

Cáncer de mama Her2-positivo: Terapias sistémicas actuales y experiencia local

Benjamín Walbaum G.^{1,2*}, Francisco Acevedo C.^{1,2*}, Diego Carrillo B.¹, Mauricio Camus A.³, Manuel Manzor V.⁴, Raúl Martínez R.⁴, Paulina Veglia Q.⁴, Geraldine Murature S.⁵, Valentina Salvado U.⁶, Sabrina Muñiz M.¹, Tomas Merino L.¹, César Sánchez R.¹

Her2 positive breast cancer: Current systemic therapy and local experience

Breast cancer (BC) is the leading cause of cancer death for women both worldwide and in Chile. Based on clinical, histological, and molecular features, studies have identified four BC subtypes that correlate with treatment sensitivity. Human Epidermal growth factor Receptor type 2-positive (HER2+) BC represents 15%-25% of newly diagnosed breast neoplasms; HER2+ BC is characterized by its aggressive behavior, early recurrence, and higher risk of brain metastasis. In recent years, HER2-targeted therapies have become the mainstay of treatment and have redefined the natural history of this subtype, reducing relapse rates for early-stage patients and increasing survival in advanced-stage patients. Herein we review novel treatment strategies and their mechanisms of action, along with clinical and real-world data. We also provide a summary of currently available treatments for this subtype and our local experience regarding the management of this disease.

Key words: breast cancer; HER2; trastuzumab; pertuzumab.

Resumen

El cáncer de mama (CM) es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres tanto a nivel mundial como en Chile. Basados en características clínicas, histológicas y moleculares, múltiples estudios han identificado cuatro subtipos básicos de CM, los cuales están asociados a estrategias de tratamiento específicas y diferenciadas. El CM HER2-positivo representa un 15%-25% de todas las neoplasias mamarias y se caracteriza por su agresividad, recurrencia temprana y mayor tendencia a presentar compromiso del sistema nervioso central. En las últimas décadas, nuevas terapias dirigidas se han posicionado como el estándar de tratamiento y han cambiado la historia natural de esta enfermedad, transformándola en una enfermedad potencialmente curable incluso en etapas avanzadas. Esta revisión busca entregar un resumen de las bases biológicas de esta enfermedad. Por otro lado, dada la aparición de un creciente número de nuevas estrategias de manejo sistémico, nos proponemos revisar sus mecanismos de acción analizando reportes de datos clínicos publicados y la experiencia de nuestro grupo.

Palabras clave: cáncer de mama; HER2-positivo; inmunoterapia; monoclonales; trastuzumab; pertuzumab.

¹Departamento de Hematología-Oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Fundación Chile Sin Cáncer. Santiago, Chile.

³Departamento de Cirugía Oncológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Cirugía Oncológica, Hospital Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

⁵Cirugía Oncológica, Hospital Dra. Eloísa Díaz La Florida. Santiago, Chile.

⁶Cirugía Oncológica, Hospital Padre Hurtado. Santiago, Chile.

Este es un trabajo cooperativo interinstitucional.

*Estos autores contribuyeron igualmente a este trabajo.

Recibido el 2022-06-01 y aceptado para publicación el 2022-07-11

Correspondencia a:
Dr. César Sánchez R:
cgsanche@uc.cl

Introducción

Durante el año 2021, un total de 7.560 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama (CM) en Chile. De estas, más de 1.700 murieron a causa de esta enfermedad, lo cual sitúa al CM como la principal causa de muerte por cáncer en mujeres chilenas¹. Múltiples estudios han demostrado que el CM es una enfermedad altamente heterogénea. De

hecho, los investigadores han identificado a la fecha al menos 4 subtipos de la enfermedad (detallados en la Tabla 1)². Entre estos subtipos encontramos al CM HER2-positivo (HER2+), el cual se caracteriza por una amplificación del gen *ErbB2* que codifica para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2 abreviado en inglés) y/o por una sobreexpresión de su proteína. A su vez, los pacientes que pertenecen al subtipo HER2+ pueden

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 1. Clasificación patológica, molecular, pronóstico y tratamiento de cáncer de mama según subtipo

	Luminal A	Luminal B	HER2-puro	Triple Negativo
Característica molecular	RH+/HER2-	RH+/HER2+/-	HER2+	RE-/RP-/HER2-
Definición patológica	RH+ $\geq$ 1%	RH+ $\geq$ 1%	HER2 IHQ: 3+ o FISH +	RE-/RP-/HER2- por IHQ
Molécula efectora	RE α	Re α	HER2	Desconocido
Niveles de Ki67	Bajo	Alto	Alto	Alto
% de casos	45%	35	15-20%	10-15%
SG 5 años (etapa I)	~ 99%	> 90%	~ 94%	~ 85%
SG (etapa IV)	4-5 a.	2-3 a.	5 a.	1 a.
Terapia sistémica	TE	TE/QT	QT + anti-HER2	QT + inmunoterapia

Abreviaciones: RE: receptor estrógeno; HER2: receptor para el factor de crecimiento epidérmico tipo 2; RP: receptor progesterona; IHQ: inmunohistoquímica; FISH: hibridación *in situ* con inmunofluorescencia; Ki67: antígeno de proliferación celular; SG: sobrevida global; TE: terapia endocrina; QT: quimioterapia.

dividirse en 2 subgrupos: aquellos que además expresan receptores hormonales (RH), incluyendo al receptor de estrógenos (RE) y/o al de progesterona (RP), los cuales se denominan “triple positivos”; y los que no expresan RH, es decir RE y RP negativos, que se denominan HER2 “puros”.

