

carcinoma de mama metastasico con sobreexpresion de HER2,  
previamente tratado con Trastuzumab

Trabajo de investigación- Suficiencia investigadora

# EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE VINOURELBINE-TRASTUZUMAB EN CARCINOMA DE MAMA METASTÁSICO CON SOBREEXPRESIÓN DE HER2, PREVIAMENTE TRATADO CON TRASTUZUMAB

**AUTOR:** VÍCTOR RODRÍGUEZ FREIXINÓS

**DIRECTOR:** Javier Cortés Castán

Departamento de Oncología Médica Hospital Vall d'Hebrón.

**CO-DIRECTOR:** Josep M<sup>a</sup> Suriñach Caralt

Departamento de Medicina Interna Hospital Vall d'Hebron, Universidad  
Autónoma de Barcelona.

**Curso 2011-2012, Convocatoria de Septiembre**

## **ÍNDICE:**

|                    |    |
|--------------------|----|
| Resumen            | 2  |
| Introducción       | 3  |
| Material y métodos | 11 |
| Resultados         | 13 |
| Discusión          | 16 |
| Conclusiones       | 20 |
| Bibliografía       | 21 |

## **RESUMEN**

El cáncer de mama es la causa más frecuente de cáncer en las mujeres. Aproximadamente el 15% de los tumores sobreexpresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, relacionado con proliferación y supervivencia tumoral, implicando peor pronóstico. La adición de Trastuzumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor HER2, a la quimioterapia, principalmente Taxanos, se considera el estándar en estadios avanzados de cáncer de mama, mejorando significativamente la supervivencia. Otras combinaciones de quimioterapia y Trastuzumab, como Vinorelbine-Trastuzumab, presentan una eficacia similar en 1ª línea, con tasa de respuestas de 51%–86%, supervivencia libre de progresión de 9.9 meses y supervivencia global de 23.7 meses. En pacientes en progresión a Trastuzumab, están aprobados Capecitabina-Lapatinib y Capecitabina-Trastuzumab. En dicho contexto no se ha analizado la eficacia de Vinorelbine-Trastuzumab, siendo el objetivo de nuestro trabajo. De las 46 pacientes afectas de carcinoma de mama metastático con sobreexpresión de HER2 que realizaron tratamiento con Vinorelbine-Trastuzumab en nuestro centro, 26 habían realizado Trastuzumab previamente. En estas pacientes, el tratamiento obtuvo un tiempo libre de progresión de 6.5 meses, un beneficio clínico del 48% y respuestas del 27%, similar a lo descrito por los tratamientos aprobados en ese contexto, e inferior a la eficacia de Vinorelbine-Trastuzumab en las 20 pacientes Trastuzumab naïve, tiempo libre de progresión de 16.8 meses, beneficio clínico del 74% y respuestas del 42%. CONCLUSIÓN: Vinorelbine-Trastuzumab en pacientes previamente tratadas con Trastuzumab mantiene una significativa actividad en cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 en progresión a Trastuzumab.

# INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la causa más frecuente de cáncer en las mujeres y la causa más frecuente de muerte por cáncer entre las mujeres [1]. El tumor de mama metastásico es una enfermedad prácticamente incurable en la que la supervivencia global a los 5 años continúa siendo inferior al 25% a pesar de los avances terapéuticos de las dos últimas décadas [2]. Gracias al mejor conocimiento de las características biológicas del tumor de mama, actualmente sabemos que el cáncer de mama se trata de una enfermedad heterogénea en la que el conocimiento de dichas características biológicas es y será el motor que guiará el tratamiento individualizado de las pacientes.

Dentro de este tratamiento individualizado, la mayor evidencia científica es la que hace referencia a los tratamientos dirigidos contra los 4 receptores de la familia del factor de crecimiento epidérmico. En concreto, en cáncer de mama, sabemos que aproximadamente entre el 15%–20% de los tumores sobreexpresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) debido a la amplificación del oncogen *erb-B2*. Al tratarse de un receptor con función tirosinquinasa, la sobreexpresión de HER2, activaría señales intracelulares que estimularan a su vez la proliferación y supervivencia de las células tumorales. Dicha sobreexpresión de HER2 está establecido como factor pronóstico negativo para el cáncer de mama, en el que las pacientes con dicha sobreexpresión presentan una peor supervivencia global y también como factor predictivo de respuesta al tratamiento con terapias antiHER2 [3-7].

El desarrollo de terapias dirigidas contra HER2 ha revolucionado el tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 en los últimos años consiguiendo cambiar la historia natural del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2. Así, en la actualidad se considera como tratamiento estándar de las pacientes con sobreexpresión de HER2 el uso de quimioterapia y terapias dirigidas contra dicho

receptor tanto en el contexto adyuvante como metastásico, siendo Trastuzumab, el fármaco mas ampliamente desarrollado.

