



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama

Real world study of pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy versus trastuzumab-chemotherapy in neoadjuvant treatment of breast cancer

Rocío Díaz-Acedo¹, Silvia Artacho-Criado¹, Mercedes Galván-Banqueri¹, Pilar López-Álvarez²

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen de Valme, Área Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España. ²Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de Valme, Área Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España.

Autor para correspondencia

Rocío Díaz Acedo
Servicio de Farmacia
Hospital de Valme
Carretera de Cádiz, s/n.
Planta Semisótano,
41014 Sevilla, España.

Correo electrónico:
rocio.diaz.acedo.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 27 de noviembre de 2019;
aceptado el 21 de enero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11376

Cómo citar este trabajo

Díaz-Acedo R, Artacho-Criado S, Galván-Banqueri M, López-Álvarez P. Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama. *Farm Hosp.* 2020;44(3):96-9.

Resumen

Objetivo: El objetivo primario del estudio es comparar la efectividad de trastuzumab-quimioterapia con y sin pertuzumab. Como objetivo secundario se busca evaluar la seguridad cardiaca del tratamiento.

Método: Estudio observacional retrospectivo que incluyó todas las pacientes tratadas con pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia ($n = 10$) o trastuzumab-quimioterapia ($n = 13$) (enero 2015-diciembre 2018) en un hospital de especialidades, que cumplieran los criterios establecidos por la Comisión Central para la Optimización y Armonización de la farmacoterapia del Servicio Andaluz de Salud para uso de pertuzumab en neoadyuvancia: tumor HER2 positivo, receptores hormonales negativos, con alto riesgo de recaída (tumor > 2 cm o afectación ganglionar). Para valorar la efectividad se utilizó la respuesta completa patológica, y para la seguridad cardiaca, el descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 10%.

Resultados: La respuesta completa patológica fue superior en el grupo con pertuzumab (70,0% versus 30,8%). La seguridad cardiaca fue similar en ambos.

Conclusiones: Para las pacientes con tumores HER2 positivo y receptores hormonales negativos con criterios de alto riesgo que reciben pertuzumab, la respuesta completa patológica resulta superior, sin observarse incremento de la toxicidad cardiaca.

Abstract

Objective: The primary objective of the study is to compare the effectiveness of trastuzumab-chemotherapy with and without pertuzumab. As a secondary objective, we seek to evaluate the cardiac safety of the treatment.

Method: Retrospective observational study including all patients treated with either pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy ($n = 10$) or trastuzumab-chemotherapy ($n = 13$) (January 2015-December 2018) in a specialty hospital, which met the criteria established by the Commission Central for the Optimization and Harmonization of the pharmacotherapy of the Andalusian Health Service for the use of pertuzumab in neoadjuvance: HER2 positive tumor, negative hormonal receptors, with high risk of relapse (tumor > 2 cm or lymph node involvement). To assess effectiveness, the complete pathological response was used. For cardiac safety, the decrease in left ventricular ejection fraction greater than 10% was employed.

Results: Complete pathological response was superior in the pertuzumab group (70.0% vs. 30.8%). Cardiac safety was similar in both.

Conclusions: For patients with HER2 positive tumors and negative hormonal receptors with high risk criteria that receive pertuzumab, the complete pathological response is superior, with no increase in cardiac toxicity.

PALABRAS CLAVE

Pertuzumab; Trastuzumab; Respuesta completa patológica; Cáncer de mama; Neoadyuvancia.

KEYWORDS

Pertuzumab; Trastuzumab; Pathological complete response; Breast cancer; Neoadjuvance.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

En España, el cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer más diagnosticado, siendo la prevalencia a cinco años de 129.928 pacientes (GLOBOCAN 2018).

En la mayoría de los casos se diagnostica en estadios localizados y está indicado el tratamiento quimioterápico complementario adyuvante/neoadyuvante, presentando ambos similar eficacia en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. La terapia neoadyuvante presenta ventajas añadidas como permitir mayores tasas de cirugía conservadora de la mama².

En el 20-25% de los casos, el tumor sobreexpresa receptores HER2, siendo esto factor de mal pronóstico³. En los últimos años, trastuzumab + quimioterapia (T-QT) se ha considerado el tratamiento de elección en estos tumores⁴. Pertuzumab, al igual que trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 que actúa sobre un subdominio diferente al utilizado por trastuzumab, resultando ambos complementarios en el bloqueo del receptor en la célula tumoral. Pertuzumab en neoadyuvancia está indicado junto a trastuzumab + quimioterapia (PT-QT) en cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con alto riesgo de recaída⁵.

