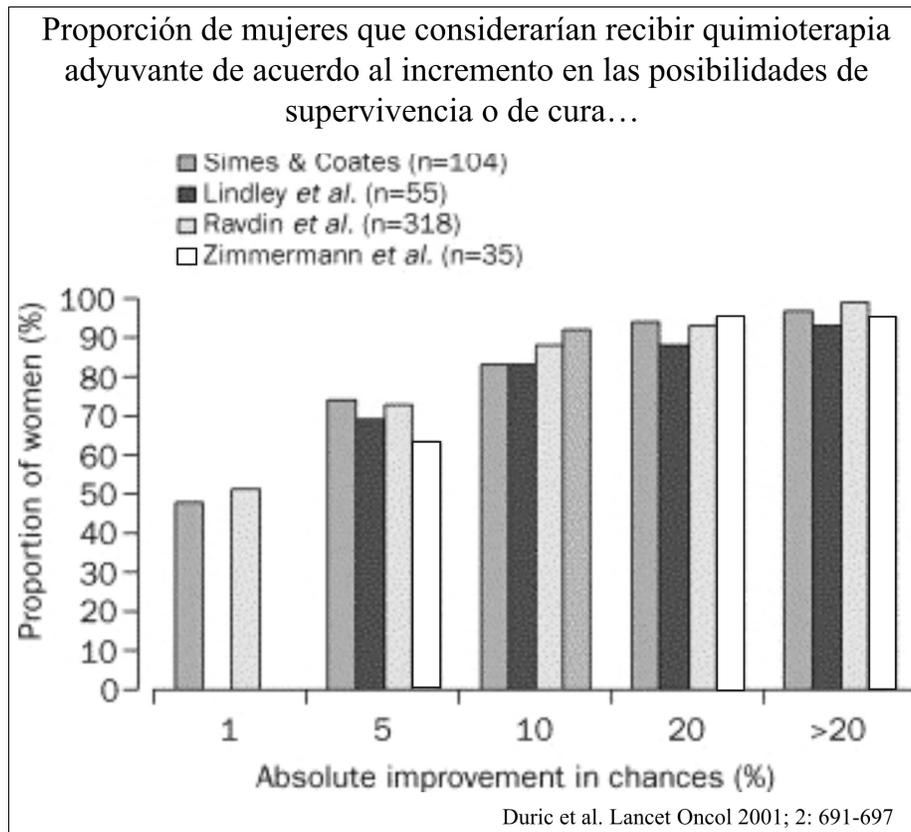


Cuadro 10

más años, aunque sea de poco porcentaje, y otra que tiene muchos menos años; y que una va a tener mucho más riesgo de hacer un tratamiento desde el punto de vista de la toxicidad que la otra.

En la serie de Milán se puede apreciar que en los tumores HER2 positivos, tengan o no receptores hormonales, les va casi igual. Ésa es la realidad, algunas series sugieren que les puede ir un poquito mejor.

El Cuadro 10 muestra el único dato que hay, retrospectivo, más allá del que presentó Stuart de ASCO pero que eran T1, no de menos de 1 cm. Los únicos datos que hay de tumores menores de 1 cm publicados, retrospectivo. Hay que tener en cuenta que en general le hicieron trastuzumab para las que tenían factores un poco más negativos. Estas curvas con un segui-



Cuadro 11

Actualización de la cardiotoxicidad con Trastuzumab adyuvante						
Estudio	Tratamiento	Nº de pts	Evento Cardíaco (%)	Evento Cardíaco Indep (%)	Recuperación Indep (%)	Muerte Cardíaca Indep (%)
NSABP B-31 + NCCTG N9831	AC ? Pac	1,775	0.3-0.9	0.5	43	0.11
	AC ? Pac + Trast.	1,799	3.3-3.8	2.0	86	0.17
HERA	Quimioterapia con antraciclinas	1,698	0.6	0.7		0.1
	Quimioterapia con antraciclinas + Trast.	1,703	3.6	4.3	81	0
BCIRG 006	AC ? Doc.	1,073	0.7			0
	AC ? Doc. + Tras	1,074	2.0			0
	TCH (Doc., Carb., Trast.)	1,075	0.4			0
FinHer	QMT con antraciclinas.	116	1.7			0
	QMT antraciclinas+Trast.	116	0.9			0
PACS 04	FEC o ET	268	2.6			
	FEC o ET ? Trast.	260	11			

P. Moris y C. Hudis. JCO 2010; 28: 21 3407-3410

Cuadro 12

miento de varios meses, sin recaída es para verlas y no para sacar más conclusiones.