Trastuzumab (Herceptin, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor HER2, que se desarrolló en los años 1990s, siendo el primer tratamiento dirigido contra HER2. Trastuzumab mejora el pronóstico de las pacientes con carcinoma de mama metastásico, siendo la única terapia antiHER2 aprobada en primera línea de tratamiento. La adición de Trastuzumab a la quimioterapia estándar en primera línea de tratamiento, Taxanos, según los estudios pivotaes H0648g y M77001, con Paclitaxel semanal y Docetaxel trisemanal respectivamente mejoraba el tiempo a la progresión en un 42%, pasando de 3.9 meses a 9.4 meses, y la supervivencia global en un 20%, sin un aumento en toxicidad relevante [8,9].

Este beneficio clínico de la adición de Trastuzumab a quimioterapia ha repercutido en el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama metastásico y sobreexpresión de HER2. Así, diferentes estudios retrospectivos, como el presentado por Dawood et al, concluyen que el pronóstico de las pacientes con carcinoma de mama metastásico sin sobreexpresión de HER2 que realizan tratamiento de quimioterapia estándar comparado con aquellas pacientes con sobreexpresión de HER2 que realizan tratamiento con quimioterapia y Trastuzumab sería similar, revertiendo así, la adición de Trastuzumab el mal pronóstico inicial de las pacientes con sobreexpresión de HER2 [10].

Durante los últimos años la evidencia científica ha sugerido una eficacia similar utilizando en primera línea de tratamiento Trastuzumab con otras quimioterapias (no Taxanos), como son : Vinorelbine, Capecitabine, Gemcitabine, Doxorubicina Liposomal y Platinos, aunque prácticamente no se han realizado estudios en los que se comparan frente a frente diferentes regímenes de tratamiento, y por tanto el

tratamiento en primera línea enfermedad metastásica con sobreexpresión HER2 aún esta por clarificar. Por otro lado, un aspecto a valorar a la hora de decidir el tratamiento ideal de nuestros pacientes sería la toxicidad secundaria del tratamiento. En el contexto metastásico, donde la intención no es curativa, la combinación de tratamiento de Taxanos y Trastuzumab tiene una importante toxicidad secundaria, principalmente hematológica, pero también, fiebre neutropénica, neuropatía sensorial, mialgias y retención de líquidos, por lo que el disponer de otras opciones terapéuticas que se puedan ajustar al máximo a cada paciente cobra una gran importancia.

En concreto en este trabajo revisaremos la evidencia científica de la combinación de Vinorelbine-Trastuzumab centrándonos en la eficacia del tratamiento en pacientes que previamente ya han realizado tratamiento con Trastuzumab en cualquier línea de tratamiento para enfermedad metastásica.

En la actualidad, a pesar de los esfuerzos y los progresos conseguidos en el tratamiento del carcinoma de mama con sobreexpresión de HER2, la mayoría de los tumores que responden inicialmente al tratamiento con Trastuzumab, durante la evolución de la enfermedad, se harán resistentes a este tratamiento lo que conlleva la progresión tumoral. Se han propuesto diferentes mecanismos moleculares causantes de dicha resistencia a Trastuzumab como son, la pérdida de unión del anticuerpo a su receptor, la activación de señales celulares intracelulares que promueven la proliferación celular (pérdida de función de PTEN y/o mutaciones de PI3k/AKT) y la activación de factores de crecimiento alternativos, como puede ser la señalización vía HER1, HER3, IGF-1R y MET [11]. Una vez se ha producido la resistencia a Trastuzumab y la progresión tumoral, la conducta terapéutica a seguir no está establecida.

Una de las estrategias terapéuticas mas utilizada durante décadas en el contexto de progresión a tratamiento combinado de Quimioterapia y Trastuzumab, es

continuar tratamiento con Trastuzumab asociado a otro fármaco citostático. Esta estrategia a pesar de tener un racional lógico basado en la falta de tratamientos eficaces antiHER2 y la buena tolerancia a Trastuzumab, no se había constatado como eficaz basada en estudios clínicos prospectivos, sino en series retrospectivas, lo cual no permitía tener unos resultados definitivos de eficacia. Posteriormente, en este mismo contexto de progresión a primera línea de tratamiento de quimioterapia y Trastuzumab surgió la aprobación del tratamiento combinado de Capecitabina-Lapatinib (Tykerb, GlaxoSmithKline, Brentford), pequeña molécula inhibitoria del dominio tirosinquinasa de HER1 y HER2 de forma selectiva y reversible. Esta combinación obtiene una mayor tasa de respuestas que el tratamiento con Capecitabina en monoterapia (22% vs 14%,  $p=0.09$ ) y un mayor tiempo libre de enfermedad (8.4 meses vs 4.4 meses,  $p<0.01$ ) [12]. Con estos datos, existe la duda en la comunidad científica de si se debe continuar con Trastuzumab a la progresión al mismo, basándose en datos retrospectivos o cambiar la estrategia terapéutica a realizar tratamiento con Lapatinib.