Por otra parte, estudios demuestran que los CM HER2+ representan un 15%-25% del total de casos³ y se caracterizan por un comportamiento clínico agresivo, mal pronóstico, recurrencia temprana y un alto riesgo de compromiso del sistema nervioso central (SNC). En términos terapéuticos, la dependencia de estos tumores a la sobreexpresión y/o amplificación de HER2 para su replicación les otorga una exquisita sensibilidad a terapias biológicas dirigidas contra este receptor, las cuales habitualmente se utilizan en combinación con quimioterapia citotóxica. Desde su aprobación inicial en el año 1998 el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER2⁴, se ha utilizado en combinación con un gran número de nuevas terapias, complejizando así la toma de decisiones respecto a opciones y secuencias de tratamiento en pacientes HER2+. Dada su efectividad en la reducción de las tasas de recurrencia en pacientes con enfermedad localizada y el aumento en sobrevida en las pacientes con enfermedad avanzada, la incorporación de estas terapias dirigidas ha significado un cambio drástico en la historia natural de la enfermedad.

En esta revisión, pretendemos entregar una visión general de las características clínicas del CM HER2+ junto a evidencia que sustenta el manejo sistémico de estas pacientes y acompañado de datos originales obtenidos por nuestro grupo en el manejo de esta patología.

Materiales y Método

Junto a una breve revisión narrativa y de la evidencia actual derivada de las últimas guías clínicas de expertos que sugieren terapias sistémicas para el CM HER2+, describimos datos locales en base al registro longitudinal de CM del Centro de Cáncer de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CECA UC) y del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente (SSMSO). El primero un centro universitario y el segundo compuesto por tres hospitales públicos: Hospital Sótero del Río, Hospital Dra. Eloísa Díaz de La Florida y Hospital Padre Hurtado, todos localizados en Santiago, Chile. Para la selección de las guías clínicas realizamos una búsqueda en PUBMED, con los términos “HER2/ERBB2 positive”, “human epidermal growth factor receptor type 2”, “breast cancer”, “guidelines”, excluyendo CM “HER2 negative” y “triple negative”. La última búsqueda se hizo el 01-05-2022 con los filtros: “humans” y “published in the last 5 years”. Aplicando estos filtros se obtuvieron 5 resultados⁵⁻⁹, de los cuales obtuvimos las estrategias de tratamiento sugeridas para este subtipo y que representamos en algoritmos de manejo.

Aspectos generales del CM HER2+

Definiciones

ErbB2 es el oncogén que codifica para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Esta es una proteína transmembrana que junto a HER1 (*erbB1*), HER3 (*erbB3*) y HER4 (*erbB4*) pertenecen a la familia de receptores de

factores de crecimiento epidérmicos (EGFR), los que conforman un sistema de activación de segundos mensajeros, gatillando una serie de efectos biológicos, incluyendo crecimiento y proliferación celular. A diferencia de otros miembros de la familia del EGFR, HER2 no tiene un ligando específico, por lo que su activación está determinada por su homodimerización (unión de dos receptores HER2 idénticos) o por heterodimerización con otros receptores (unión a HER1, HER3 o HER4), los cuales sí dependen de un ligando para su activación (factores de crecimiento)¹⁰.

De acuerdo a su última actualización presentada el año 2018, la Asociación Americana de Oncología Médica (ASCO) y el colegio americano de patólogos (ASCO CAP)⁵, recomiendan establecer el estatus de CM HER2+ cuando existe una sobreexpresión de HER2 demostrada a través de la técnica de inmunohistoquímica (IHQ) e informada como 3+ o 2+ (equivoco). En el caso de 2+ se requiere además una confirmación de la amplificación de *ErbB2* mediante hibridación in situ (*HER2/CEP17* $\geq 2,0$ y un promedio de copias de *ErbB2* $\geq 4,0$ señales por célula). Una IHQ 2+ o equivoco se define como la tinción completa de membrana de forma débil a moderada en más del 10% de las células tumorales y 3+ como la tinción completa e intensa de más del 10% de estas. A diferencia de lo recomendado por la guía ASCO CAP⁵, que sugiere estudio de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) solo en casos HER2 2+ (equivoco), en Chile se exige una confirmación por FISH en todas las pacientes (Ley Ricarte Soto: PROTOCOLO 2018 Tratamiento basado en Trastuzumab para el Cáncer de Mama que Sobreexpresan el Gen HER2, https://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/articulos-18156_recurso_1.pdf). Por lo tanto, en esta revisión nos referiremos a CM HER2+ como aquellos tumores que muestran “sobreexpresión” de HER2 por IHC, según los criterios ya mencionados, o “amplificación” del gen evaluada por FISH.

Otra forma de aproximarse a los subtipos del CM es a través de plataformas genómicas que evalúan, mediante la presencia de mutaciones en un grupo seleccionado de genes, las vías moleculares dominantes en el tumor; clasificando así a los CM en subtipos moleculares o intrínsecos. Prat y col¹¹, al analizar en detalle el perfil genético-molecular de biopsias de pacientes con CM, utilizando la plataforma genómica “PAM50”, mostró que en CM HER-positivos el subtipo intrínseco HER2-enriquecido es el más frecuente, representando el 30-60% de los casos, y que se caracteriza por alta proliferación de genes relacionados con HER2 y baja expresión de

RE y genes “luminales” como RP y FOXA1. Esta clasificación por subtipos intrínsecos aún no es completamente aplicable a la práctica clínica, al no tener un correlato terapéutico definido; por lo tanto, su aplicación está principalmente reservada, por ahora, a ensayos clínicos².

Epidemiología

Como se mencionó anteriormente, datos basados en cohortes internacionales estiman que el CM HER2+ representa un 15%-25% del total de casos de CM³. No obstante, en Chile la incidencia de CM HER2+ es desconocida, dada la ausencia de estudios poblacionales. De acuerdo a nuestros datos, de un total de 7.910 pacientes en nuestro registro longitudinal de pacientes con CM atendidos en el CECA UC y SSMSO entre el 2000 y el 2020, un 20% corresponden a neoplasias HER2+. De estas, un 65% presentaba expresión de RH, es decir triple positivo luminal (RE+/RP+, HER2+) (Figura 1)¹².

