

## HER2+, N-neg / pT1a,b ¿TRASTUZUMAB?

Aníbal R. Núñez De Pierro \*

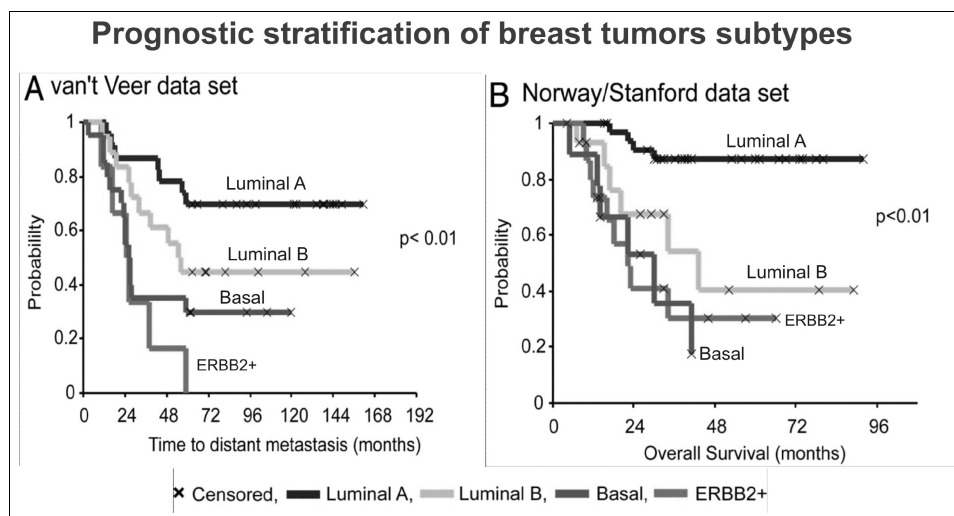
Gracias por la invitación. Dispongo nada más de 15 minutos para sembrar el caos en este tema, porque es lo que vamos a hacer; es decir, los temas de controversia son aquellos en los que nadie puede esperar llevarse respuestas sino que, en el mejor de los casos, llevarse más dudas de las que trajo.

Lo que vamos a ver son determinadas condiciones particulares de subgrupos de pacientes cuyo tumor sobreexpresa el HER2. En realidad, dos subpoblaciones, en parte imbricadas, las pacientes con sobreexpresión del HER2 axila negativa y las pacientes que además de tener axila negativa tienen tumores de muy pequeño tamaño, pT1a o pT1b.

Iniciando el escenario en el que se va a desarrollar esto, el Cuadro 1 muestra dos clasificaciones genómicas de cáncer de mama, en las

cuales se ve, fuere cual fuere el autor, que las pacientes que sobreexpresan el HER como genotipo (es decir, HER2 puros) o alguna de las pacientes que lo sobreexpresan y están incluidas dentro de los luminales B, tienen realmente un peor pronóstico. La sobreexpresión, no hay ninguna duda, complica el pronóstico al cáncer de mama.

Sabemos que tenemos una droga específica para el tratamiento de estas pacientes, la cual ha modificado la historia. ¿Cuál es el escenario general? Alrededor de 11.000 mujeres fueron incorporadas en seis protocolos *randomizados* para ver si el trastuzumab era o no útil en las pacientes con sobreexpresión del HER2; sobre todo cuatro de ellos muy grandes. La primera observación que nos va a permitir luego introducirnos en el primer subcapítulo, es que alrededor



Cuadro 1

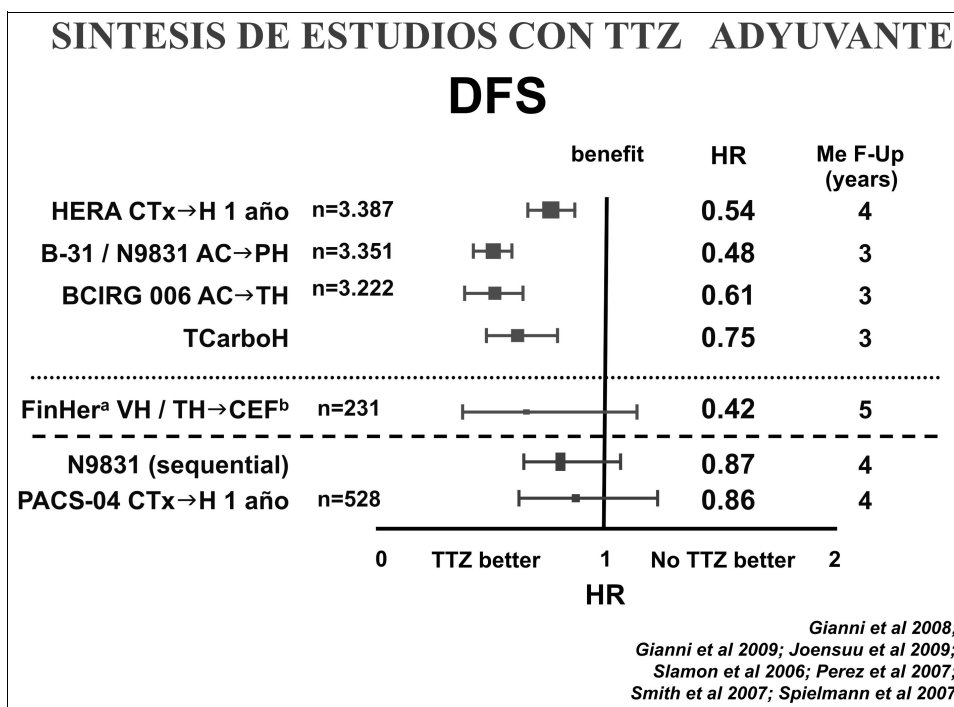
\* División Ginecología y Mastología, Hospital Fernández., Buenos Aires.

