



## COMUNICACIÓN BREVE

# Lapatinib en combinación con trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo: Experiencia de uso

C. García-Muñoz, S. Cortijo-Cascajares, I. Cañamares-Orbis, M. P. Goyache-Goñi, y J. M. Ferrari-Piquero

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

### Resumen

**Objetivo:** Describir los resultados obtenidos con la utilización conjunta de dos inhibidores del receptor HER2 (lapatinib y trastuzumab) en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER 2 positivo.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo. Se seleccionaron pacientes en tratamiento con trastuzumab y lapatinib entre enero de 2010 y mayo de 2012. Se recogieron datos demográficos y clínicos.

**Resultados:** Se incluyeron 23 pacientes con cáncer de mama metastásico (edad media de  $59,3 \pm 13,3$  años). Todos ellos habían recibido una media de 5 líneas de tratamiento previo con al menos una línea de tratamiento con trastuzumab. La mediana de supervivencia libre de progresión con lapatinib + trastuzumab combinado con o sin otra quimioterapia asociada fue de 7 meses (IC 95%: 2,78-11,21) y de 3 meses para las pacientes que sólo recibieron lapatinib y trastuzumab. Siete pacientes tuvieron efectos adversos y en cuatro pacientes se suspendió el tratamiento por toxicidad.

**Conclusiones:** El tratamiento con dos inhibidores del receptor HER2 en nuestras pacientes ha resultado en una supervivencia libre de progresión similar a la de los ensayos clínicos publicados cuando las pacientes recibieron lapatinib + trastuzumab y no se combinó con otra terapia antineoplásica, con buena tolerancia al tratamiento.

### PALABRAS CLAVE

Lapatinib; Trastuzumab; Cáncer de mama metastásico; Receptor HER2

### Lapatinib plus transtuzumab for HER-2 positive metastatic breast cancer: Experience of use

### Abstract

**Objective:** To describe the outcomes produced by concomitant use of HER2-receptor inhibitors Lapatinib and Trastuzumab for the treatment of HER 2-positive metastatic breast cancer.

**Method:** Retrospective observational study. Patients treated with Trastuzumab and Lapatinib between January of 2010 and May of 2012 were selected. Demographical and clinical data were gathered.

**Results:** 23 patients with metastatic breast cancer (mean age  $59.3 \pm 13.3$  years) were included. All of them had received an average of 5 treatment lines with at least one of them including Trastuzumab. The median progression-free survival rate with combined Lapatinib + Trastuzumab, with or without associated chemotherapy was 7 months (95% CI: 2.78-11.21) and 3 months for the patients only receiving Lapatinib and Trastuzumab. Seven patients experienced adverse events and in four patients the treatment was stopped due to toxicity.

**Conclusions:** The treatment with HER2-receptor inhibitors in our patients resulted in progression-free survival rates similar to those published in clinical trials with patients receiving Lapatinib + Trastuzumab not combined with any other anti-cancer therapy, with good treatment tolerability.

### KEYWORDS

Lapatinib; Trastuzumab; Metastatic breast cancer; HER2 receptor

Farm Hosp. 2014;38(2):130-134

Farm Hosp. 2014;38(2):130-134

Este trabajo se presentó parcialmente en forma de póster en el 41 Simposio de la Sociedad Europea de Farmacia Clínica (ESCP). Celebrado del 29 al 31 de octubre de 2012 en Barcelona.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carmengarcia.m@hotmail.com](mailto:carmengarcia.m@hotmail.com) (Carmen García Muñoz).

## Introducción

El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2) es un potente mediador del crecimiento y la proliferación celular. La amplificación del gen del HER2 (ErbB2) y la correspondiente sobreexpresión del receptor HER2, ocurre en aproximadamente el 20%-25% de los tumores de mama y está asociado con un peor pronóstico<sup>1</sup>.

En general, el tratamiento dirigido al receptor HER2 con el anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab, ha demostrado aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (SG) en las fases tempranas de la enfermedad, así como la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG de las pacientes con cáncer de mama metastásico<sup>2</sup>. Sin embargo, la mayoría de tumores de mama no responden a la monoterapia con trastuzumab<sup>3</sup>.

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región del dominio extracelular de HER2. Esta unión inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, mecanismo de activación de dicho receptor<sup>4</sup>.

Lapatinib es un inhibidor dual reversible del dominio intracelular tirosinkinasa de EGFR y HER2 e induce la detención del crecimiento y la apoptosis de las líneas celulares dependientes de EGFR y HER2. Una ventaja de lapatinib frente a los anticuerpos monoclonales como trastuzumab, dirigidos contra el dominio extracelular de HER2, es la inhibición de la fosforilación de la forma truncada de HER2 que carece de dominio extracelular pero mantiene la actividad tirosinkinasa, lo cual se ha postulado puede ser uno de los mecanismos de resistencia a trastuzumab.

Lapatinib está indicado para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo y avanzado en combinación con capecitabina, mejorando la SLP en pacientes que han progresado a trastuzumab<sup>5</sup>.