Presentación y características clínicas

Histológicamente el CM HER2+ se caracteriza por una elevada proliferación celular asociada a etapas más avanzadas de la enfermedad al diagnóstico (Figura 2). Comparado con otros subtipos, el CM HER2+ se presenta en pacientes más jóvenes¹³. En nuestro registro, la mediana de edad al diagnóstico en CM HER2+ fue de 53,9 años *versus* 58,2 años en HER2- ($p < 0,001$, Kruskal-Wallis).

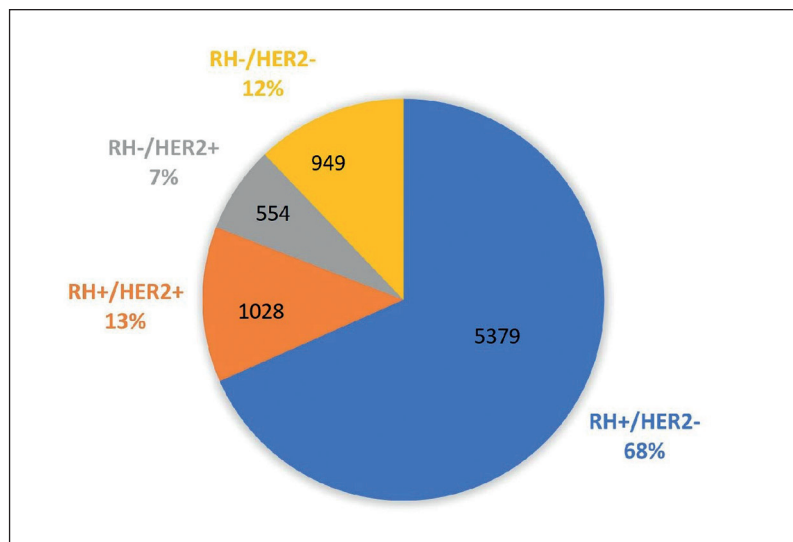
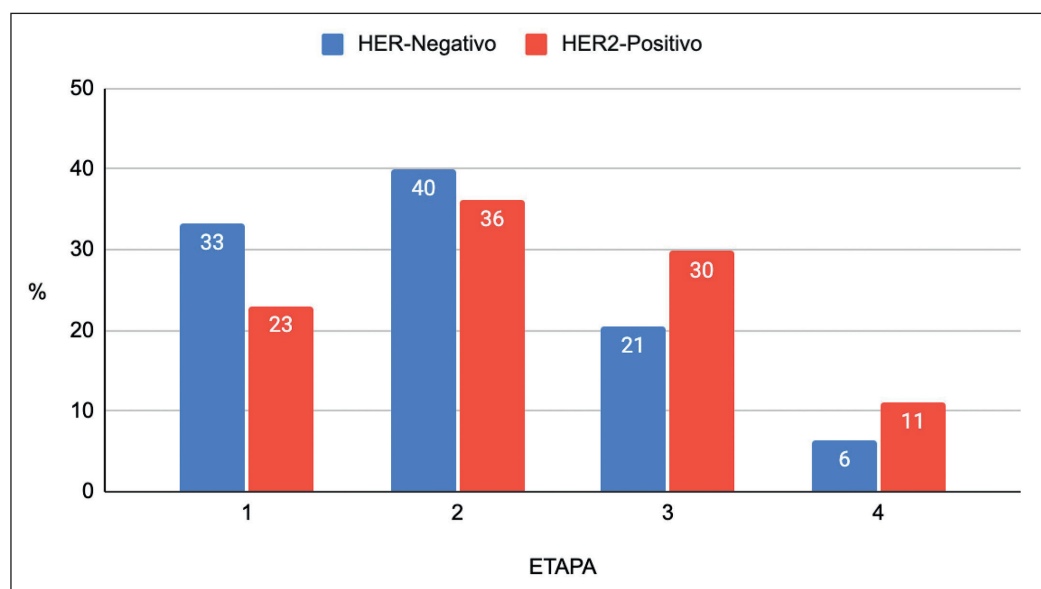


Figura 1. Distribución de subtipos de CM según estado de receptores hormonales y HER2 determinados por inmunohistoquímica en una cohorte de pacientes chilenas (2000-2020). Abreviaciones: RH: receptor hormonal (estrógeno y/o progesterona); HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2; CM: cáncer de mama.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Figura 2. Distribución por etapas al debut de cáncer de mama HER2-positivo vs HER2-negativo. Abreviaciones: HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2. Etapas al debut $p < 0,001$.



Entre los pacientes HER2+, un 11,1% debutó con enfermedad metastásica (Figura 2), y un 15% cursó con una recurrencia sistémica de la enfermedad (mediana de seguimiento: 57 meses). Esta tasa de recidiva no fue significativamente distinta del 13,2% observado en CM HER2- ($p = 0,07$). Sin embargo, al comparar la recidiva de HER2+ *versus* tumores “luminales” RH (+) esta diferencia es significativa (15% vs 11,8%, respectivamente; $p < 0,01$), este análisis excluye a tumores “triple negativos” (RE-, RP-, HER2-). Tal como mencio-

namos, las recurrencias de CM HER2+ ocurren más precozmente, con una mediana a la recidiva de 34 meses vs. 44 meses en el grupo HER2- ($p < 0,001$). Basados en nuestros datos especulamos que esta diferencia estaría dada por pacientes de CM HER2+ “puro” (RH-/HER2+), las cuales presentan una mediana de tiempo a la recurrencia de 43,5 meses versus 23,5 meses en pacientes RH+/HER2+ ($p < 0,001$, Kruskal-Wallis).