TRASTUZUMAB EN ADYUVANCIA		
	Ptes.	Ax.Neg
<b>n = 10,719</b> <b>Ax.neg = 2,156</b>		
<b>BCIRG 06</b>	<b>3,222</b>	<b>29% (935)</b>
<b>en conjunto</b>	<b>3,351</b>	
<b>B-31</b>	1,736	
<b>NCCTG 9831</b>	1,615	7% (113)
<b>HERA</b>	<b>3,387</b>	<b>32% (1,085)</b>
<b>FIN HER</b>	<b>231</b>	<b>10% (23)</b>
<b>PACS 04</b>	<b>528</b>	<b>0%</b>

Cuadro 2

fermedad como para la sobrevida general, particularmente si tomamos los protocolos más grandes y el uso concurrente con la quimioterapia (Cuadro 3). Quiere decir que el escenario general ya está planteado y lo conocemos todos.

Pero decíamos que puede haber por lo menos tres interrogantes, de los cuales dos han sido seleccionados por los organizadores; ellos son: ¿trastuzumab está o no justificado?Cuál es su eficacia y cuál es su relación riesgo-beneficio, en pacientes axila negativa o en pacientes que además de ser axila negativa tienen tumores muy pequeños. El tercero, que es una indicación ex-temporánea, no es motivo de esta charla.



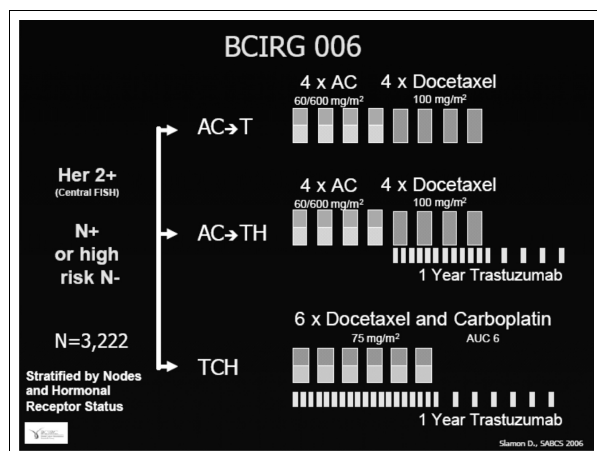
Cuadro 3

del 20% de las pacientes eran axila negativa. En el Cuadro 2 se puede observar cuáles fueron los protocolos que incluyeron pacientes axila negativa y en qué porcentaje y número.

¿Cuál fue la resultante del uso de trastuzumab adyuvante en términos generales? Sumamente eficaz tanto para la sobrevida libre de en-

¿Qué pasa entonces en las pacientes axila negativa? ¿Podemos recurrir a alguna de las fuentes de nivel 1, algunos de los grandes protocolos que hemos mencionado, teniendo resultados discriminados? Sí, efectivamente.

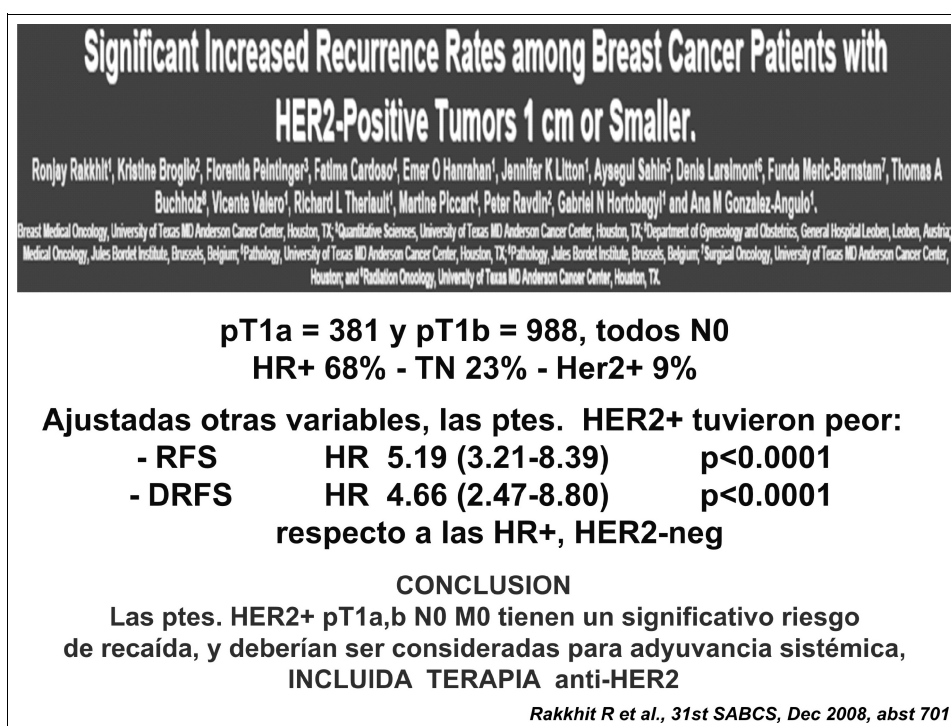
El Cuadro 4 muestra el estudio de Dennis Slamon, que comparó la eficacia de tratar a las