El doble bloqueo del receptor HER2 con trastuzumab y lapatinib se ha estudiado dada la resistencia primaria y adquirida a ambos agentes por separado, sus mecanismos de acción no solapables y diferentes y su interacción sinérgica, bien caracterizada en modelos de cáncer de mama HER2 positivo.

En los estudios realizados en enfermedad avanzada esta asociación ha demostrado buenos resultados<sup>6</sup>. Además, en la actualidad, dados los buenos resultados obtenidos en tasa de respuestas completas patológicas<sup>2,7</sup>, se están desarrollando nuevos estudios en el ámbito de la neoadyuvancia.

El objetivo de este estudio es describir nuestra experiencia de utilización conjunta de dos inhibidores del receptor HER2 (lapatinib y trastuzumab) en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER 2 positivo y los resultados obtenidos con dicha terapia.

## Método

Estudio observacional retrospectivo. Se localizaron los pacientes en tratamiento con trastuzumab en el pro-

grama de prescripción electrónica Oncofarm® y los tratados con lapatinib en el programa de dispensación a pacientes externos Farhos® entre enero de 2010 y mayo de 2012. Se cruzaron los datos obtenidos con ambos programas y se obtuvieron los pacientes que recibieron tratamiento conjunto con ambos fármacos. El seguimiento de las pacientes se realizó hasta abril de 2013. Se revisaron las historias clínicas y se recogieron datos demográficos (sexo, edad) y clínicos (diagnóstico, presencia y localización de metástasis, líneas de quimioterapia recibidas anteriormente, efectos adversos, duración de la terapia con lapatinib y trastuzumab, administración de otros agentes antineoplásicos y motivo de suspensión de esta doble terapia). Para el tratamiento estadístico de los datos se empleó el programa SPSS statistics® v.18. Se obtuvieron la media y la desviación estándar de las variables cuantitativas y la frecuencia (porcentaje) para las variables cualitativas y se calculó la mediana de SLP de las pacientes mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

## Resultados

Se incluyó en el estudio un total de 23 pacientes, todas mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en estadio IV (Tabla 1). La edad media fue de  $59,3 \pm 13,3$  años. Todas las pacientes presentaban metástasis (56,5% óseas, 52,2% pulmonares, 39,1% cerebrales y 39,1% hepáticas).

La media de las líneas de tratamiento recibidas anteriormente al tratamiento con lapatinib + trastuzumab fue de 5. Todos los tratamientos previos incluyeron alguna línea (media 2,8) con trastuzumab, excepto en una paciente.

En diez pacientes se utilizó lapatinib + trastuzumab sin asociar a otros fármacos y en trece pacientes se combinaron estos dos tratamientos con otros agentes antineoplásicos (capecitabina, vinorelbina, bevacizumab o terapia hormonal).

La mediana de SLP de todas las pacientes (independientemente de si recibieron otro antineoplásico asociado a lapatinib y trastuzumab) fue de 7 meses (IC 95%: 2,78-11,21) (Fig. 1).

Al comparar las curvas de supervivencia entre ambos grupos mediante la prueba de Log-Rank, pacientes en tratamiento con lapatinib y trastuzumab frente a pacientes con lapatinib, trastuzumab y otro agente antineoplásico (incluido el tratamiento hormonal), se obtiene que la mediana de SLP fue superior para el segundo grupo (3 meses frente a 12 meses), la diferencia, aunque clínicamente relevante, no fue estadísticamente significativa (HR = 2,61 95% IC 2,78-11,21 p = 0,106) (Fig. 2).

Cuatro pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad. Tres pacientes continúan con el tratamiento tras finalizar el periodo de observación tras una media de 34,6 meses de tratamiento, en 11 pacientes se suspendió por progresión de la enfermedad y de un paciente no se encontraron registros.

**Tabla 1.** Datos demográficos y de tratamiento de los pacientes de estudio (N = 23)

Paciente nº	Edad (años)	Fechas de diagnóstico	Fecha inicio lapa + trastu	Nº líneas anteriores con trastuzumab	Duración tratamiento lapa-trastu (meses)	Combinación con otra QT	Efectos adversos
1	77	Ago-97	Jun-11	1	18	Sí	Diarrea, onicolisis, cefalea, EPPG1
2	88	Ene-10	Feb-11	1	17	Sí	
3	89	Ene-06	Sep-10	3	2	Sí	Diarrea grado 2
4	49	Dic-10	Jul-11	1	23	Sí	Diarrea ocasional
5	60	Dic-04	Ene-10	2	3	No	Diarrea y vómitos
6	52	Oct-92	Ene-10	5	5	No	
7	47	Oct-10	Feb-11	4	3	No	Toxicidad hepática
8	46	May-08	Jul-11	3	2	No	
9	55	May-99	Ene-10	5	1	Sí	
10	65	Oct-98	Ene-10	1	5	Sí	
11	66	Nov-00	Ene-11	4	12	Sí	Diarrea
12	60	Oct-05	Jun-11	1	23	No	
13	40	Feb-07	Ene-10	2	12	Sí	
14	54	Ene-02	Jul-10	3	2	No	
15	74	May-73	Ene-11	2	1	No	
16	50	May-01	Mar-10	6	2	No	
17	37	Sep-10	Oct-10	2	7	No	
18	53	Abr-98	Jul-11	2	25	Sí	
19	63	Abr-04	Mar-12	0	8	Sí	
20	58	Jun-94	May-11	4	4	Sí	Diarrea g1-2
21	56	Dic-98	May-09	5	56	No	
22	62	Feb-06	Ene-11	7	2	Sí	
23	64	Oct-04	Ene-10	2	7	Sí	