El concepto de CM avanzado (CMA) es utilizado para referirse a pacientes con tumores inoperables o con enfermedad sistémica. Esto incluye a pacientes que son diagnosticados en esa condición (CMA al debut, etapa IV o *de novo*) o aquellos cuyas recurrencias cumplen dichas características. La Tabla 2 muestra los sitios de metástasis viscerales y del SNC en pacientes con CMA de nuestro registro, de acuerdo a subtipo (HER2+ o HER2-, Tabla 2A) y según su expresión de RH (Tabla 2B). Como se puede observar, el compromiso visceral y del SNC son más frecuentes en tumores HER2+; particularmente en los HER2+ puros (RH-).

Tabla 2A. Sitios de enfermedad metastásica en pacientes con CMA según status de HER2

	HER2+	HER2-	P
Sitio de 1ª MT visceral	66,6%	48,7%	0,0001*
Compromiso SNC como sitio de 1ª MT	13,7%	6,3%	0,0001*
MT SNC en cualquier momento evolución	29,3%	13,6%	0,0001*

Tabla 2B. Sitios de enfermedad metastásica en pacientes con CMA HER2+, según expresión de receptores hormonales

	RH+/HER2+	RH-/HER2+	P
Sitio de 1ª MT visceral	63,4%	71,7%	0,14
Compromiso SNC como sitio de 1ª MT	11,9%	16,7%	0,24
MT SNC en cualquier momento evolución	23,8%	38,3%	0,006*

CMA: cáncer de mama avanzado; HER2: receptor de factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2; MT: metástasis; RH: receptor hormonal.

Manejo sistémico del cáncer de mama HER2-positivo

Enfermedad localizada

Tratamiento (neo)adyuvante

Actualmente, el tratamiento sistémico estándar aprobado para el CM HER2+ localizado consiste

en quimioterapia neoadyuvante (QTNA) asociada a terapia anti-HER2, la cual incluye anticuerpos monoclonales dirigidos contra HER2, tales como trastuzumab y pertuzumab. Este último fue aprobado en base a estudios de fase II que mostraron un aumento en tasa de respuesta patológica completa, (RPC) versus terapia neoadyuvante estándar combinada de quimioterapia y trastuzumab¹⁴. En relación a la quimioterapia, los tumores HER2+ son altamente sensibles a las antraciclinas, no obstante, dado su menor beneficio clínico, su mayor toxicidad asociada (incluyendo hasta 5 veces más cardiotoxicidad) y la disponibilidad de nuevas terapias anti-HER2 más eficaces, su uso es cada vez más cuestionado¹⁵. De hecho, el año 2021 la *National Comprehensive Cancer Network Guidelines* (NCCN) eliminó la terapia basada en antraciclinas de la lista de “regímenes preferidos” para pacientes con CM localizado HER2+, quedando solo sugerida en casos especiales tales como mujeres embarazadas con diagnóstico de CM HER2+, donde el uso de trastuzumab estaría contraindicado. Como alternativas a la antraciclinas y basado en estudios prospectivos, esta guía sugiere esquemas de quimioterapia en base a taxanos y carboplatino acompañando a la terapia anti-HER2¹⁵.

Por otra parte, el uso de QTNA presenta una serie de ventajas asociadas: 1) permite evaluar la respuesta al tratamiento *in vivo*; 2) aumenta la tasa de preservación de la mama; 3) evita la disección axilar en pacientes que logran respuesta axilar completa; y 4) ofrece información pronóstica, abriendo una ventana terapéutica para el tratamiento adyuvante, según los resultados obtenidos en la biopsia quirúrgica¹⁶. Estudios demuestran un aumento de la supervivencia global (SG) en las pacientes que presentan una RPC post QTNA, definida como la desaparición del tumor invasor en la biopsia quirúrgica post QTNA (ypT0/Tis N0)¹⁷. De acuerdo a nuestros datos, un 46% de las pacientes de CM HER2+ logró una RPC tras su QTNA. En este subgrupo, las pacientes que recibieron quimioterapia asociada a trastuzumab y pertuzumab (bloqueo dual) lograron una mayor tasa de RPC (62%), particularmente en el subgrupo de CM HER2 puro (77,8%) (Figura 3). En pacientes que no logran RPC, la recomendación para el manejo sistémico posterior a la neoadyuvancia consiste en reemplazar trastuzumab por un inmunocóncugado denominado trastuzumab emtansina (T-DM1), el cual se compone de trastuzumab unido a un compuesto citotóxico anti microtúbulos (llamado emtansina). La Figura 4 detalla el diseño de un inmunocóncugado, en el que se asocia un anticuerpo monoclonal específico a una droga de quimioterapia-citotóxica convencional. Estudios

han demostrado que T-DM1 reduce las recurrencias invasoras en hasta un 10% en comparación con la mantención del tratamiento con trastuzumab por 1 año¹⁸. En este mismo escenario, el inmunocóncugado de trastuzumab deruxtecan (TDXd), que ya ha mostrado su superioridad frente a T-DM1 en pacientes metastásicos (ver más adelante), está siendo evaluado en un estudio Fase III actualmente en curso (*Destiny-Breast 05 NCT04622319*).