Cuadro 4

de este estudio? Un 7% a 8% de beneficio absoluto en cuanto a sobrevida libre de enfermedad y un 4% a 5% de beneficio absoluto en cuanto a sobrevida general. En el submundo de pacientes que sobreexpresan el HER2, la pregunta es: ¿en las que tienen axila negativa, la droga fue o no fue útil? Hay evidencia de nivel 1 que globalmente tomado, éste es un grupo en el que mostró eficacia el uso del anticuerpo monoclonal.

Pero teníamos una segunda pregunta, que era axila negativa (porque si es axila positiva no discutamos si el tumor es chiquito o es grande), pero además, tumores de hasta medio o un cen-



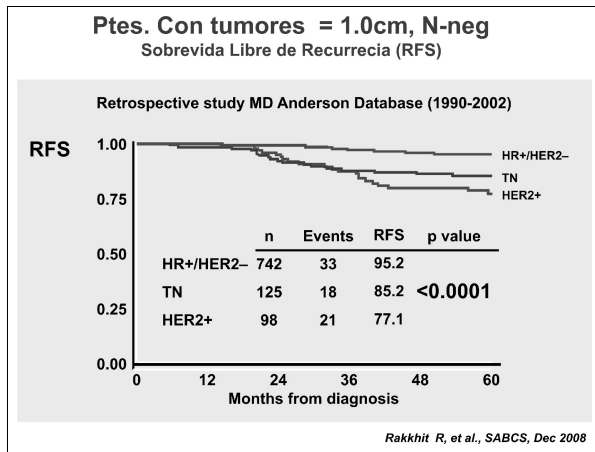
Cuadro 5

pacientes sin trastuzumab (con antraciclinas y taxanos), con el mismo esquema más trastuzumab o con un esquema de quimioterapia diferente en el cual las antraciclinas no figuraban, eran reemplazadas por el carboplatino, por el tema de la suma de efectos secundarios a nivel cardíaco.

¿Qué pasó en la subpoblación axila negativa

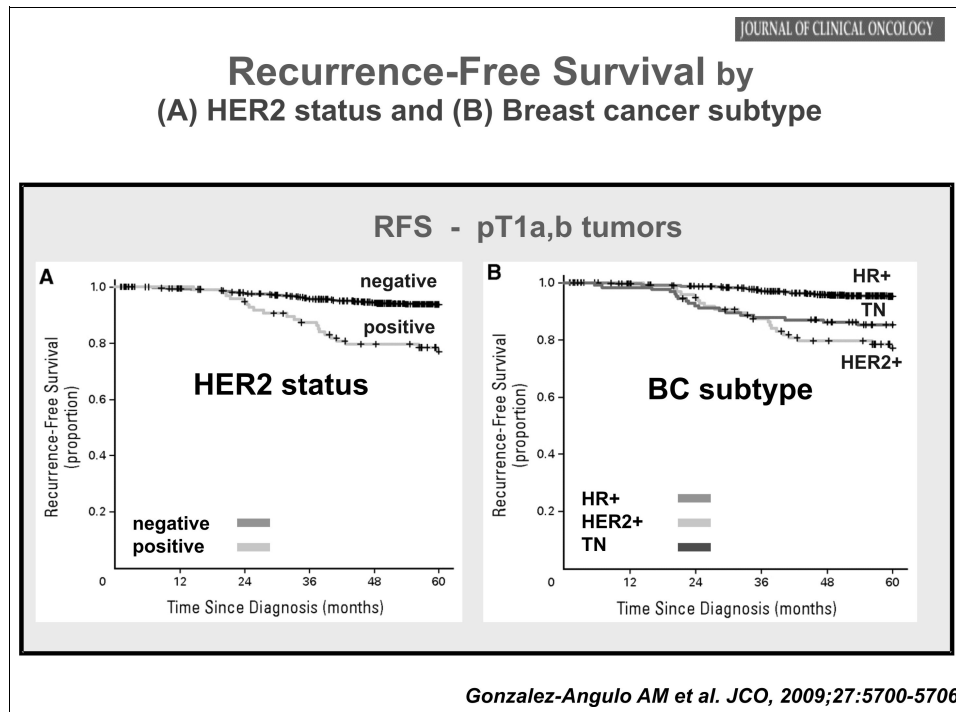
tímetro. Aquí es donde lo único que podemos hacer, es mostrar cuáles fueron las cosas que surgieron, los hechos de los que disponemos, porque respuestas no vamos a tener.