Para evaluar la eficacia de pertuzumab en neoadyuvancia, se dispone de dos ensayos fase II: NeoSphere y Tryphaena. El primero evaluó diferentes combinaciones de pertuzumab y trastuzumab con docetaxel, siendo la variable principal la respuesta completa patológica (RCp). Se observó mayor RCp con pertuzumab-trastuzumab-docetaxel (grupo B) y un mayor beneficio en aquellas pacientes que no expresaban receptores hormonales (RH)⁶. El ensayo Tryphaena⁷ evaluó la seguridad cardiaca y la eficacia de diversos regímenes de tratamiento neoadyuvante, incluyendo pertuzumab y trastuzumab.

La utilización de la RCp en ambos ensayos fue permitida por la European Medicines Agency (EMA) por la correlación observada de la misma con supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, pero sin estar validada como variable subrogada de supervivencia^{8,9}, por lo que la EMA solicitó un ensayo confirmatorio, Aphinity¹⁰, que incluyó a pacientes en adyuvancia y utilizó como variable principal la supervivencia libre de enfermedad invasiva. En este ensayo se realizó un análisis de subgrupos según la afectación ganglionar y solamente se observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con ganglios positivos.

En este escenario, la Comisión Central para la Optimización y la Armonización Farmacoterapéutica (CCOAF) del Servicio Andaluz de Salud estableció como condición necesaria para el uso de pertuzumab en neoadyuvancia que los pacientes tuvieran tumor HER2 positivo RH negativos con alto riesgo de recaída, definido como tumor > 2 cm o afectación ganglionar¹¹.

El objetivo principal de este estudio es evaluar y comparar los resultados de efectividad del tratamiento neoadyuvante con T-QT con/sin per-

tuzumab. Como objetivo secundario, evaluar la seguridad cardiaca del tratamiento en ambos grupos.

Métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que incluyó todas las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo RH negativos que recibieron tratamiento neoadyuvante (enero 2015-diciembre 2018) en un hospital de especialidades y que cumplían los criterios CCOAF de alto riesgo de recaída: tumor > 2 cm o afectación ganglionar. Se diferenciaron dos grupos de pacientes en función del tratamiento recibido: T-QT (trastuzumab + docetaxel-carboplatino, epirrubicina-ciclofosfamida + docetaxel u otros de eficacia equivalente) o PT-QT (PT-docetaxel-carboplatino).

Se recogieron variables descriptivas (edad, tamaño tumoral, Ki67, grado histológico, afectación ganglionar y tratamiento neoadyuvante recibido) y clínicas (efectividad/seguridad). Para medir la efectividad, se utilizó la RCp tras neoadyuvancia (considerando RCp la ausencia total de células neoplásicas en mama y axila, según los criterios de Symmans¹²; equivalente al grado 5 en la clasificación de Miller y Payne). Para medir la seguridad, se consideró la aparición de un descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 10% tras neoadyuvancia.

Los datos se recogieron del programa de prescripción de quimioterapia Farmis-Oncofarm[®] y de la historia clínica electrónica disponible en el hospital y fueron procesados mediante el programa Microsoft Excel[®].

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

Resultados

Se incluyeron 13 pacientes en el grupo T-QT y 10 en el grupo PT-QT, cuyas características basales se recogen en la tabla 1.

El porcentaje de pacientes que consiguió RCp fue del 70,0% en el grupo PT-QT frente al 30,8% del grupo T-QT. En la tabla 2 se detalla la RCp según los criterios de alto riesgo que presentaban las pacientes.

Se registraron dos casos de descenso de FEVI > 10% en el grupo T-QT y uno en el grupo PT-QT (16,7% versus 10,0%), pero ninguna paciente alcanzó FEVI < 45% (aunque se alcanzaron valores de FEVI postquimioterapia del 48% en una paciente del grupo T-QT y del 45% en una paciente del grupo PT-QT).

Discusión

Hasta donde conocen los autores, se han publicado tres estudios en vida real de pertuzumab en neoadyuvancia¹³⁻¹⁵, pero este es el primero que ha seleccionado a las pacientes que más se podrían beneficiar del uso del fármaco (según criterios CCOAF). Es interesante confirmar si estos criterios de selección, escogidos en base a los resultados obtenidos en los ensayos pivotales de pertuzumab en neoadyuvancia, suponen en la práctica clínica habitual una mejora de la efectividad de los tratamientos.