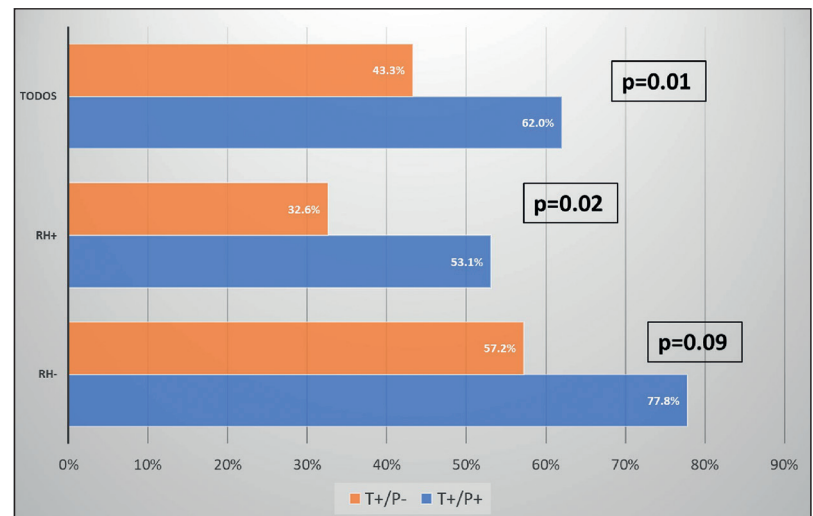


Figura 3. Tasa de respuesta patológica completa en cáncer de mama HER2-positivo, según expresión de receptores hormonales y tratamiento recibido. Abreviaciones: T+/P-: trastuzumab monoterapia; T+/P+: trastuzumab + pertuzumab.

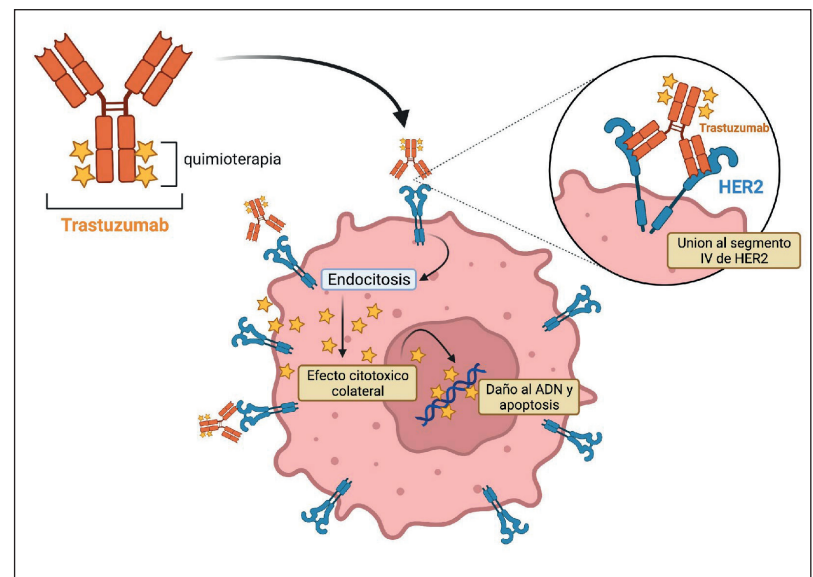


Figura 4. Diseño y mecanismos de acción de anticuerpos monoclonales conjugados (inmunocóncugados). Abreviaciones: HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2; ADN: ácido desoxirribonucleico.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

En los pacientes que alcanzan una RPC tras el tratamiento neoadyuvante, la recomendación actual es continuar el tratamiento con trastuzumab por 1 año^{19,20}. Adicionalmente, en ciertos casos tales como pacientes con alto riesgo de recurrencia por alta carga tumoral, fundamentalmente determinado por la presencia de ganglios comprometidos al diagnóstico, se recomienda mantener pertuzumab. Esto se basa en los resultados del estudio APHINITY que mostró un discreto beneficio en este grupo de pacientes al reducir en hasta un 5% el riesgo de recurrencia invasora²¹. Para los CM HER+ luminales se mantienen las recomendaciones de tratamiento hormonal ya descritas para pacientes con CM RH(+), incluida la opción de supresión ovárica en premenopáusicas²². En estos pacientes se puede considerar también la adición de un inhibidor de tirosina kinasa (TKi) con actividad pan-HER como neratinib por un año, el cual podría otorgar un beneficio reduciendo la tasa de recurrencia en pacientes con tumores localmente avanzados (con compromiso ganglionar). Sin embargo, su uso está asociado a una alta toxicidad, principalmente diarrea²³.

Tratamiento adyuvante

En pacientes con tumores pequeños (< 2 cm), sin compromiso ganglionar (etapa I), se recomienda optar por la cirugía y tratamiento adyuvante combinado. En estos casos, la terapia con paclitaxel semanal y trastuzumab (TH) mostró excelentes resultados en un ensayo clínico publicado en 2015 por Tolaney et al, que también mostró menor toxicidad comparado con el tratamiento citotóxico convencional de 2 o más citotóxicos combinado con trastuzumab²⁴. Desde la publicación de este estudio tenemos en nuestro registro 124 pacientes diagnosticados con CM HER2+ etapa I. De ellas, 84 han recibido quimioterapia, 75% con el esquema TH. Con una mediana de seguimiento aún acotada de 24 meses, la sobrevida libre de recurrencia alcanza un 98%, proporción muy similar a la reportada por Tolaney et al. Por otro lado, el tratamiento adyuvante con T-DM1 por 1 año, es una alternativa en pacientes que desean evitar la alopecia como evento adverso²⁵. La Figura 5A muestra un algoritmo de manejo para el CM HER2+ localizado que resume sugerencias entregadas por guías clínicas adaptadas a nuestra realidad⁵⁻⁹.

Actualmente, el estándar de duración del tratamiento con trastuzumab adyuvante es de 12 meses. Sin embargo, aún está en discusión si es posible acortar este período a 6 meses en ciertos casos^{19,20}. Finalmente, estudios sugieren que pacientes con baja carga de enfermedad con tumores < 0,5 cm

y sin compromiso linfonodal (T1aN0) podrían no beneficiarse de la terapia sistémica combinada, ya que por lo general estos pacientes presentan un bajo riesgo de recurrencia metastásica²⁶.