Finalmente, von Minckwitz et al reportaron en 2009 el primer estudio clínico randomizado en el que pacientes con progresión a un régimen de quimioterapia combinado con Trastuzumab se aleatorizaban a recibir tratamiento con Capecitabina o Capecitabina-Trastuzumab. En este estudio de 150 pacientes, la adición de Trastuzumab a Capecitabina mejoraba la tasa de respuestas (48 % vs 27%;  $p=0.0115$ ) y el tiempo a la progresión de la enfermedad (8.2 meses vs 5.6 meses,  $p=0.0338$ ), sin beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global, ni aumento significativo de la toxicidad [13].

Con los resultados de estos estudios, aunque difícilmente comparables entre ellos, surge la hipótesis de la importancia de mantener el bloqueo sobre el receptor HER2 en las pacientes con sobreexpresión de dicho receptor durante toda la evolución de su enfermedad tumoral, siendo los propios especialistas los que decidirían la mejor

opción en función de la evidencia científica, efectos secundarios y propia experiencia del investigador.

Como hemos comentado con anterioridad, Trastuzumab ha demostrado eficacia en combinación con diferentes citostáticos, entre los que se encuentra Vinorelbine, que será el centro de nuestra revisión.

Vinorelbine (Navelbine), citostático antineoplásico de la familia de los alcaloides de la Vinca, ha demostrado actividad como agente único en cáncer de mama metastásico con una tasa de respuestas alrededor del 40%–60% en primera línea de tratamiento, consiguiendo estos resultados con un correcto perfil de toxicidad, siendo la principal toxicidad limitante de dosis la hematológica (neutropenia), y como efectos secundarios no hematológicos la neuropatía, estreñimiento y flebitis [14]. Tras estos resultados de actividad en monoterapia se desarrolló su uso combinado con otros fármacos antitumorales. En este contexto, se ha demostrado actividad sinérgica a nivel preclínico de la combinación de Trastuzumab y Vinorelbine siendo este hecho la punta de lanza para el desarrollo clínico de la combinación. Así, en el estudio clínico fase I se comprobó como la máxima dosis tolerada de Vinorelbine fue 30 mg/m<sup>2</sup> endovenoso de forma semanal [15]. Posteriormente se han llevado a cabo al menos 12 ensayos clínicos fase II y 2 fase III de combinación de Vinorelbine-Trastuzumab. En estos estudios, se han testado diferentes esquemas de dosis de Vinorelbine (25 o 30 mg/m<sup>2</sup> endovenoso semanalmente) y Trastuzumab 4 mg/m<sup>2</sup> dosis de carga y posteriormente 2 mg/m<sup>2</sup> semanalmente. En el global de estos estudios fase II, se ha demostrado una tasa objetiva de respuestas entre el 44%–86%, con una tasa de respuestas completas del 3% al 15%, y respuestas parciales entre el 39%–75%. Analizando estos datos con más detalle, observamos como la tasa de respuestas en los pacientes que realizaban el tratamiento como primera línea de tratamiento era mayor (51%–86%) comparado con aquellos que lo realizaban tras otros tratamientos, antraciclinas (50%) o antraciclinas y taxanos (48%), pero los datos son limitados. Respecto a la eficacia en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, dentro de los datos



reportados por algunos de los estudios mas relevantes, tendríamos los datos publicados por Chang et al. Este estudio fase II mostró como la combinación de Vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> endovenoso semanal y Trastuzumab 4 mg/m<sup>2</sup> dosis de carga y posteriormente 2 mg/m<sup>2</sup> semanal endovenoso, obtenía una supervivencia libre de progresión de 9.9 meses y una supervivencia global de 23.7 meses [16-25].

Datos más clarificadores de la eficacia de Vinorelbine-Trastuzumab en primera línea de tratamiento metastásico se pueden concluir de los dos estudios prospectivos fase III realizados. Los objetivos de estos estudios eran demostrar la eficacia de dicha combinación comparándola con el tratamiento estándar hasta el momento, la combinación de Taxanos (Paclitaxel o Docetaxel) y Trastuzumab. El primero de los estudios, el estudio Trivota, se inició en 2001 pero cerró el reclutamiento precozmente por bajo reclutamiento en 2003. De los datos obtenidos de las 81 pacientes randomizadas, se puede sugerir una eficacia al menos similar del régimen Vinorelbine-Trastuzumab comparado con el régimen Taxanos-Trastuzumab, en cuanto a tasa de respuestas 51% vs 40%, y tiempo libre de progresión 8.5 vs 6 meses respectivamente, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas [26]. El segundo de los estudios, y el más importante, es el estudio HERNATA, publicado en el año 2011, en el que se comparaba la eficacia de Trastuzumab y Vinorelbine o Docetaxel en primera línea de tratamiento de enfermedad metastásica. En este estudio, la tasa de respuestas fue del 59% para ambos brazos de tratamiento, sin encontrarse diferencias significativas en cuanto al tiempo libre de progresión (15,3 meses vs 12,4 meses, HR 0,94; 95% IC 0,71-1,25; p=0,67), ni tampoco diferencias significativas en supervivencia global que resultó de 38.8 meses vs 35,7 meses (HR 1,01; 95% IC 0.71 to 1.42; P = .98). Con estos datos, los autores concluyeron que ambos regímenes de tratamiento son similares en cuanto a eficacia junto a un mejor perfil de tolerancia de Vinorelbine-Trastuzumab respecto al tratamiento con Docetaxel-Trastuzumab, en el que la discontinuación al tratamiento era superior, con más riesgo de presentar eventos grados 3-4, como fiebre neutropénica (36% vs 10%), neuropatía (30% vs 3%), toxicidad cutánea (8% vs 1%), y retención de líquidos (6,5% vs 0%). Con todo ello, para los