Como lo mostró el Dr. Núñez De Pierro en el último congreso oncológico internacional (obviamente, vino el Dr. Vicente Valero del Anderson) estaba la Dra. González-Angulo del Anderson. Cada vez que uno le preguntaba: ¿ustedes qué le hacen a una paciente con un tumor de 0,8 mm, ganglios negativos, HER2 positivo? Dice, hacen paclitaxel semanal, trastuzumab, radioterapia, hormonoterapia, si hace falta. Entonces Valero pregunta: ¿que le hacen ustedes a una paciente con un tumor de 0,4 mm? Ante una situación determinada hicieron todo lo mismo, FAC durante años a todos y después tienen la base de datos más grande.

Ahora, si yo en mi base de datos tengo que esas pacientes tienen más de un 20% de riesgo de recaer, que significa muerte, porque la mayoría recaen a distancia; no sé si le haría AC, pero le voy a hacer quimioterapia y le voy a dar trastuzumab, seguramente. Ésta es la visión que tie-

ne cada uno.

El Cuadro 11 muestra cuatro trabajos, hechos hace muchos años (10 años), donde se les preguntaba a pacientes, si estaban dispuestas a hacer quimioterapia por qué beneficios. Se puede observar que si la quimioterapia tiene un incremento del 1% en su posibilidad absoluta de curación, el 40% o 50% dicen sí, yo lo haría. Si el incremento es un 5% de curación, el 70% lo haría. Obviamente, si es más alta, sería también diferente. Si se hace la misma encuesta entre mastólogos o los que hacen patología mamaria, habría otro resultado; y si lo hacemos entre los oncólogos habría otros resultados. Creo que lo que es importante es no tomar posiciones absolutas. Todo vale como opinión, pero es importante discutir con la paciente. Hay gente que es capaz de hacer esto.

El costo posible es la cardiotoxicidad. En el Cuadro 12 se ve la incidencia de cardiotoxicidad revisada por un comité independiente, publicada recientemente en el JCO. Un 2% del estudio

combinado americano; 4,3% el HERA; 86% reversible. Ésta es la mortalidad por cardiotoxicidad del trastuzumab en todos los estudios. Obviamente, tenemos que tratar a estas pacientes, controlándolas, conociendo la función cardíaca antes, monitoreándolas durante el seguimiento; pero no decir, no lo voy a hacer porque la voy a matar del corazón. El riesgo de que se muera por un antecedente cardíaco es mayor que el beneficio de ese porcentaje pequeño.

Otra cosa que es importante dentro del tratamiento adyuvante es la hormonoterapia, que juega un rol en esto. La revisión del BIG 1-98 muestra el beneficio del tamoxifeno *versus* el anastrozol en la población HER2 negativo y el beneficio del anastrozol *versus* el tamoxifeno en la población HER2 positiva. Siempre se discute, que el beneficio es pequeño. Las poblaciones de más riesgo, más ganglios, menos hormono-dependencia, más alto el Ki67, esa población es de esos grupos de mayor riesgo y es mejor darle inhibidores de aromatasa.

Lo interesante desde el punto de vista oncológico, es que en el 2005 se presentó en ASCO el trastuzumab como tratamiento preventivo, que presentaron combinado el estudio norteamericano y el HERA. En 1981 alguien clonó el gen del neuroblastoma de la rata, alguien lo asoció al cáncer de mama y de ahí en más se buscó un blanco específico que mostró que uno au-

mentaba la chance de curación de esta población. Ahora, tan sólo 4 años después, sabemos que hay distintos tipos de cáncer HER2 positivo; que hay HER2 positivo que tienen p95, que hay HER2 positivo que tienen la parte de mutación hacia abajo. Tenemos una cantidad de drogas, algunas aprobadas como lapatinib y otras que tienen un mecanismo de acción sobre otro sitio o actúan como inhibidor de la tirosina quinasa, que están cambiando nuestra forma de ver el HER2.

Como conclusiones, en tumores de menos de 1 cm con ganglios negativos no hay una recomendación estándar. Esquemas de quimioterapia menos tóxicos como TCH, DCH; PH solo o VH, están siendo considerados por muchos, en tumores de este tipo. No hay datos con trastuzumab solo o con inhibidores de aromatasa con trastuzumab.

Los tumores de menos de 0,5 cm o microinvasores, no se consideran.

Entonces la conclusión que uno debería sacar es que no hay un estándar, aunque haya un estándar. Si la evidencia científica que dice que esto aumenta un 3% la sobrevida, para uno puede ser que no sea suficiente. Una paciente puede considerar que por eso, no se va a pasar 1 año recibiendo trastuzumab, por más que nos parezca que sí.

Muchas gracias.