Enfermedad avanzada

Como ya mencionamos, el 11% de los CM HER2+ presentan enfermedad metastásica al diagnóstico y un 15% de los diagnosticados en etapas precoces presentará una recurrencia a distancia, la gran mayoría antes de 5 años²⁷. En nuestros registros, la mediana de SG en CMA HER2+ es de 24 meses y se eleva a más de 6 años (78 meses) en aquellas pacientes que reciben tratamientos paliativos combinados de trastuzumab y pertuzumab. Este valor es mayor a lo descrito en estudios pivotales que sustentan el bloqueo dual anti-HER2 como estándar de tratamiento²⁸.

El tratamiento de primera línea para el CMA HER2+ depende, fundamentalmente, del tiempo transcurrido hasta la recurrencia, con posterioridad al tratamiento adyuvante o de si se trata de enfermedad metastásica al diagnóstico (*de novo*). En los pacientes que presentan recurrencia de la enfermedad posterior a 12 meses tras completar su tratamiento adyuvante o los que debutan con enfermedad metastásica, el estándar de tratamiento es quimioterapia con taxanos, tales como docetaxel²⁸ o paclitaxel²⁹ (este último con menor toxicidad) asociada a trastuzumab y pertuzumab. Estos esquemas han demostrado un beneficio significativo en SG, con una mediana de 57 meses²⁸ y con un 16% de pacientes vivos y sin progresión de enfermedad a los 8 años de seguimiento³⁰.

Por otra parte, en los pacientes que presentan recurrencia de la enfermedad antes de 6 meses, tras haber completado su tratamiento sistémico adyuvante con trastuzumab, se recomienda el uso de terapia con T-DM1 o TDxd. Asimismo, las pacientes que presentan recurrencia de la enfermedad desde los 6-12 meses posterior a tratamiento y que no hayan sido expuestas a pertuzumab, podrían beneficiarse del tratamiento con taxanos, trastuzumab y pertuzumab.

La Figura 5B presenta un algoritmo del manejo de CMA HER2+ que resume sugerencias de guías clínicas y adaptadas a opciones de tratamientos disponibles en Chile⁵⁻⁹.

Terapias moleculares aprobadas en cáncer de mama HER2-positivo

Recientemente, el uso de terapias anti-HER2 ha crecido de forma exponencial debido al desarrollo de moléculas pequeñas inhibidoras de tirosina kina-

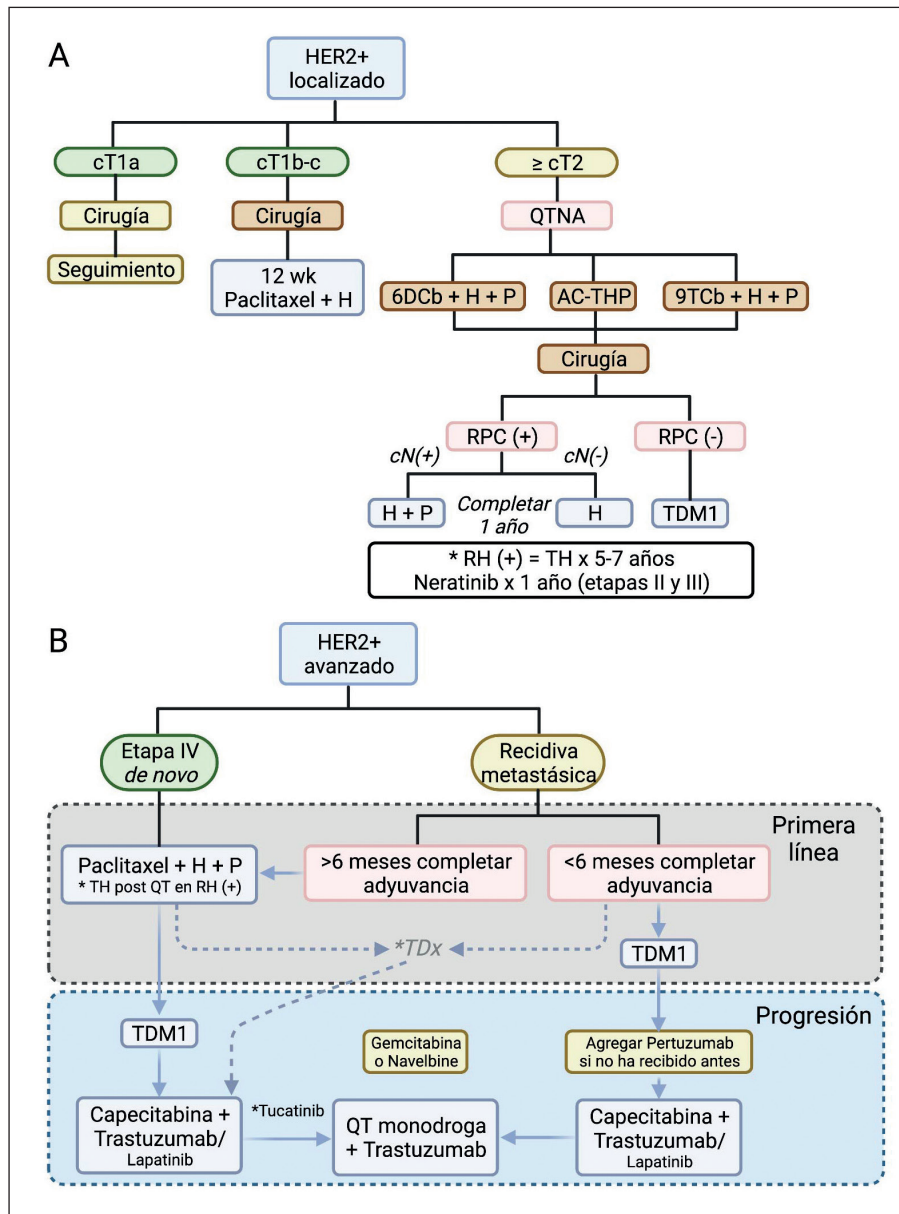


Figura 5. Algoritmo de manejo sistémico para CM HER2+ localizado (**A**) o avanzado (**B**). Abreviaciones: QTNA: quimioterapia neoadyuvante; DCb: docetaxel + carboplatino cada 3 semanas; TCb: paclitaxel + carboplatino; wPaclitaxel: dosis semanal; H: trastuzumab; P: pertuzumab; AC-T: doxorubicina + ciclofosfamida y paclitaxel; rPC: respuesta patológica completa; T-DM1: trastuzumab emtansina; RH: receptores hormonales; TH: terapia hormonal; H: trastuzumab; P: pertuzumab; T-DM1: trastuzumab emtansina; RH: receptores hormonales; TH: terapia hormonal; wPaclitaxel: dosis semanal; TDx: trastuzumab deruxtecan.