Tabla 1. Características basales de las pacientes

Variable	Grupo PT-QT (n = 10)	Grupo T-QT (n = 13)
Edad mediana, años (rango)	48,9 (33,0-72,0)	52,0 (30,0-76,0)
Tamaño mediano, cm (rango)	2,4 (0,8-9,8)	2,7 (1,7-10,0)
Ki67 mediano, % (rango)	54 (30-80)	60 (20-80)
Grado histológico de Nottingham, n (%)		
– Grado 2	2 (20,0%)	5 (38,5%)
– Grado 3	8 (80,0%)	8 (61,5%)
Afectación ganglionar, n (%)		
– Sí	6 (60,0%)	7 (53,9%)
– No	4 (40,0%)	6 (46,1%)
Tratamiento quimioterápico recibido, n (%)		
– Docetaxel-carboplatino x 6	10 (100,0%)	4 (30,8%)
– Epirrubicina-ciclofosfamida x 4 + docetaxel x 4	0 (0,0%)	8 (61,5%)
– Otros	0 (0,0%)	1 (7,7%)

PT-QT: pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia; T-QT: trastuzumab-quimioterapia.

Tabla 2. Respuesta completa patológica en función de los criterios de alto riesgo de las pacientes

GRUPO PT-QT (n = 10)		GRUPO T-QT (n = 13)	
Tasa global de RCp, n (%)	7 (70,0%)	Tasa global de RCp, n (%)	4 (30,8%)
Criterio de riesgo (n)	RCp, n (%)	Criterios de riesgo (n)	RCp, n (%)
Afectación ganglionar		Afectación ganglionar	
Sí (n = 6)	6 (83,3%)	Sí (n = 7)	3 (42,8%)
No (n = 4)	2 (50,0%)	No (n = 6)	1 (16,7%)
Tamaño tumoral		Tamaño tumoral	
> 2 cm (n = 7)	5 (71,4%)	> 2 cm (n = 11)	4 (36,4%)
≤ 2 cm (n = 3)	2 (66,7%)	≤ 2 cm (n = 2)	0 (0,0%)
Afectación ganglionar y tamaño tumoral > 2 cm (n = 4)	3 (75,0%)	Afectación ganglionar y tamaño tumoral > 2 cm (n = 5)	3 (60,0%)

PT-QT: pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia; RCp: respuesta completa patológica; T-QT: trastuzumab-pertuzumab-quimioterapia.

En este estudio, el porcentaje de pacientes que alcanzó RCp es muy superior en el grupo que recibió pertuzumab. Además, la tasa de RCp en dicho grupo fue superior a la observada en los ensayos pivotaes de pertuzumab en neoadyuvancia: 32,7% de RCp en mama y axila en el ensayo NeoSphere para las pacientes del grupo B (PT-docetaxel) y 51,9% para las del brazo C del ensayo Tryphaena (PT-docetaxel-carboplatino; esquema recibido por las pacientes de este estudio). En el subgrupo de pacientes RH negativos del brazo B del NeoSphere se observa, sin embargo, una tasa de RCp del 63,2%, más similar a la objetivada en este estudio en vida real (70,0%) para el grupo PT-QT, donde todas las pacientes presentaban RH negativos por ser criterio de inclusión. Otros estudios en vida real muestran tasas de RCp para pertuzumab neoadyuvante inferiores a la observadas en este estudio (52,8%¹³ y 59,0%¹⁴) y más semejantes a las de los ensayos pivotaes, pudiendo deberse estas diferencias igualmente a la selección menos estricta de las pacientes.

La aprobación de pertuzumab en neoadyuvancia por parte de la EMA estuvo condicionada a la comprobación de su eficacia con un ensayo confirmatorio (por no estar validada la RCp como variable subrogada de supervivencia)⁹. El ensayo confirmatorio¹⁰ realiza un análisis de subgrupos preespecificado según la afectación ganglionar, observándose supervivencia libre de enfermedad invasiva significativamente mayor con pertuzumab solamente en pacientes con ganglios positivos. En este estudio, la RCp en el grupo PT-QT fue también mayor entre las pacientes con afectación ganglionar.

Con respecto a la seguridad cardiaca, el 3,9% de las pacientes del brazo C del ensayo Tryphaena presenta descenso de la FEVI > 10% con FEVI postquimioterapia < 50%. En este estudio, aunque algunas pacientes presentaron descensos de la FEVI > 10% y dos alcanzaron un valor final < 50%, en ningún caso se alcanzaron valores < 45%, lo cual requeriría la interrupción temporal del tratamiento anti-HER2 en adyuvancia⁵.

Además, en el ensayo Tryphaena, la seguridad cardiaca es similar en los tres brazos (aunque reciben distintos esquemas de quimioterapia con/sin antraciclina). En este estudio, todas las pacientes en las que se registraron descensos de la FEVI > 10% recibieron tratamiento sin antraciclina, de modo que la toxicidad podría atribuirse al tratamiento anti-HER2.

