

Eficacia y seguridad de tratamiento paliativo con Lapatinib en combinación con Capecitabine en Cáncer de mama Her 2 positivo.

BRENDA CARBAJAL¹, RODRIGUEZ C², FERNANDEZ P³, PEREZ B⁴, ROCHA M⁵, MARTINO R⁶, VERGARA C⁷, LUGO V⁵.

Resumen— Se realizó la revisión de expedientes clínicos de pacientes mexicanas con cáncer de mama metastásico con HER2-positivo, que habían recibido la combinación de lapatinib y capecitabine posterior a progresión de quimioterapia con trastuzumab, antraciclina y un taxano, fueron analizados retrospectivamente en FUCAM A.C, de 2006-2015, con un total de 22 pacientes, una media de edad fue 43 años (rango 27-63 años), y 21 pacientes (91%) tenían una escala de estado funcional entre 0 y 1. Los sitios principales de metástasis fueron SNC con 13 pacientes (56%); seguido por hueso 8 pacientes (33%). Se administraron un total de 11 ciclos de tratamiento promedio (2-25 ciclos). Entre los 22 pacientes, hubo 1 (4%) con respuestas completas (CR), 7(31%) con respuestas parciales (RP), 8(36%) con enfermedad estable (EE) y 6 (29%) con enfermedad progresiva (EP), resultando en una tasa de respuesta global (RG) de 75%. En el análisis de SG, 3 pacientes habían muerto (13%). La mediana SG fue de 15 meses (IC del 95%: 11-19). La mediana de SLP fue de 7 meses (IC del 95%: 5 – 8). La terapia en combinación en general moderadamente tolerada. Los efectos adversos (AEs) más comunes fueron diarrea, náusea, síndrome mano-pie, astenia y mucositis. Se suspendió tratamiento por SAEs en 2 pacientes (9%).

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Mama es por mucho el cáncer primario más frecuente, ocupando el primer lugar entre las mujeres con un estimado de 1, 38 millones de nuevos casos diagnosticados a nivel mundial (23%), y se ubica en segundo lugar como causa de morbilidad. Ahora es el cáncer más común tanto en regiones desarrolladas como en desarrollo.^{1,3} En México el cáncer de mama es un problema de salud pública cada vez más importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral.¹⁻³

En FUCAM hasta el año 2012, teníamos una población de 2288 pacientes con cáncer de mama, de estos independientemente de la etapa clínica inicial, el 17% (387 pacientes) presentaron sobreexpresión HER2.

BRENDA CARBAJAL SALDAÑA. MD pertenece a MAESTRIA EN FARMACOLOGÍA CLINICA de la Facultad de Química, FARMACOVIGILANCIA (Email: oncologacarabajal@outlook.com). El proyecto fue asesorado por Dra. Laura Martino Roaro. Agradezco a: Arely Vergara,

Además es importante destacar que de ésta población en seguimiento 83 pacientes presentaron recaída local o a distancia. Por otro lado, independientemente del fenotipo un total de 123 pacientes se diagnosticó inicialmente como EC IV de los cuales el 20% fueron HER 2 positivo.

Como sabemos este fenotipo se caracteriza por tener menor respuesta a quimioterapia si no está acompañado de terapia Anti HER. Anteriormente la sobrevida global en carcinoma de mama HER 2 sobre expresado sin tratamiento anti HER era menor a 3 años y actualmente la historia natural de la enfermedad ha cambiando; y de igual forma, la visión del tratamiento oncológico; logrando inclusive una sobrevida que supera las expectativas antes conocidas. Sin embargo es importante considerar otros factores que modifican la supervivencia a pesar de los nuevos tratamientos; como lo es el estado funcional inicial y los órganos de infiltración metastásica involucrados; todos en el contexto de este fenotipo molecular.⁴⁻⁸

El Cáncer de mama metastásico (CMM) generalmente no es curable con las modalidades actuales de tratamiento. Los objetivos se centran en el alivio y control de los síntomas, control del crecimiento tumoral y prolongación de la supervivencia libre de progresión (PFS). Dada la naturaleza paliativa de tales tratamientos, deben extremarse para evaluar adecuadamente el potencial de cada individuo para el beneficio y el daño de la quimioterapia.^{4,8-10}

Lapatinib es una molécula pequeña que actúa como inhibidor de tirosina-cinasa dirigida a HER2 y al receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 1 (EGFR1; ErbB1; HER1). Varios estudios demostraron la eficacia y la seguridad de Lapatinib como monoterapia o en combinación con tratamiento de quimioterapia o terapia endocrina en pacientes con CMM¹¹⁻¹³.