autores, Vinorelbine-Trastuzumab sería una estrategia terapéutica óptima en primera línea de tratamiento de enfermedad metastásica con sobreexpresión de HER2 [27].

Paralelamente, en estudios realizados en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratado con quimioterapia, como el estudio fase II publicado por Papaldo et al se reportó para la combinación de Vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> endovenoso semanal y Trastuzumab 4 mg/m<sup>2</sup> dosis de carga y posteriormente 2 mg/m<sup>2</sup> endovenoso semanal, una supervivencia libre de progresión de 9 meses y supervivencia global de 27 meses [19]. Otro estudio que aporta información de la eficacia de Vinorelbine-Trastuzumab en paciente que ya han realizado tratamiento de quimioterapia para enfermedad metastásica es el reportado por Burstein et al, en el que de las 42 pacientes incluidas el 82% de las mismas había realizado quimioterapia previa tanto en contexto adyuvante (30%), metastásico (25%), o ambos (28%), consistiendo el tratamiento en antraciclinas (20%), taxanos (15%), o ambos (38%), sin que ninguna paciente hubiera recibido tratamiento con Trastuzumab previo. En este estudio la combinación de Vinorelbine-Trastuzumab presentó una tasa de respuestas del 84% en primera línea de tratamiento y del 60% para los pacientes en 2º o 3º línea de tratamiento. Asimismo, la combinación de tratamiento mostró un mayor tiempo de libre progresión y mayor supervivencia global para los pacientes que lo completaban en primera línea respecto aquellos que lo completaban en 2º o 3º línea (34 semanas vs 16 semanas respectivamente, log-rank  $P = .06$ ; supervivencia global no alcanzada vs 77.5 semanas respectivamente, log-rank  $P = .005$ ) [17].

Con el racional descrito y tras revisión de la literatura, no encontramos datos de la eficacia clínica del tratamiento con Vinorelbine-Trastuzumab en 1º, 2º o >3º línea de tratamiento de pacientes afectas de carcinoma de mama metastático con sobreexpresión de HER2 que hubieran realizado tratamiento previo con Trastuzumab. Es de esta apreciación que surge la hipótesis de nuestro estudio, el cual tiene el objetivo de evaluar dicha eficacia en términos de tasas de respuestas y tiempo libre de progresión tumoral, y compararla entre el grupo de pacientes que ha realizado

tratamiento con Trastuzumab previamente para enfermedad metastásica con el grupo de pacientes que no lo han realizado con anterioridad. Asimismo, en nuestro estudio también evaluamos posibles factores predictivos de un mejor tiempo libre de progresión en ambos grupos de tratamiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para llevar a cabo nuestro estudio en primer lugar identificamos de manera retrospectiva al total de pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama metastásico y sobreexpresión de HER2 que habían realizado el tratamiento combinado de Vinorelbine-Trastuzumab en nuestro centro entre los años 2001 y 2009, independientemente de la línea terapéutica en la que completara el tratamiento. Una vez identificada la muestra del estudio, seleccionamos dos grupos de pacientes:

- Pacientes que previamente al inicio del tratamiento con Vinorelbine-Trastuzumab habían completado tratamiento con Trastuzumab para el carcinoma de mama en fase metastásica y/o aquellas pacientes que hubieran recidivado en el periodo de 6 meses tras el fin del tratamiento con Trastuzumab adyuvante para el carcinoma de mama inicial.
- Pacientes que nunca habían realizado tratamiento con Trastuzumab ni en contexto inicial ni metastásico, se reconocerán como pacientes “Trastuzumab naïve”.

Una vez identificados los pacientes, se realizó un análisis exploratorio con el objetivo de analizar la tasa de respuestas globales en ambos grupos de pacientes, valorando como opciones pacientes que han obtenido como mejor respuesta al tratamiento la respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión tumoral; también se analizó la tasa de beneficio clínico de las pacientes, analizado este último como tasa de pacientes que han obtenido respuesta completa y/o respuesta parcial y/o enfermedad estable durante mas de 6 semanas. Paralelamente, se llevo a cabo un análisis del tiempo libre de progresión tumoral en ambos grupos de tratamiento (fecha inicio del tratamiento hasta progresión tumoral y/o muerte por cualquier causa) y de supervivencia global de las pacientes, también en ambos grupos de tratamiento.

