

Expandiendo el uso de los nuevos anticuerpos conjugados en cáncer de mama metastásico



JOURNAL

VOL 4 - N° 60



MAYO 2023

CONTENIDO

ABSTRACT

Introducción del tema a tratar en inglés y español

AUTOEVALUACIÓN

Cortas preguntas que determinan la asimilación del contenido

ARTÍCULO

Texto resumen del artículo original e interpretación realizada por el autor del equipo editorial MPG Journal sobre el artículo original

REFERENCIAS

Bibliografías consultadas para la confección de este artículo

EDITORIAL

AUTORES

Flora López López

Oncología Médica

Hospital Universitario del Sureste (Arganda del Rey), Madrid

ESPECIALIDADES

Oncología

Digestivo

Medicina General

REVISTA ORIGINAL

Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer

Shanu Modi, William Jacot, Toshinari Yamashita, Joohyuk Sohn, María Vidal, Eriko Tokunaga et al. N Engl J Med.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama

Sobrexpresión Her2

Anticuerpo conjugado

KEY WORDS

Breast cancer

HER2 overexpression

Antibody drug conjugate

JOURNAL

VOL 4 - Nº 60



MAYO 2023

ABSTRACT

La sobre-expresión y amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) han sido empleadas como dianas terapéuticas en el cáncer de mama (CM) en todos los estadios. En los últimos años, se ha visto que niveles de expresión más bajos de este receptor, condición conocida como HER2-low, pueden beneficiarse del bloqueo de esta vía con nuevos anticuerpos conjugados (ADC), como muestra el estudio.

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) overexpression and amplification have been used as therapeutic targets in breast cancer (BC) at all stages. In recent years, we have found that lower receptor expression levels, a condition known as HER2-low, can benefit from blocking this pathway with new antibodies drug conjugated (ADC) as showed in this trial.

JOURNAL

VOL 4 - N° 60



MAYO 2023

ARTÍCULO

El DESTINY-Breast04 es un ensayo clínico fase 3 en el que se aleatorizaron 557 pacientes con CM metastásico HER2-low (definido como tinción por inmunohistoquímica 1+ o 2+ sin amplificación) en progresión a una o dos líneas de tratamiento previo a recibir trastuzumab-deruxtecan (T-Dxd) o quimioterapia (QT) a elección del investigador. El objetivo primario era la supervivencia libre de progresión (SLP) en las pacientes con receptores hormonales positivos (RH+), que se alcanzó con una diferencia estadísticamente significativa (10,1 vs 5,4 meses, HR 0,51, $p < 0,001$). La supervivencia global (SG) en las pacientes RH+ también fue superior en el brazo de T-Dxd respecto al control (23,9 vs 17,5 meses, HR 0,64, $p = 0,003$). Este beneficio se mantenía en todos los subgrupos con independencia del tratamiento previo, edad, raza, afectación visceral o expresión de HER2.

En las pacientes con receptores hormonales negativos (RH-), T-Dxd también fue superior en términos de SLP (8,5 vs 2,9 meses, HR 0,46) y SG (18,2 vs 8,3 meses, HR 0,48) respecto a la QT estándar, aunque no era el objetivo principal del estudio. La tasa de respuesta en la población global fue superior al 50% con T-Dxd, triplicando la alcanzada en el brazo control (52,3 vs 16,3%).

En cuanto a la tolerancia, se observaron eventos adversos grado 3 o superior en el 52,6% de la rama experimental y en el 67,4% de la rama control, a destacar mayor incidencia de enfermedad pulmonar intersticial con T-Dxd (12,1%) siendo letal en el 0,8% de los casos.

Hasta ahora habíamos reservado los anticuerpos anti-HER2 para las pacientes que considerábamos HER2 positivas (sobreexpresión por inmunohistoquímica 3+ o 2+ amplificado)¹. Sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos que conjugan un anticuerpo monoclonal (trastuzumab, antiHER2) con un citostático clásico (deruxtecan, inhibidor de topoisomerasa I) ha permitido ampliar el radio de acción de estas terapias. Gracias a un efecto conocido como “de vecindad” o “by-stander”, T-Dxd consigue un potente efecto antitumoral incluso en presencia de baja expresión de receptor.

Esto supone un gran impacto en CM avanzado, ya que pacientes previamente fenotipadas como HER2 negativas, ahora las reclasificamos como HER2-low3, ofreciéndoles un tratamiento dirigido eficaz. Esto es especialmente relevante en las pacientes con RH- y HER2-, clásicamente denominadas triple negativas (TN), en las que la QT convencional ofrece pobres resultados en supervivencia. La adición de la inmunoterapia y de otros ADC como sacituzumab-govitecan en esta población han conseguido un beneficio importante en SLP y SG^{4,5}, si bien no alcanzan los resultados obtenidos con T-Dxd, por lo que necesitaremos futuros estudios de comparación entre ambas estrategias en este contexto clínico.



ARTÍCULO

Merece la pena recordar la necesidad de una monitorización estrecha de la función cardiopulmonar durante el tratamiento, debido al riesgo incrementado de enfermedad pulmonar intersticial y la mayor toxicidad cardíaca (4,6%) observada respecto a estudios previos.

Aunque todavía nos queda avanzar hasta poder establecer una nueva clasificación molecular que defina y seleccione mejor todos estos subgrupos, la ampliación del arsenal terapéutico y su impacto en supervivencia van expandiendo el horizonte del CM metastásico.



AUTOEVALUACIÓN

1 De acuerdo con el artículo, cuál le parece **FALSA** en cuanto al trastuzumab deruxtecan:

- a** Se trata de un anticuerpo conjugado o ADC.
- b** El citostático deruxtecan es un potente agente antimicrotúbulo.
- c** El linker escindible favorece el efecto by-stander o de vecindad.
- d** Ha mostrado actividad en población HER2-low.

2 De acuerdo con el artículo sobre T-Deruxtecan en HER2-low, señale la afirmación **VERDADERA**:

- a** Dentro del subgrupo de HER2-low, sólo se ha visto impacto en supervivencia en aquellas pacientes con tinción 2+ por inmunohistoquímica.
- b** El beneficio en supervivencia global en la población con receptores hormonales negativos no fue estadísticamente significativo (10 vs 8,3 meses).
- c** La tasa de respuestas de T-Dxd triplicó la obtenida por la rama control en la población global del estudio (52 vs 16%).
- d** Los eventos adversos grado 3-4 en la rama experimental se observaron en el 75% de los casos, siendo lo más frecuente la enfermedad pulmonar intersticial (25%).

REFERENCIAS

Vol. 386 N12; págs. 1143-54. 2022. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. The New England Journal of Medicine. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2115022>

Vol. 107 N7; págs. 1039-46. 2016. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. Cancer Science. Doi: <https://doi.org/10.1111/cas.12966>

Vol. 38 N17; págs. 1051-62. 2020. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. Journal of Clinical Oncology. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.19.02488>

Vol. 104; págs. 102352. 2022. Villacampa G, Tolosa P, Salvador F, et al. Addition of immune checkpoint inhibitors to chemotherapy versus chemotherapy alone in first-line metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treatment Reviews. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102352>.

Vol. 384; N16; págs. 1529-41. 2021. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. The New England Journal of Medicine. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2028485>

Vol. 14; N1; págs. 98. 2021. Berrino E, Annaratone L, Bellomo SE, et al. Integrative genomic and transcriptomic analyses illuminate the ontology of HER2-low breast carcinomas. Genome Medicine. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01104-z>