En el año 2008 en San Antonio ya se presenta el póster que reproduce el Cuadro 5, en el cual participó la gente del Anderson que junta-



Cuadro 6

tiva y tumores muy pequeños, de todas maneras tuvieron cinco veces la chance de recaída y la chance de recaída a distancia, con una "p" altamente significativa, cuando se comparaban con las pacientes que siendo receptores hormonales positivos eran HER2 negativo. Es decir, el ser HER2 positivo, aun a pesar de tener tan buenas condiciones clínicas de inicio, era un factor de detrimento. De ahí entonces, la conclusión que ellos sacan es que las pacientes HER2 positivo pT1b N0 M0 tienen un riesgo significativamente aumentado de recaída y deberían ser consideradas para tratamiento adyuvante sistémico, in-

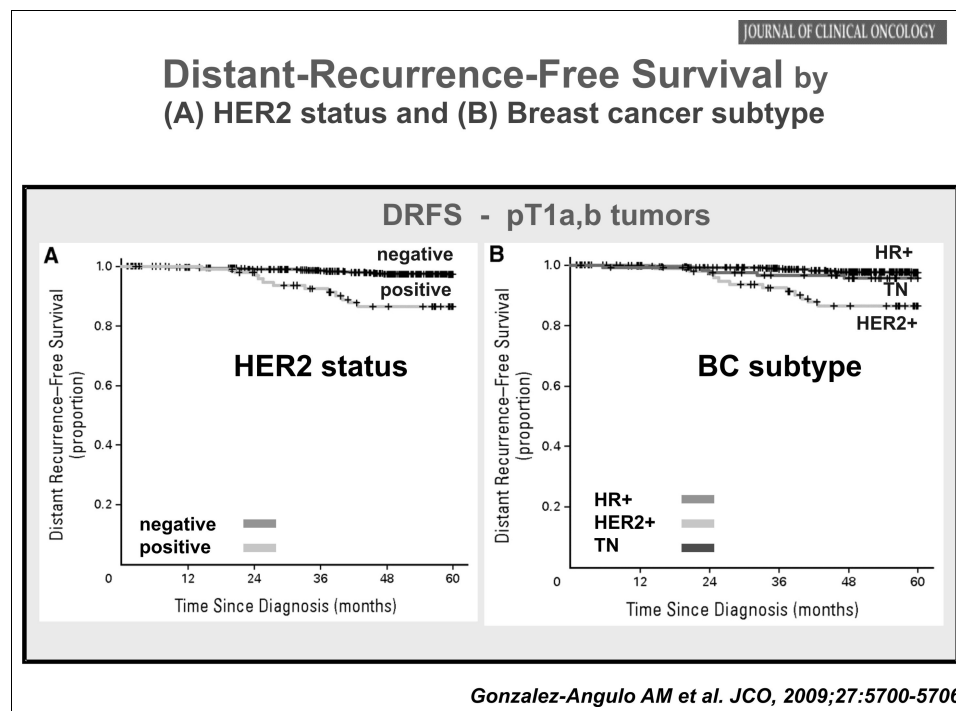


Cuadro 7

ron alrededor de 1.300/1.400 tumores menores de 1 cm. Se observa que hay casi 400 pT1a y casi 1.000 pT1b, todos axila negativa. Estudiados desde el punto de vista de su fenogenotipo, había un 9% de pacientes que sobreexpresaban el HER2. Hecho el ajuste multivariable, las pacientes con sobreexpresión del HER axila nega-

cluida la terapia anti HER2.

El Cuadro 6 muestra el mismo trabajo expresado en curvas. Es muy interesante ver cómo incluso la subpoblación de pacientes HER2 positivo tiene una curva inferior a las triple negativo, de las que tanto hablamos. En este estudio estaban discriminados los fenotipos, había un