Dentro de los posibles factores o variables predictivos que pudieran influir en el análisis del tiempo libre de progresión tumoral, se seleccionaron tanto las características basales de los pacientes, que se pueden observar en la Tabla nº 1, como el tiempo desde la finalización del tratamiento con Trastuzumab hasta el inicio del tratamiento combinado de Vinorelbine-Trastuzumab en el subgrupo de pacientes pretratadas con Trastuzumab.

**Tabla nº1:** Características basales de las pacientes

| Variables  | Pacientes pretratadas con Trastuzumab (26) | Pacientes Trastuzumab Naive (20) | Valor p          |
|--|--|----------------------------------|------------------|
| Edad media   | 59 (29-72)                                 | 61 (33-71)                       | No significativo |
| Tasa de pacientes con intervalo libre de primera recidiva $\geq 2$ años                            | 59%  | 63%                              | No significativo |
| Quimioterapia s previas  |  |                                  | No significativo |
| - Antraciclinas  | 77%  | 80%                              |                  |
| - Taxanos  | 81%  | 55%                              |                  |
| - Capecitabina   | 35%  | 10%                              |                  |
| Afectación visceral  | 67%  | 75%                              | No significativo |
| Enfermedad medible   | 85%  | 60%                              | No significativo |
| Afectación Sistema Nervioso Central  | 31%  | 10%                              | No significativo |
| Número localizaciones enfermedad metastásica $\leq 2$  | 73%  | 75%                              | No significativo |
| Status Receptores Hormonales:  |  |                                  |                  |
| - Receptores positivos   | 75%  | 44%                              |                  |
| - Receptores negativos   | 25%  | 56%                              | <b>&lt;0.05</b>  |
| Media de tratamientos quimioterapicos previos al inicio de Vinorelbine-Trastuzumab                 | 2 (0-6)                                    | 0 (0-6)                          | <b>&lt;0.05</b>  |
| Número medio de semanas de tratamiento con trastuzumab previo al inicio de Vinorelbine-Trastuzumab | 56 (6-225)                                 | No aplica                        | No aplica        |

## **RESULTADOS**

Se seleccionaron un total de 46 pacientes con Carcinoma de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 que completaron tratamiento con Quimioterapia basada en Vinorelbine-Trastuzumab, de las cuales 26 se trataba de pacientes previamente tratadas con Trastuzumab y 20 pacientes no habían realizado previamente tratamiento con Trastuzumab (Trastuzumab naïvë).

Tras el análisis de los resultados, se obtuvieron los siguientes resultados tal como se mostraba en la Tabla nº1:

- La mediana de edad fue de 59 años (rango 29-72) en los 26 pacientes pretratados con Trastuzumab y de 61 años (rango 33-71) en el grupo de pacientes Trastuzumab naïvë.
- Se objetivaron diferencias significativas en la proporción de pacientes con sobreexpresión de receptores hormonales entre los dos grupos de pacientes. Así, en el grupo de pacientes pretratadas con Trastuzumab el 75% de los pacientes presentaban sobreexpresión de dichos receptores, a diferencia del 44% de los pacientes Trastuzumab naïvë.
- El 67% de las pacientes previamente tratadas con Trastuzumab y el 75% de las pacientes Trastuzumab naïvë presentaban afectación visceral.
- El número de tratamientos quimioterapicos previos al inicio del esquema Vinorelbine-Trastuzumab fue de 2 (rango 0-6) para el subgrupo de pacientes pretratadas con Trastuzumab y de 0 (rango 0-6) para el subgrupo Trastuzumab naïvë. Paralelamente, Vinorelbine-Trastuzumab representó la 1<sup>º</sup>, 2<sup>º</sup> y  $\geq 3^{\text{rd}}$  línea de tratamiento metastásico en 3, 7 y 16 pacientes en el grupo de pacientes pretratadas con Trastuzumab y 12, 3 y 5 pacientes en el grupo de Trastuzumab naïvë respectivamente.

En cuanto al análisis de eficacia de la combinación de tratamiento Vinorelbine-Trastuzumab se obtuvieron los siguientes resultados como muestra la Tabla nº2.

- En el grupo de las 26 pacientes pretratadas con Trastuzumab la tasa de respuestas obtenida fue del 27%, con una tasa de beneficio clínico del 48% .
- En cuanto a los resultados de las pacientes Trastuzumab naïve, la tasa de respuestas fue del 42% y un beneficio clínico del 74%, siendo estos resultados no significativos estadísticamente.