La principal limitación del estudio es el reducido tamaño muestral. Además, solo el 30,8% de las pacientes del grupo T-QT recibió tratamiento quimioterápico con docetaxel-carboplatino, igual al recibido por todas las pacientes del grupo PT-QT. Aunque las demás pacientes del grupo

T-QT recibieron otros esquemas de práctica clínica habitual equivalentes en cuanto a efectividad según las guías de tratamiento, la mayoría de las pacientes recibió antraciclina (y ninguna en el grupo de PT-QT), lo que podría hacer menos comparables los resultados de seguridad cardiaca de ambos grupos.

Como conclusión, teniendo en cuenta las limitaciones anteriores, la RCp en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo RH negativos con criterios de alto riesgo (tumor > 2 cm o ganglios positivos) tratadas con PT-QT en neoadyuvancia se muestra superior a la observada con T-QT, sin que la adición de pertuzumab suponga incrementar la toxicidad cardiaca. Sería interesante prolongar el seguimiento para poder confirmar si pertuzumab supone también una ventaja en términos de supervivencia.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Pertuzumab está indicado en neoadyuvancia en cáncer de mama HER2 positivo en base a los resultados de ensayos fase II que utilizaron como variable de eficacia la respuesta completa patológica, considerada válida para estudios de neoadyuvancia, pero cuya correlación con las variables validadas de eficacia a largo plazo en este ámbito no ha sido completamente demostrada. Los estudios de utilización de medicamentos en vida real nos ayudan a confirmar la validez externa de los resultados de los ensayos clínicos.

Consideramos que este trabajo es relevante por proporcionar información sobre la efectividad de los tratamientos utilizados en práctica clínica habitual (con/sin pertuzumab) y, especialmente, por haber incluido a las pacientes a las que se les supone un mayor beneficio asociado a pertuzumab (por estar seleccionadas según criterios estrictos). Actualmente existen pocos estudios en vida real sobre pertuzumab en neoadyuvancia y, hasta donde conocen los autores, ninguno que haya seleccionado así a los pacientes.

Bibliografía

1. GLOBOCAN 2018 [Internet]. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer [consultado 01/06/2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
2. Velasco-Capellas M, Martínez-Peralta S, Cerdá-Serdá P, Estival-González A, Fernández-Bruno M, Lianes-Barragán P. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Senol Patol Mamar.* 2012;25(1):14-21.
3. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14(4):320-68.
4. 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(14):1273-83.
5. European Medicines Agency. Ficha técnica de pertuzumab (Perjeta®) [Internet] [consultado 01/06/2019]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140630129157/anx_129157_es.pdf
6. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32.

7. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, *et al*. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-84.
8. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Constantino JP, Wolmark N, *et al*. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164-72.
9. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, *et al*. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer with Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):751-60.
10. Von Minckwitz G, Procter M, 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(7):702-10.
11. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Informe Marco para inclusión en Guía Farmacoterapéutica y Protocolización en Andalucía: Pertuzumab en cáncer de mama HER2+ en neoadyuvancia. Comisión Central para la Optimización y Armonización Farmacoterapéutica (CCOAF) [Internet]. Noviembre 2017 [consultado 01/06/2019]. Disponible en: [http://taqwin.sas.junta-andalucia.es/sites/Pruebas/CCOAF/INFORMES MARCOS PARA INCLUSIÓN EN GUIA/IM 032017.PERTUZUMAB. INFORME MARCO. CCOAF.pdf](http://taqwin.sas.junta-andalucia.es/sites/Pruebas/CCOAF/INFORMES%20MARCOS%20PARA%20INCLUSIÓN%20EN%20GUIA/IM%20032017.PERTUZUMAB.INFORME.MARCO.CCOAF.pdf)
12. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, *et al*. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414-22.
13. Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P, Häberle L, Akpolat-Basci L, Hein A, *et al*. Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173:319-28.
14. Murthy RK, Raghavendra AS, Hess KR, Fujii T, Lim B, Barcenas CH, *et al*. Neoadjuvant pertuzumab-containing regimens improve pathologic complete response rates in Stage II to III HER2/neu-positive Breast Cancer: a retrospective, single institution Experience. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(6):1283-8.
15. Spring L, Niemierko A, Haddad S, Yuen M, Comander A, Reynolds K, *et al*. Effectiveness and tolerability of neoadjuvant pertuzumab-containing regimens for HER2-positive localized breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172:733-40.