Cuadro 8

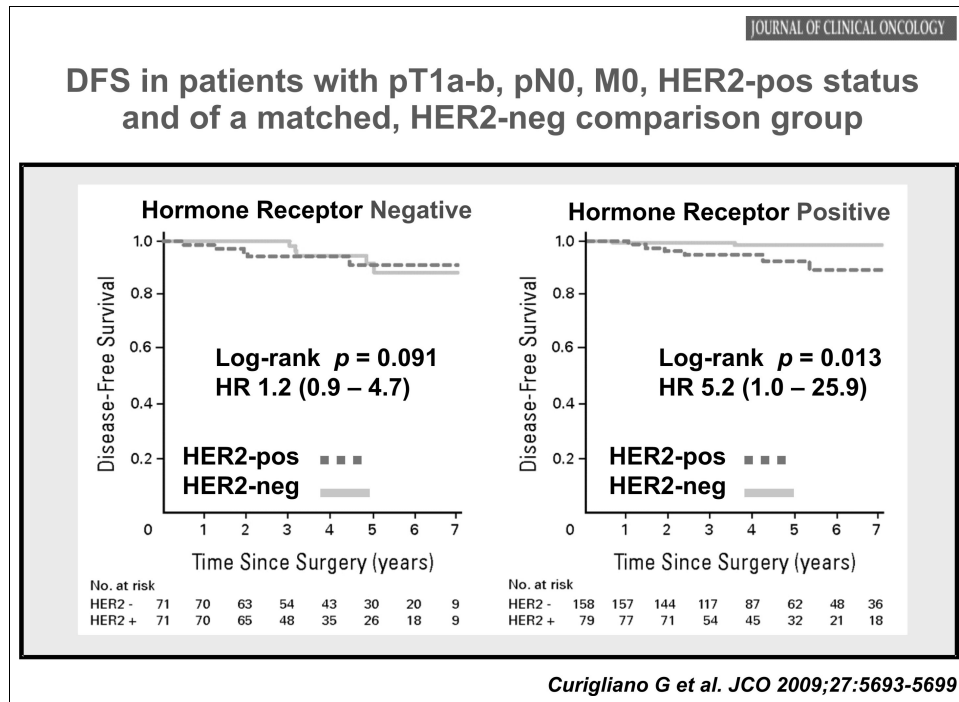
23% de triple negativo. Se observa que las pacientes con receptores positivos y HER2 negativo, anduvieron muy bien; las pacientes triple negativo, claramente inferiores; pero las pacientes HER2 positivo todavía peores que las otras, o por lo menos igual.

Un año después, en el JCO aparece una publicación (Cuadro 7) de un estudio de la Dra. González-Angulo, que también ustedes la han visto en el país y que también pertenece al Anderson. El instituto que más está trabajando con este tema es el Anderson; esto hay que tenerlo en cuenta, porque tienen una posición bastante particular en muchas cosas. Para compensar, luego veremos qué opina Europa sobre el tema.

¿Qué pasó con el estudio de la Dra. González-Angulo? Primero, clasificaron recurrencia de tumores pT1a, pT1b (no saldremos de ese marco conceptual) por el estatus HER2. Obviamente las que eran HER2 positivo anduvieron globalmente peor que las que eran HER2 negativo. Referido al genotipo, resulta otra vez que las

HER2 positivo anduvieron peor en el grupo que aun las triple negativo (que es la curva del medio) y por supuesto, mucho peor que las pacientes que eran HER2 negativo con receptores hormonales positivos. Recuerden que el tema de los receptores hormonales sigue siendo clave, porque las pacientes que arrancan con receptores hormonales negativos comienzan mal, porque es HER2 puro o es triple negativo. Por esa razón la comparación siempre está en función de eso.

Si en lugar de recaídas, se analizaban las recaídas a distancia, que viene a ser la recaída terrible porque transforma en incurable a la paciente. De paso, recuerden que a veces los mastólogos perdemos de vista que casi tres de cada cuatro recaídas de cáncer de mama son a distancia. Nosotros como vemos más los locales/regionales, podemos vivir en cierta magia, pero la mayor parte de las recaídas son a distancia. Otra vez clasificadas por el estatus del HER2 o por el subtipo molecular, era peor en las pacientes que expresaban el HER2 que las que así no



Cuadro 9

lo hacían (Cuadro 8).