**Tabla nº2:** Eficacia Vinorelbine-Trastuzumab:

| Datos eficacia                    | Tamaño Muestral | Tasa de Respuestas (%) | Tasa de Beneficio Clínico (%) | Tiempo Libre de Progresión(meses) |
|-----------------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Pacientes Trastuzumab pretratadas | 26              | 27%                    | 48%                           | 6.5 meses                         |
| Pacientes Trastuzumab naïve       | 20              | 42%                    | 74%                           | 16.8 meses                        |
| Valor p                           | -               | No significativo       | No significativo              | 0.02                              |

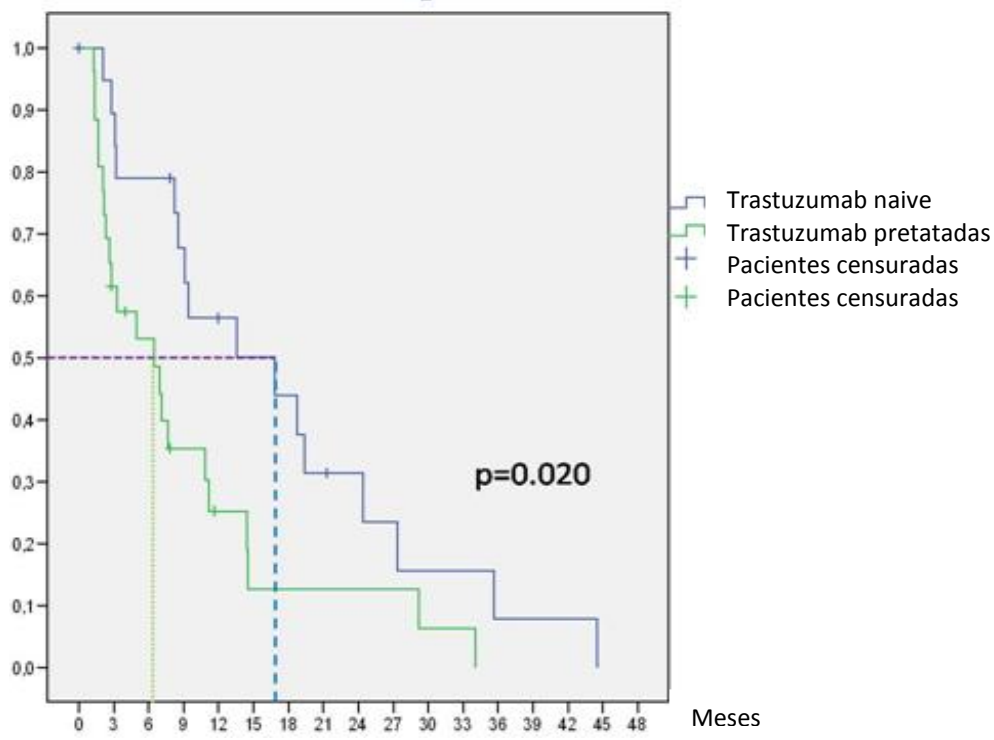
Respecto al análisis del tiempo libre de progresión tumoral resultó de 6.5 meses para las pacientes pretratadas con Trastuzumab a diferencia de 16.8 meses en las pacientes Trastuzumab naïve, siendo estos resultados estadísticamente significativos (p 0.02).

Al analizar posibles factores predictivos que pudieran influir en el tiempo a la progresión de las pacientes, no se objetivó ninguna variable, excepto la exposición previa a Trastuzumab, que se asociara con el tiempo a la progresión. Asimismo, la afectación del sistema nervioso central mostró una tendencia a un peor tiempo libre

de progresión, sin alcanzar la significancia estadística ( $p=0.09$ ). Datos mostrados en la Grafica nº1.

En el análisis multivariado la exposición previa a Trastuzumab fue el único factor predictivo independiente asociado con un peor tiempo libre de progresión ( $p = 0.029$ ).

**Gráfica nº1:** Eficacia en tiempo de progresión tumoral





## **DISCUSIÓN**

A pesar de que la combinación de quimioterapia y Trastuzumab es el tratamiento estándar en primera línea de las pacientes afectas de carcinoma de mama metastásico con sobreexpresión de HER2, el esquema de quimioterapia óptimo aún continúa por clarificar, ya que a pesar de que el tratamiento con Taxanos ha sido el más utilizado, la evidencia científica muestra como la combinación de otros esquemas de quimioterapia también muestra una eficacia similar. En concreto, la combinación de Vinorelbine-Trastuzumab con un rango de respuestas del 51%–86%, una supervivencia libre de progresión de 9.9 meses y supervivencia global de 23.7 meses es una combinación activa para pacientes en primera línea de tratamiento. Además, de los datos obtenidos de los estudios fase III Trivota y HERNATA en los que se comparaban la combinación de Vinorelbine-Trastuzumab con el tratamiento estándar hasta el momento, la combinación de Taxanos (Paclitaxel o Docetaxel) y Trastuzumab, y que mostraban una eficacia similar tanto en tasa de respuesta, tiempo libre de progresión y supervivencia global, podríamos concluir que ambos regímenes de tratamiento son similares.