sa como lapatinib, neratinib y tucatinib, además de anticuerpos conjugados que permiten un tratamiento citotóxico dirigido con alta efectividad. El T-DM1 fue el primer inmunocóncito en demostrar beneficio en SG para pacientes que progresaron a tratamiento con trastuzumab. Este fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos en el año 2013³¹ y continúa siendo el estándar de tratamiento de segunda línea en muchas partes del mundo. Por otro lado, estudios iniciales con trastuzumab deruxtecan (TDxd), un

fármaco que conjuga un anticuerpo monoclonal con un citotóxico inhibidor de la topoisomerasa 1, mostraron resultados positivos en pacientes expuestos a múltiples líneas de tratamiento³². Posteriormente, el estudio fase III DESTINY-Breast 03 comparó TDxd versus T-DM1 en segunda línea, mostrando un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión en favor de TDxd y tasas de respuesta sobre el 75%, pero una mayor toxicidad (principalmente enfermedad pulmonar intersticial, reportada en 10% de los pacientes). Por esta razón, en mayo de 2022 la

ARTÍCULO DE REVISIÓN

FDA aprobó su uso en pacientes con CMA HER2+ que hayan progresado tras una primera línea de terapia anti-HER2³³ (https://www.daiichisankyo.com/files/news/pressrelease/pdf/202205/20220505_E.pdf). En este tipo de pacientes, es altamente probable que el uso de inmunocombinados anti-HER2 irá, paulatinamente, ganando terreno, así como también en pacientes con enfermedad localizada. Más aún, estudios recientes han especulado sobre su uso en pacientes con CM y baja expresión de HER2 (IHK 1+), denominados HER2 “low”, dado el efecto citotóxico colateral que se produce sobre células vecinas que poseen baja o nula expresión de HER2³⁴.

Los TKIs, por otro lado, siguen jugando un papel importante, dada su mayor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, alcanzando así mayores concentraciones del fármaco en el SNC. Esta característica marca una diferencia con los anticuerpos monoclonales que alcanzan concentraciones más limitadas en SNC debido a su alto peso molecular. De hecho, tucatinib ha demostrado una alta tasa de respuesta en pacientes cuya enfermedad afecta al SNC (47% para metástasis activas) y mejoras en SG significativas en pacientes con múltiples líneas de tratamiento (mediana de 21 meses)³⁵. Por último, aparecen anticuerpos modificados, como margetuximab, el cual comparte la especificidad de trastuzumab por HER2, pero incorpora una región Fc (del Anticuerpo) modificada aumentando así su activación inmune. Esta terapia fue aprobada en combinación con quimioterapia para pacientes expuestos a 2 o más líneas de terapias Anti HER2³⁶.

Metástasis en el sistema nervioso central

De acuerdo a la literatura, alrededor de un 11% de las pacientes con CMA HER2+ debuta con metástasis en el SNC, un 33%-50% la desarrollará durante su seguimiento y en un 13% de pacientes este será su primer sitio de metástasis³⁷ (entre un 11 y 13% en nuestra población) Tabla 2A y 2B. Estos datos son similares a los reportados previamente por nuestro grupo (Tabla 3). Sin embargo, dada la disponibilidad de opciones de tratamiento la sobrevida de estas pacientes es mejor que otros subtipos. Debido a esto, las nuevas recomendaciones de etapificación para este grupo de pacientes con enfermedad avanzada (Etapa IV) incluye solicitar imágenes del SNC, incluso en personas asintomáticas³⁸.

El manejo del paciente con metástasis cerebrales está condicionado a la presencia o ausencia de lesiones sintomáticas. En el primer caso, la indicación es manejo local a través de radioterapia (radiocirugía u holocránea) o, en ciertos casos seleccionados, neurocirugía. Para lesiones asintomáticas o ya tratadas, el manejo sistémico sigue la misma secuencia descrita previamente; no obstante, si las lesiones se presentan posterior al tratamiento combinado de taxanos y doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab), la opción involucra el uso concomitante de tucatinib, trastuzumab y capecitabina. Esta recomendación se basa en los resultados del estudio fase III HER2Climb que demostró un beneficio significativo en respuesta y sobrevida (Tabla 3)³⁵.

Tabla 3. Estudios clínicos que reportan manejo, respuesta y sobrevida de pacientes con CM HER2-positivo y metástasis cerebrales

Estudio	Drogas	MTT activas			MTT tratadas/estables		
		ORR	SLP	SG	ORR	SLP	SG
CLEOPATRA ^{^ 28}	THP	-	-	-	-	15	34,4
EMILIA ^{^ 31}	T-DM1	-	-	-	-	5,9	26,8
LANDSCAPE ^{* 39}	Lap+C	65,9%	5,5	17,0	-		
HER2-Climb ³⁵	Tuca + H+ C	47,3%	9,6	21,4	-	13,9	21,6
	Plac + H+ C	20,0%	4,0	11,8	-	5,6	16,4
Destiny-Breast01 ³²	TDxd	-	-	-	41,2%	18,1	-
Destiny-Breast03 ³³	TDxd	-	-	-	63,9%	15,0	-
	T-DM1	-	-	-	33,4%	3,0	-
TUXEDO-1 ^{*a 40}	T-Dxd	73,3%	14,0	NR	-	-	-

[^]Excluyeron pacientes con metástasis cerebrales al inicio, por lo que los datos obtenidos son en base a pacientes que presentaron compromiso del sistema nervioso central durante estudio. ^{*}Estudio Fase II que incluyó 45 pacientes. ^aEstudio Fase II que incluyó 15 pacientes expuestos previamente a terapia anti-HER2. Abreviaciones: MTT: metástasis; ORR: overall response rate; SLP: sobrevida libre de progresión; SG: sobrevida global; THP: docetaxel, trastuzumab y pertuzumab; T-DM1: trastuzumab emtansina; TDxd: trastuzumab deruxtecan; Tuca: tucatinib; C: capecitabina; Plac: placebo; Lap: lapatinib; NR: Not reached.