Lapatinib demostró una buena tolerancia general, pero ningún estudio sin embargo se ha dedicado a las mujeres mexicanas con cáncer de mama metastásico.¹²⁻¹³

Lapatinib fue aprobado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o CMM en pacientes que no responden a trastuzumab, combinado con quimioterapia capecitabina o letrozol. El presente estudio fue diseñado para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la combinación de Lapatinib y

capecitabina en pacientes exclusivamente mexicanas con CMM.¹¹⁻¹³

I. PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó la revisión de expedientes clínicos de pacientes mexicanas con cáncer de mama metastásico con HER2-positivo, que habían recibido la combinación de Lapatinib y capecitabina posterior a progresión de quimioterapia con trastuzumab, antraciclina y un taxano, fueron analizados retrospectivamente en FUCAM A.C entre septiembre de 2006 y enero de 2015.

Todas las pacientes habían recibido previamente terapias basadas en trastuzumab en neoadyuvancia, adyuvancia o para enfermedad metastásica.

Las pacientes tenían una edad media de 43 años (27-63 años), HER2-positivo, localmente avanzado (Estadio IIIB o IIIC con lesión T4) o cáncer de mama metastásico (etapa IV) que había progresado (según lo determinado por RECIST modificado) después del tratamiento con una antraciclina o un taxano y trastuzumab solo o en combinación en Neoadyuvancia, adyuvancia o enfermedad metastásica.

La Positividad de HER2 fue determinada localmente y se define como la coloración de inmuno-histoquímica de 3 + o 2 + con pruebas de amplificación del gen determinada por hibridación fluorescente in situ. (FISH)

Las pacientes recibieron Lapatinib 1.250 mg una vez al día aproximadamente al mismo tiempo cada mañana y capecitabina 2,000 mg/m²/día, dividido en 2 dosis, días 1 a 14, cada 21 días. Reducciones de dosis y retrasos para efectos tóxicos relacionados con capecitabina o Lapatinib fueron permitidas.

Se recogieron datos sobre demografía, etapa clínica y efectos adversos basado en la evaluación retrospectiva de los registros médicos para el análisis descriptivo.

II. EFICACIA

Supervivencia libre de progresión SLP, se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de iniciación de Lapatinib más capecitabina a la fecha de la primera evidencia de progresión de la enfermedad o la muerte en la ausencia de progresión de la enfermedad.

Sobrevida Global (SG) se definió como el período desde el primer día de tratamiento hasta la fecha de la última consulta registrada o incluso la muerte.

La progresión de la enfermedad se evaluó mediante la modificación respuesta evaluación de estudios de gabinete de acuerdo a (RECIST) versión 1.1.

Seguimiento del paciente generalmente consistió en el examen físico regular y la evaluación de laboratorio (hematológicos y químicas séricas), cada 4 a 6 semanas,

tomografía (TC), ultrasonido hepático, rastreo óseo (RO) se realizaron según guía local cada 12 a 18 semanas.

Pacientes con respuesta parcial (PR) y la respuesta completa (CR) fueron considerados como respondedores.

III. SEGURIDAD

Los pacientes fueron vigilados de eventos adversos serios (SAEs). Los eventos adversos (AEs) se evaluaron según criterios de terminología común del Instituto Nacional del cáncer para los eventos adversos (CTCAE, versión 3.0) que grados eventos como leve (grado 1), moderado (grado 2), severo (grado 3), peligrosa para la vida o desactivación (grado 4), o grave (grado 5). En cuanto a seguridad cardíaca, un evento cardíaco fue definido como una reducción en la FEVI que era sintomático independientemente del grado de disminución, o era asintomático, pero con una disminución relativa de 20% o más de línea de base a un nivel por debajo del límite inferior de la institución de la gama normal. El

TABLA I
DEMOGRAFIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON LAPATINIB MÁS CAPECITABINA (N=22)

Edad, mediana (rango), años	43 (27–63)
ECOG performance status, n (%)	
0	15 (68%)
1	6 (27%)
2	1 (4%)
Receptores hormonales , n (%)	
RE+ y/o RP+	6 (27%)
RE- y RP-	22 (72%)
Sitios de Metástasis , n (%)	
Hígado	5 (22%)
Hueso	8 (36%)
Pulmón	2 (9%)
Cerebro	13 (59%)
Tejidos Blandos	6 (27%)
Quimioterapias previas	22 (100%)
Antraciclinas /taxanos	22 (100%)
Trastuzumab previo	22 (100%)
RE receptors estrógenos, RP receptors progesterona	

Lapatinib fue discontinuado en pacientes con eventos

cardíacos sintomáticos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software de ordenador (SPSS versión 17.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Estadística descriptiva se determinaron para la demografía de paciente y características clínicas. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para resumir la SLP (PFS) y la SG (OS). Los datos se expresaron como media (desviación estándar; SD), mínimo-máximo (gama), porcentaje (%) y 95% intervalo de confianza (IC), en su caso. $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

IV. RESULTADOS

Las características Demografías de las pacientes y la base de las características clínicas se resumen en la Tabla 1. Media de edad fue 43 años (rango 27-63 años), y 21 pacientes (%) tenían una escala de estado funcional entre 0 y 1.