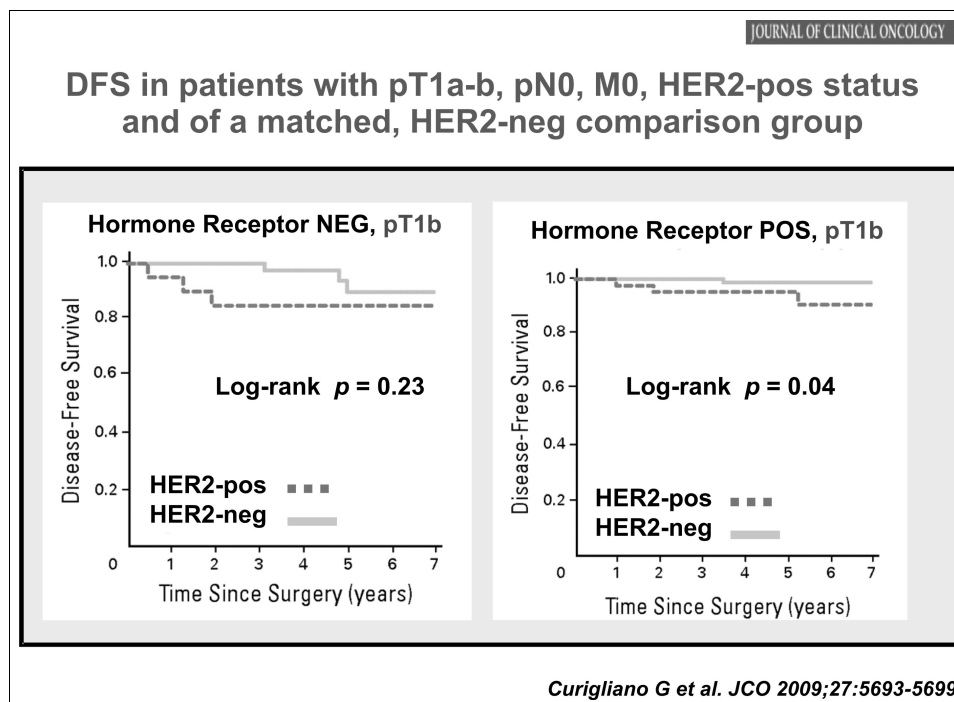
Como les decía, valía la pena irse del Anderson para no quedar sesgado en una institución que, si bien ha sido designada como la mejor de los Estados Unidos, tiene una posición particular en muchas de sus concepciones. Para quienes estuvimos con Hortobagyi hace 2 o 3 meses en Bariloche, esto era muy claro.

El Dr. Giuseppe Curigliano es oncólogo clínico del Instituto Europeo de Oncología. En el Cuadro 9 se muestra una publicación del año 2009 de ese grupo, en el cual la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con tumores pequeños clasificados por el estatus de HER2 y comparados con pacientes que naturalmente no tenían esta expresión; subdividida además en receptores hormonales negativos o positivos. Se puede observar que paradójicamente el peor impacto de tener sobreexpresado el HER2 se manifestaba en las pacientes con receptor positivo; es decir, en el grupo luminal B, si uno lo fuera a extrapolar al tema genómico. En cambio, prác-

ticamente las curvas están superpuestas en las pacientes con receptores negativos.

Hay subanálisis de esto, en el cual preguntaron, ¿será lo mismo pT1b que pT1a? El Cuadro 10 muestra el subanálisis de la población pT1b, receptores negativos y positivos. Se vuelve a ver que en el subgrupo receptores positivos el *log rank* arroja una diferencia significativa si era HER2 positivo comparado con HER2 negativo. Aparece una fuerte diferencia temprana, pero que de alguna manera se achata. Lo que pasa, que cuando se ven curvas que tienen segmentos muy largos planos, significa carencia de eventos. Hay que ser muy cuidadoso con la interpretación matemática; las curvas que se van escalonando continuamente son más fiables.

En el Cuadro 11 se puede ver el subgrupo pT1a o pT1mic. Si bien se repiten las tendencias en las pacientes receptores positivos, en ninguno de los dos casos alcanza significación estadística la medida del *log rank*. Podemos estar de acuerdo o no, porque son todas opiniones.