Otro aspecto importante que aportan ambos estudios es que Vinorelbine-Trastuzumab presenta un mejor perfil de tolerancia que el tratamiento con Docetaxel-Trastuzumab, en el que la discontinuación al tratamiento era superior, con más riesgo de presentar eventos grados 3-4, como fiebre neutropénica (36% vs 10%), neuropatía (30% vs 3%), toxicidad cutánea (8% vs 1%), y retención de líquidos (6,5% vs 0%). Estos datos, hacen que el tratamiento con Vinorelbine-Trastuzumab pueda tener un papel relevante en un subgrupo amplio de pacientes en primera línea de tratamiento, principalmente en aquellos que hayan realizado previamente tratamiento con Taxanos y/o Antraciclinas en el contexto adyuvante y que puedan presentar toxicidad residual.

Como hemos comentado en la introducción, la secuencia óptima terapéutica tras la progresión tumoral a la primera línea basada en Trastuzumab es cuestión de amplio debate en la comunidad científica. Actualmente, está establecido el tratamiento combinado de Capecitabina-Lapatinib, con una mayor tasa de respuestas que el tratamiento con Capecitabina en monoterapia (22% vs 14%,  $p=0.09$ ) y un mayor tiempo libre de enfermedad (8.4 meses vs 4.4 meses,  $p<0.01$ ). Otra opción terapéutica contrastada basándonos en los datos de von Minckwitz et al, es la de continuar Trastuzumab a la progresión a una primera combinación de quimioterapia y Trastuzumab. Así en este contexto, la combinación de Capecitabina-Trastuzumab mejoraba la tasa de respuestas (48 % vs 27%;  $p=0.0115$ ) y el tiempo a la progresión de la enfermedad (8.2 meses vs 5.6 meses,  $p=0.0338$ ), que los resultados obtenidos con Capecitabina en monoterapia, y todo ello sin aumento significativo de la toxicidad.

La eficacia de la combinación de Vinorelbine-Trastuzumab en 2º o 3º línea de tratamiento en cuanto a la tasa de respuestas es inferior a los datos obtenidos en primera línea, siendo de aproximadamente del 60%, además de obtener un menor tiempo a la progresión, aproximadamente 4 meses. Estos datos de eficacia no son concluyentes dada la escasez de estudios realizados en este contexto, y al hecho de que en ninguno de estos estudios de 2º o 3º línea se incluyeron pacientes en lo que el tratamiento previo realizado incluyera Trastuzumab. Este hecho es de gran interés, ya que durante los años de desarrollo de los estudios de Vinorelbine-Trastuzumab en 2º o 3º línea, y en la actualidad, la práctica clínica habitual es realizar tratamiento con Trastuzumab asociado a quimioterapia en la primera línea de enfermedad metastásica con sobreexpresión de HER2, por tanto se podría hipotetizar que la eficacia clínica real de la combinación, tras haber completado un tratamiento previo con Trastuzumab, pudiera ser inferior a la reportada en los estudios, siendo esta la hipótesis de nuestro estudio.

En nuestro estudio con 46 pacientes con carcinoma de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 que completaron tratamiento con Vinorelbine-Trastuzumab, 26 se trataba de pacientes previamente tratadas con Trastuzumab (número medio de 2 esquemas de quimioterapia y Trastuzumab previos) y 20 pacientes Trastuzumab naïvè, teniendo ambos grupos de pacientes unas características clínicas similares, excepto en que la sobreexpresión de receptores hormonales era mayor en el grupo de pacientes pretratadas con Trastuzumab (75 % vs 44%).

En cuanto al análisis de eficacia de la combinación de tratamiento Vinorelbine-Trastuzumab, objeto de nuestro estudio, podemos comprobar como la tasa de respuestas y el beneficio clínico de las pacientes que no habían completado tratamiento con Trastuzumab previo al inicio de Vinorelbine-Trastuzumab era superior a las pacientes previamente tratadas con Trastuzumab, 42% y 74% vs 27% y 48% respectivamente. Si analizamos con detalle la tasa de respuestas de las pacientes previamente tratadas con Trastuzumab en nuestro estudio (27%), podemos comprobar como al compararlo de forma indirecta con la eficacia de los tratamientos aprobados en el contexto de progresión a Trastuzumab, Capecitabina-Lapatinib y Capecitabina-Trastuzumab, los datos de eficacia serían similares, con una tasa de respuestas reportada para Capecitabina-Lapatinib del 22% y para Capecitabina-Trastuzumab es del 27%. Respecto al análisis del tiempo libre de progresión tumoral resultó de 6.5 meses para las pacientes pretratadas con Trastuzumab a diferencia de 16.8 meses en las pacientes Trastuzumab naïvè, siendo estos resultados estadísticamente significativos (p 0.02). Nuevamente, al analizar los datos de las pacientes previamente tratadas con Trastuzumab, con 6.5 meses de tiempo libre de progresión, y compararlos de forma indirecta con los datos obtenidos por Capecitabina-Lapatinib y Capecitabina-Trastuzumab, se puede sugerir una eficacia similar a las 8.4 meses y 8.2 meses reportados respectivamente.