Los sitios de actividad metastásica más comunes fue sistema nervioso central (SNC) con 13 pacientes (56%); seguido por hueso 8 pacientes (33%), tejidos blandos 6 pacientes (27%), hígado 5 pacientes (22%), con pulmonar en 2 pacientes el 9% de los pacientes. Las pacientes habían recibido previamente antraciclina y taxanos en el tratamiento neo y adyuvante o enfermedad metastásica (antraciclina, $n = 22$; taxanos, $n = 22$).

Se administraron un total de 11 ciclos de tratamiento promedio (2-25 ciclos). Entre los 22 pacientes, hubo 1 (4%) con CR, 7(31%) con RP, 8(36%) con enfermedad estable (SD) y 6 (29%) con enfermedad progresiva (EP), resultando

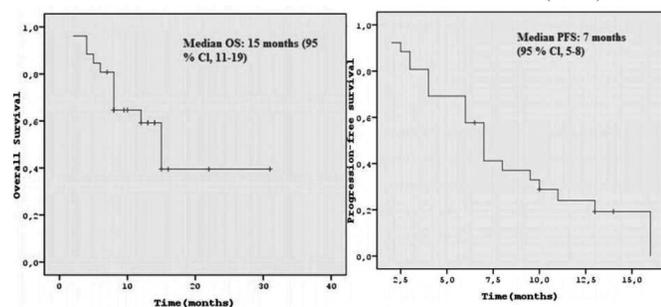
Tabla 2
DATOS DE EFICACIA EN LAS PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTÁSICO HER 2 + TRATADOS CON LAPATINIB MÁS CAPECITABINE (N=22)

Mediana de supervivencia meses	15 meses
Supervivencia libre de progresión meses	7 meses
Respuesta global n,%	16 (75%)
Respuestas completas n,%	1 (4%)
Respuesta parcial n,%	7 (31%)
Enfermedad estable n,%	8 (36%)
Beneficio Clínico	72%

N= pacientes

FIG.1

DATOS DE EFICACIA EN LAS PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTÁSICO HER 2 + TRATADOS CON LAPATINIB MÁS CAPECITABINE (N=22)



en una tasa de respuesta global (ORR) de 75%. El beneficio clínico (ORR y SD) fue de 72% ($n = 16$) (tabla 2).

En el análisis de SG, 3 pacientes habían muerto (13%). La

Tabla 3
EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTASICO TRATADOS CON LAPATINIB MÁS CAPECITABINA (N=22)

Efecto adverso	AEs Cualquier grado, n(%)	SAEs Grado 3-4, n(%)
Síndrome mano- pie	12 (54%)	12 (54%)
Náusea	14 (63%)	0 (0 %)
Astenia	22 (81%)	5 (22%)
Diarrea	10 (45%)	2 (9 %)*
Constipación	5 (22%)	0 (0 %)
Hiperpigmentación	3 (3 %)	0 (0 %)
Xeroftalmia	5 (22%)	0 (0 %)
Arritmia	3 (13%)	1 (4 %)*
Rash	2 (9 %)	1 (4 %)
Emesis	1 (4 %)	0 (0 %)
Dolor abdominal	3 (3 %)	0 (0 %)
Mucositis	12 (54%)	2 (9 %)

N=pacientes,* causa de suspender tratamiento

mediana SG fue de 15 meses (IC del 95%: 11-19) (fig. 1). La mediana de SLP fue de 7 meses (IC del 95%: 5 – 8).

La terapia de combinación fue moderadamente tolerada.

El AEs más comunes fueron diarrea, náusea, síndrome mano-pie, astenia y mucositis (tabla 3). En 1 paciente fue discontinuado permanentemente debido a la diarrea de grado 4. No hubo ningún episodio de neutropenia febril. Además, 1 paciente con el síndrome de mano-pie grado 3 interrumpió la terapia de la combinación por 15 días. Después de la recuperación de la toxicidad de grado 3, Lapatinib se reanuda a una dosis de 1000mg/día, y capecitabina fue reducido en dosis de 1000mg/m² diarios en días 1 – 14 de un ciclo de 21 días. En cuanto a seguridad cardiaca, 1 paciente en el tratamiento de combinación de Lapatinib y capecitabina se documentó con efecto secundario cardiaco según lo evidenciado por una cambios electrocardiográficos sin reducción de FEVI; y capecitabina fue suspendido definitivamente. Los síntomas se habían resuelto durante el seguimiento y evaluación, sin complicaciones fatales. Por lo que se suspendió tratamiento por SAEs en 2 pacientes (9%).