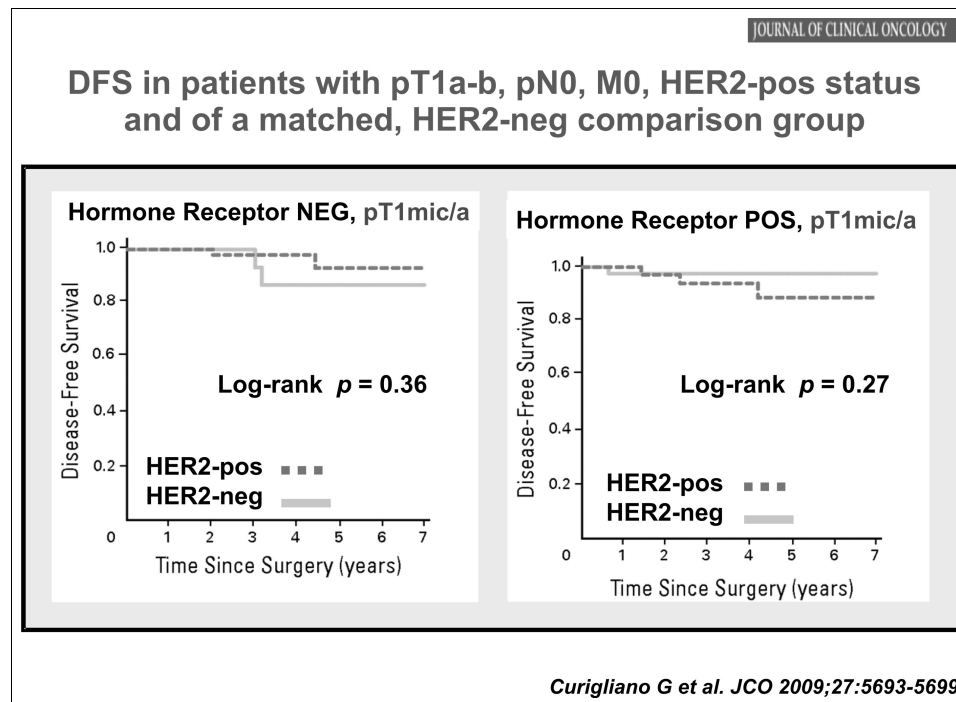
Cuadro 10

En la reunión ASCO de este año se presentó un trabajo (Cuadro 12), en el cual participó gente del Anderson, si bien Dawood era el primer autor, titulado "Evidencia para cambios en la estratificación pronóstica de los subtipos de cáncer de mama". El intervalo libre o de proporción libre de enfermedad a distancia era: luminal A, 80%; lumbinales B, 90%; HER2, 80%; triple negativo 50%; y las significaciones de las "p". Esto lo llevó a establecer un párrafo como si fuera una reflexión o conclusiones, en el que dice: "Nuestros resultados indican que con la introducción de trastuzumab adyuvante el pronóstico o estratificación pronóstica de los subtipos de cáncer de mama ha cambiado, siendo ahora las pacientes luminal B; les recuerdo, parte del grupo luminal B, porque en esto hay conceptos diferentes. Son pacientes con receptores positivos, HER2 positivo (no es todo el luminal B, pero estamos hablando de HER2). Siendo las pacientes con tumores luminal B las que tienen el mejor pronóstico, seguidas por las pacientes lumi-

nal A, las pacientes HER2 positivo y luego las triple negativas. Nuestros resultados aún muestran que el estatus de los receptores hormonales sigue siendo clave en el pronóstico de la paciente con cáncer de mama.

Hay otro trabajo presentado en ASCO del 2010 en el cual se compararon las pacientes pT1 que recibieron trastuzumab o las que no lo recibieron, siempre con axila negativa. Hubo pequeñas diferencias en la sobrevida libre de recurrencia, sobrevida libre de recurrencia a distancia y sobrevida global. La conclusión de los autores (que debe tomarse más como una opinión que como conclusión) es que las pacientes HER2 positivo o pT1 N0 tienen un beneficio significativo con el tratamiento con trastuzumab. Yo diría que esto de "significativo" corre por cuenta de ellos, pero que es posible que haya algún beneficio (Cuadro 13).

En la misma reunión se presentó un trabajo sobre causas de mortalidad en un banco poblacional de 28.000 casos de pacientes T1a y T1b



Cuadro 11

N0 del registro de California. Fueron examinadas el 71% para HER2 y antes o después de la introducción del trastuzumab. La sobrevida global, antes de la introducción del trastuzumab, en las pacientes HER2 positivo era claramente inferior a las HER2 negativo. Después de la introducción del trastuzumab (en esta serie) eran comparables. La conclusión fue que la introducción del anticuerpo monoclonal fue útil.

La guía de la NCCN creo que es la que más utiliza la oncología clínica en nuestro medio y es a su vez una de las más completas ¿Qué dicen las prácticas clínicas hoy disponibles? En la última versión que es la v3.2010 (Cuadro 14); en el recuadro superior que incluye los tumores pequeños de hasta 0,5 cm, y por supuesto los microinvasivos, cuando son receptor positivo, no aparece la posibilidad de considerar terapia de blanco específico (léase en este caso trastuzumab). En las pacientes que tienen pT1 b aparece ya el signo más menos ( $\pm$ ) y observen que tiene una "v" a la derecha. Las pacientes con tu-

moreos de más de 1 cm ya no sólo aparece, sino que aparece con el signo más (+), como expresando que si tiene más de 1 cm, hoy el estándar para NCCN es trastuzumab.

Si la paciente en cambio es receptor negativo, la cosa se corre toda un poco para arriba. En las pacientes con menos de 0,5 cm o incluso con microinvasión, ya aparece la consideración del signo  $\pm$  trastuzumab; cuando tiene de 0,5 a 1 cm, otra vez  $\pm$  trastuzumab; y con más de 1 cm claramente la recomendación.

La "v" es la clave, ya que demuestra que todo esto es muy lindo, pero no sabemos nada. Porque esa "v" lo que dice es: "El pronóstico de la paciente con tumores de mama, axila negativa, T1a o T1b es generalmente favorable, aun cuando esté amplificado o sobreexpresado por lo fenómico o proteómico el HER2". Que esta población de pacientes con cáncer de mama no ha sido analizada adecuadamente en los estudios hoy disponibles y que la decisión de usar terapia con trastuzumab en esta cohorte de pa-



**Para reflexionar ...**

**“Evidence for change in prognostic stratification of breast tumor subtypes”**  
 Dawood S, Buzdar A, Buchholz T, Hortobagyi G, Gonzalez Angulo A

**5,019 ptes E1-E3 , MeFup 41 mos**

Type	n	DDFS	Multiv. HR
Lum A	3,010	80%	
Lum B	161	90%	0.39 p=0.0081
HER2+	279	79%	1.32 p=0.07
TrNeg	1,569	52%	2.15 p<0.001