Al analizar posibles factores predictivos que pudieran influir en el tiempo a la progresión de las pacientes, únicamente la exposición previa a Trastuzumab se asoció de forma significativa con un peor dato de tiempo a la progresión. Uno de los aspectos mas importantes para el que aún no disponemos de una clara respuesta, sería determinar qué factores clínicos o terapéuticos se asocian a una mayor probabilidad de responder de forma favorable al mantenimiento del tratamiento con Trastuzumab a la progresión tumoral.

Durante los últimos años, el desarrollo de nuevos fármacos antiHER2 como Pertuzumab [28], Trastuzumab-DM1(T-DM1) [29] o la combinación de Everolimus-Trastuzumab [30], todos ellos con resultados positivos en el contexto de carcinoma de mama metastásico en progresión a la combinación de Trastuzumab y quimioterapia, conllevará en un futuro muy próximo que el dilema sobre si continuar con Trastuzumab o realizar el cambio de tratamiento a Lapatinib a la progresión tumoral sea mucho más complejo, a la vez que se trata de un proceso de cambio y progreso científicamente estimulante.

## **CONCLUSIONES**

- Vinorelbine-Trastuzumab en pacientes previamente tratadas con Trastuzumab mantiene una significativa actividad en cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 en progresión a Trastuzumab, con un tiempo libre de progresión de 6.5 meses, una tasa de beneficio clínico del 48% y una tasa de respuestas del 27%.
- En nuestro trabajo retrospectivo, la exposición previa a Trastuzumab fue el único factor asociado con un peor tiempo libre de progresión para el tratamiento con Vinorelbine-Trastuzumab.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Smigal C, Jemal A, Ward et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: Update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;;56:168-183.
2. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME et al. Cancer statistics,trenes, and multiple primary cancer analices from the Surveillance, epidemiology, and End Results (SEER) program. *The Oncologist* 2007;12:20-37.
3. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2787–2799.
4. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127– 137.
5. Atalay G, Cardoso F, Awada A et al Novel therapeutic strategies targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) family and its downstream effectors in breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1346 –1363.
6. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177–182.
7. Mass RD, Press MF, Anderson S et al. Evaluation of clinical outcomes according to HER2 detection by fluorescente in situ hybridization in women with metastático breast cancer treated with trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2005;6:240 –246.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
9. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastático breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265– 4274.
10. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28:92–98.
11. Nahta R, Yu D, HungMC et al. Mechanisms of disease: Understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3:269 –280.
12. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2733–2743.
13. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03– 05 study. *J Clin Oncol* 2009;27: 1999 –2006.
14. Gregory RK, Smith IE Vinorelbine—a clinical review. *Br J Cancer* 2000;82:1907-1913.

15. Kaufman PA, Schwartz G, Dragnev K, et al. Poster 431 presented at the 25th San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, USA; 2002 December. Phase I trial of Herceptin and Navelbine for patients with HER-2/neu (+) advanced breast cancer; p. 11-14.
16. Bernardo G, Palumbo R, Bernardo A, et al. Final results of phase II study of weekly trastuzumab and vinorelbine in chemo-naïve patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:59. (Abstr 731).
17. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:2722-2730.
18. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2<sup>+</sup> metastatic breast cancer. Oncologist 2002;7:410-417.
19. Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. Ann Oncol 2006;17:630-636.
20. Lal A, Alidina A. Interim analysis of a phase II study of biochemotherapy in metastatic breast cancer (MBC). Eur J Cancer 2005;3 Suppl:131. (Abstr 470).
21. de Wit M, Becker K, Thomssen C, et al. Vinorelbine and trastuzumab as first line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer — interim analysis of a prospective, open-label, multicentre phase II trial. Ann Oncol 2004;15 Suppl 3:37. (Abstr 138P).
22. Franquesa RM, Centelles M, Villadiego K, et al. A multicenter study of trastuzumab (H) and vinorelbine (N) as first and second line therapy for patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (HER2+ MBC). J Clin Oncol 2005;23:94s. (Abstr 868).
23. De Maio E, Pacilio C, Gravina A, et al. A single-centre phase 2 study of vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004;15 Suppl 3:37. (Abstr 139P).
24. Bartsch R, Wenzel C, Pluschnig U, et al. Oral vinorelbine alone or in combination with trastuzumab in advanced breast cancer: results from a pilot trial. Cancer Chemother Pharmacol 2005;57:554-558.
25. Chan A, Tubiana N, Ganju V. Optimal tolerance of an all-oral combination chemotherapy (CT) of oral vinorelbine (NVBo), capecitabine (C) with/without trastuzumab (T) in metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): safety results of two international multicenter studies. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2006;24:576s. (Abstr 10607)
26. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The trastuzumab and vinorelbine or taxane study. Cancer 2007;110:965–972.
27. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: The HERNATA study. J Clin Oncol 2011;29:264 –271.

28. Baselga J, Cortés J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109 –119.
29. Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:398–405.
30. Morrow PK, Wulf GM, Ensor J et al. Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab- based therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:3126-3132.