V. ANALISIS Y DISCUSION

En el estudio actual, el perfil de tolerancia de la combinación de Lapatinib y capecitabina en mujeres mexicanas en general fue bueno; y los AEs principales además de la astenia, fueron sobre el sistema gastrointestinal (diarrea, mucositis) y síntomas dermatológicos característicamente síndrome mano pie e hiperpigmentación. Los más frecuentemente reportados en la literatura son síndrome mano-pie, diarrea, astenia, anorexia y emesis. Por otra parte, las AEs de grado 3 ó 4 más comunes fueron síndrome mano-pie y astenia.

Aproximadamente el 60% de los SAEs publicados fueron posiblemente relacionados con capecitabina.

La cardiotoxicidad por capecitabina es rara, aunque ha sido documentada¹⁴. La Terapia en combinación de Lapatinib y capecitabina fue asociada con prevalencia de SAEs similares a los reportados en estudios internacionales con una baja interrupción del tratamiento debido a estos efectos secundarios.

Reconocemos las limitaciones de este estudio. En primer lugar, la muestra de pacientes en este análisis es pequeña, y solo representan una población seleccionada en un sólo centro de atención de cáncer de mama. Por lo tanto, este estudio no puede ser del todo representativo de la población general con cáncer de mama avanzado, limitando la capacidad de generalizar los resultados.

En segundo lugar, es importante recordar que todos los pacientes considerados fueron candidatos adecuados para la terapia de la combinación de Lapatinib y capecitabina en nuestro estudio.

Es probable que pacientes mayores con sobreexpresión de receptores hormonales y HER 2, con un estado funcional bajo que no sean consideradas para quimioterapia sugerimos prescribir como mejor opción: terapia hormonal (letrozol) en combinación con Lapatinib o cuidados de soporte.

Nuestro estudio ha mostrado que la terapia basada en Lapatinib en combinación con capecitabina es moderadamente tolerada en pacientes mexicanas con CMM. Sugerimos importante apoyo y consejería nutricional, ya que inferimos que además un factor que favorece los efectos adversos gastrointestinales pueden ser los hábitos nutricionales intrínsecos a nuestra cultura. Sin embargo ensayos clínicos prospectivos que incluyan a la población mexicana pueden ayudar a aclarar el perfil de tolerancia, eficacia y seguridad de estas y otras novedosas terapias dirigidas.

SOBRE LOS AGRADECIMIENTOS

Agradezco a FUCAM A.C., por su apoyo, respaldo y diaria labor en nuestras mujeres mexicanas con cáncer de mama; fundación de la cual me siento orgullosa y feliz en colaborar. En especial doy gracias a: Dr. Maffuz Asís y Dr. Carlos Dominguez quienes siempre me han mostrado su amistad, apoyo y fe en mi trabajo. A la enfermera Virginia Rocha, mi brazo derecho en FUCAM, sin olvidar que a pesar de sólo estar un año en colaboración fue inspiradora la Dra. Olivia Pérez estudiante de Diplomado en Patología mamaria quien con su impetu y afecto me ayudaron a iniciar la labor de este y otros proyectos.

Mentoras en el proyecto fueron las Doctoras: Arely Vergara y Laura Martino quienes con entusiasmo y confianza brindaron apoyo y seguimiento en todo momento. Y no menos importantes, por el contrario; fundamentales para obtener la información: Mariana Fernandez y Alejandra I. Rodríguez, por

su en entrega y dedicación en la recolección de datos y revisión de expedientes.

REFERENCIAS

- [1] Globocan 2012. Fast Stats. Most frequent cancers: both sexes. http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=3152&title=Breast&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (Accessed on December 12, 2013).
- [2] Organización Mundial de la Salud [OMS] (2011). Cáncer. Nota descriptiva n° 297. Documento revisado el 7 de enero de 2011, de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
- [3] Secretaría de Salud [SSA] (2008). Programa específico de Acción 2007-2012. Cáncer de mama. Documento revisado el 7 de enero de 2011, de: <http://www.spps.gob.mx/programas-y-proyectos/cancer-de-mama.html>.
- [4] Gennari A, Conte P, Rosso R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005; 104:1742.
- [5] Dafni U, Grimani I, Xyrafas A, et al. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119:621.
- [6] 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.
- [7] O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010; 16:6100.
- [8] Yip AY, Tse LA, Ong EY, Chow LW. Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Anticancer Drugs* 2010; 21:487.
- [9] Schaid DJ, Spraggs CF, McDonnell SK, et al. Prospective Validation of HLA-DRB1*07:01 Allele Carriage As a Predictive Risk Factor for Lapatinib-Induced Liver Injury. *J Clin Oncol* 2014.
- [10] Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112:533.
- [11] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733.
- [12] Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010; 15:924.
- [13] Johnston S, Phipps J Jr, Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5538.
- [14] Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(8):974-984.