Conclusiones

El CM HER2+ afecta a mujeres más jóvenes y se presenta en etapas más avanzadas. Además, posee un alto riesgo de recurrencia precoz y a distancia. La creciente aparición de nuevas terapias para el manejo de la enfermedad tanto precoz como avanzada han modificado drásticamente el tratamiento y el pronóstico de los pacientes. Por tanto, es altamente probable que a mediano y corto plazo estas estrategias de tratamiento sufran más cambios.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés: Ninguno.

Financiamiento: Proyecto CyberGrant Pfizer n°60322449 y Fundación Chile Sin Cáncer.

Bibliografía

- Ward ZJ, Walbaum M, Walbaum B, Guzman MJ, Jimenez de la Jara J, Nervi B, et al. Estimating the impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis and survival of five cancers in Chile from 2020 to 2030: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol.* 2021;22:1427-37. doi:10.1016/S1470-2045(21)00426-5
- Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52. doi:10.1038/35021093
- Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet (London, England).* 2017;389(10087):2415-29. doi:10.1016/S0140-6736(16)32417-5
- Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol.* 2010;28:92-8. doi:10.1200/JCO.2008.19.9844
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1364-82. doi:10.5858/arpa.2018-0902-SA
- Giordano SH, Elias AD, Gradishar WJ. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5S):605-10. doi:10.6004/jncn.2018.0043
- Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:2433-43. doi:10.1200/JCO.2018.78.8604
- Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:2804-7. doi:10.1200/JCO.2018.79.2713
- Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:2736-40. doi:10.1200/JCO.2018.79.2697
- Brennan PJ, Kumagai T, Berezov A, Murali R, Greene MI, Kumogai T. HER2/neu: mechanisms of dimerization/oligomerization. *Oncogene.* 2000;19:6093-101. doi:10.1038/sj.onc.1203967
- Prat A, Pascual T, Adamo B. Intrinsic molecular subtypes of HER2+ breast cancer. *Oncotarget.* 2017;8:73362-3. doi:10.18632/oncotarget.20629
- Acevedo F, Sánchez C, Walbaum B. Terapia personalizada en cáncer de mama precoz. Implicancias prácticas. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2022;33:17-24.
- Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottensen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol.* 2016;34:3308-14. doi:10.1200/JCO.2015.65.8013
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:791-800. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:1273-83. doi:10.1056/NEJMOA0910383
- Rastogi P, Geyer CE, Mamounas EP, DeMichele A. Drug Development: Neoadjuvant Opportunities in Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2013; 73-9. doi:10.14694/EdBook_AM.2013.33.73
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet (London, England).* 2014;384(9938):164-72. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28. doi:10.1056/NEJMOA1814017

ARTÍCULO DE REVISIÓN

19. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet* (London, England). 2019;393(10191):2591-8. doi:10.1016/S0140-6736(19)30653-1
20. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2019;393(10191):2599-612. doi:10.1016/S0140-6736(19)30650-6
21. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:122-31. doi:10.1056/NEJMOA1703643
22. Bradley R, Braybrooke J, Gray R, Hills RK, Liu Z, Pan H, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol*. 2022;23:382-92. doi:10.1016/S1470-2045(21)00758-0
23. Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1688-700. doi:10.1016/S1470-2045(17)30717-9
24. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:134-41. doi:10.1056/NEJMOA1406281
25. Tolaney SM, Tayob N, Dang C, Yardley DA, Isakoff SJ, Valero V, et al. Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:2375-85. doi:10.1200/JCO.20.03398
26. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5693-9. doi:10.1200/JCO.2009.22.0962
27. Sánchez C, Camus M, Medina L, Oddo D, Artigas R, Pérez Sepúlveda A, et al. Clinico-Pathologic Subtypes of Breast Cancer Primary Tumors Are Related to Prognosis after Recurrence. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:5081-6. doi:10.22034/APJCP.2016.17.12.5081
28. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:724-34. doi:10.1056/NEJMOA1413513
29. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Campone M, et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol*. 2021;32:1245-55. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.024
30. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:519-30. doi:10.1016/S1470-2045(19)30863-0
31. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783-91. doi:10.1056/NEJMOA1209124
32. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:610-21. doi:10.1056/NEJMOA1914510
33. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1143-54. doi:10.1056/NEJMOA2115022
34. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38:1951-62. doi:10.1200/JCO.19.02488
35. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:597-609. doi:10.1056/NEJMOA1914609
36. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:573-84. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7932
37. Swain SM, Baselga J, Miles D, Im YH, Quah C, Lee LF, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol*. 2014;25:1116-21. doi:10.1093/annonc/mdu133
38. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours □. *Ann Oncol*. 2021;32:1332-47. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.016
39. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:64-71. doi:10.1016/S1470-2045(12)70432-1
40. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roeder-Schur S, et al. 165MO Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive breast cancer patients (pts) with active brain metastases: Primary outcome analysis from the TUXEDO-1 trial. *Ann Oncol*. 2022;33:S198. doi:10.1016/J.ANNONC.2022.03.184