ASCO Annual Meeting 2010  
 ASCO Meeting Jun 2010, poster 602

Cuadro 12

**“Use of adjuvant trastuzumab with chemotherapy in women with small [pT1], N-neg, HER2-pos breast cancers”**  
 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

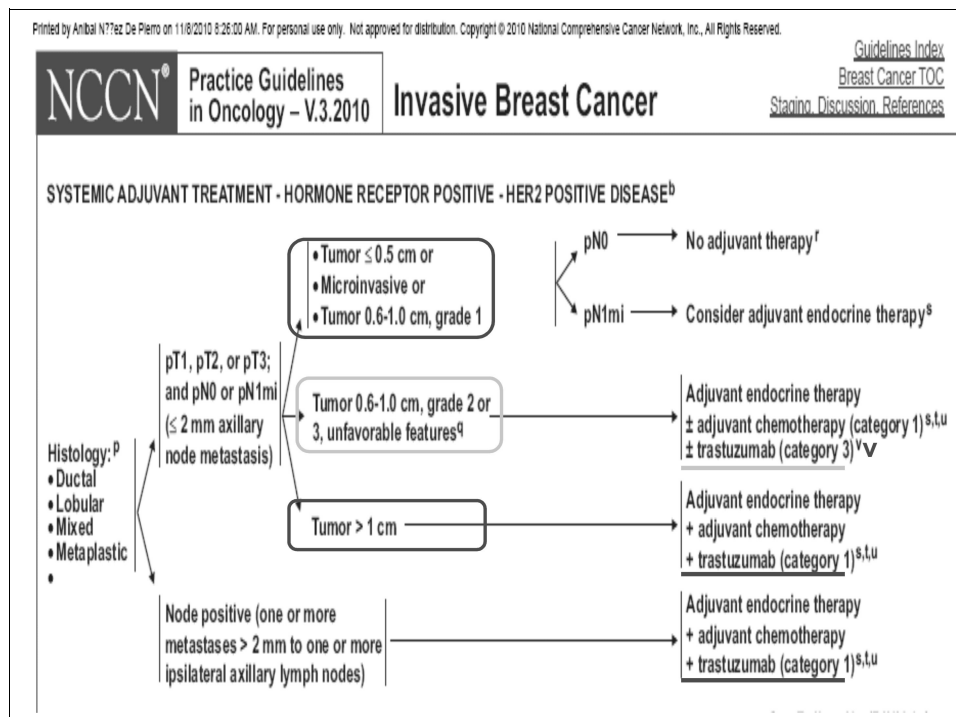
485 pT1, 2y Me F-Up  
 106 sin TTZ (66% c/QTP)  
 155 con TTZ (100% c/QTP)

RFS	DRFS	OS
93% vs. 100%	99% vs. 100%	98% vs. 99%

**CONCLUSION**  
 Las ptes. HER2+ pT1 N0 obtienen un significativo beneficio del tratamiento con trastuzumab

ASCO Annual Meeting 2010  
 McArthur HL et al.; MSKCC, ASCO 2010, Abst 615 (B#10H)

Cuadro 13



Cuadro 14

cientos, debe balancear las toxicidades conocidas del trastuzumab, tal como la cardiotoxicidad contra los inciertos beneficios absolutos que pueden existir con la terapia de trastuzumab. Porque resulta que cuando me hablan de trastuzumab, me están diciendo que esa paciente además va a ir a quimioterapia; y piensen que en

las que más afecta, parece que son las pacientes con receptores positivos. Entonces, yo traje la inquietud ¿y si hacemos trastuzumab solo y sacamos la quimioterapia? Hay muy poca investigación al respecto.

Lo único que yo traje como ejemplo es un protocolo utilizado para cáncer metastásico de

mama, en el cual las pacientes HER2 positivo fueron *randomizadas* a recibir anastrozol o a recibir trastuzumab más anastrozol, el protocolo TAnDEM.

En los resultados del protocolo TAnDEM, tienen todas las "p" significativas; salvo la de sobrevida global, todo el resto es significativo. Pero si uno mira un poco más en detalle, es muy pobre lo que se logró. Lo digo con decepción, ya que entonces, por ahora, seguimos atados a una ecuación de hierro; que la paciente con HER2 positivo con tumores muy pequeños y axila negativa, anda mal, y la única oferta con-

creta que tenemos para ellas es quimioterapia más trastuzumab. Es un brete y resolverlo no es sencillo.

Lo que necesitamos es sabiduría. ¿Qué viene a ser sabiduría?, conocimiento más reflexión. Honestamente me doy cuenta que la voy a tener que seguir usando, porque si bien es siempre la herramienta fundamental del proceso decisorio, en este escenario la evidencia hoy nos está ayudando poco.

Pero el problema es éste, está planteado, y procuraremos enfáticamente dar la mejor solución a estas pacientes.