Quimioterapia	Taxano + Trastu	Capecitabina + Tastu	Tto. hormonal + trastu	Vinorelbina + Trastu	Trastu	Taxanos	Antraciclina (AC, FEC, AT)
1ª línea N = 23	4	1	3	3	3	1	5
2ª línea N = 18	4	1	6	1	3	1	0
3ª línea N = 15	3	0	4	3	2	1	0
4ª línea N = 9	1	3	1	1	0	1	0

En cuanto a seguridad, sólo en siete pacientes se registraron efectos adversos debidos al tratamiento, siendo los principales diarrea grado 2 y vómitos (n = 6) y menos frecuentes la hepatotoxicidad y las lesiones cutáneas (n = 1). De estos siete pacientes con efectos adversos, cinco estaban recibiendo otro antineoplásico asociado a lapatinib y trastuzumab.

En cuatro casos se suspendió el tratamiento por efectos adversos: tres pacientes por toxicidad digestiva, con diarrea grado 2 y emesis, tras una media de 7 meses de tratamiento, y una paciente por eritrodismesia palmo-plantar (EPP), tras 18 meses de tratamiento.

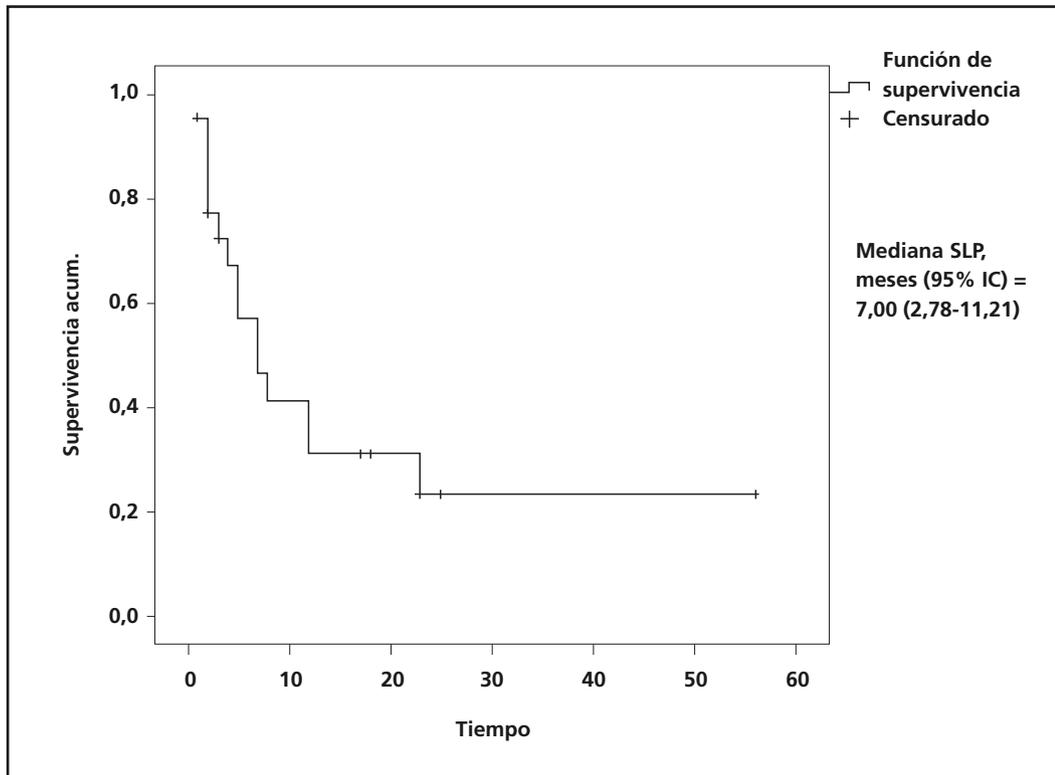
## Discusión

El primer estudio sobre el tratamiento combinado con lapatinib y trastuzumab en pacientes con HER2 positivo fue el de Blackwell et al. (2010)<sup>6</sup>. Se trata de un estudio en el que se aleatorizó a las pacientes a recibir lapatinib solo o en combinación con trastuzumab. Las pacientes,

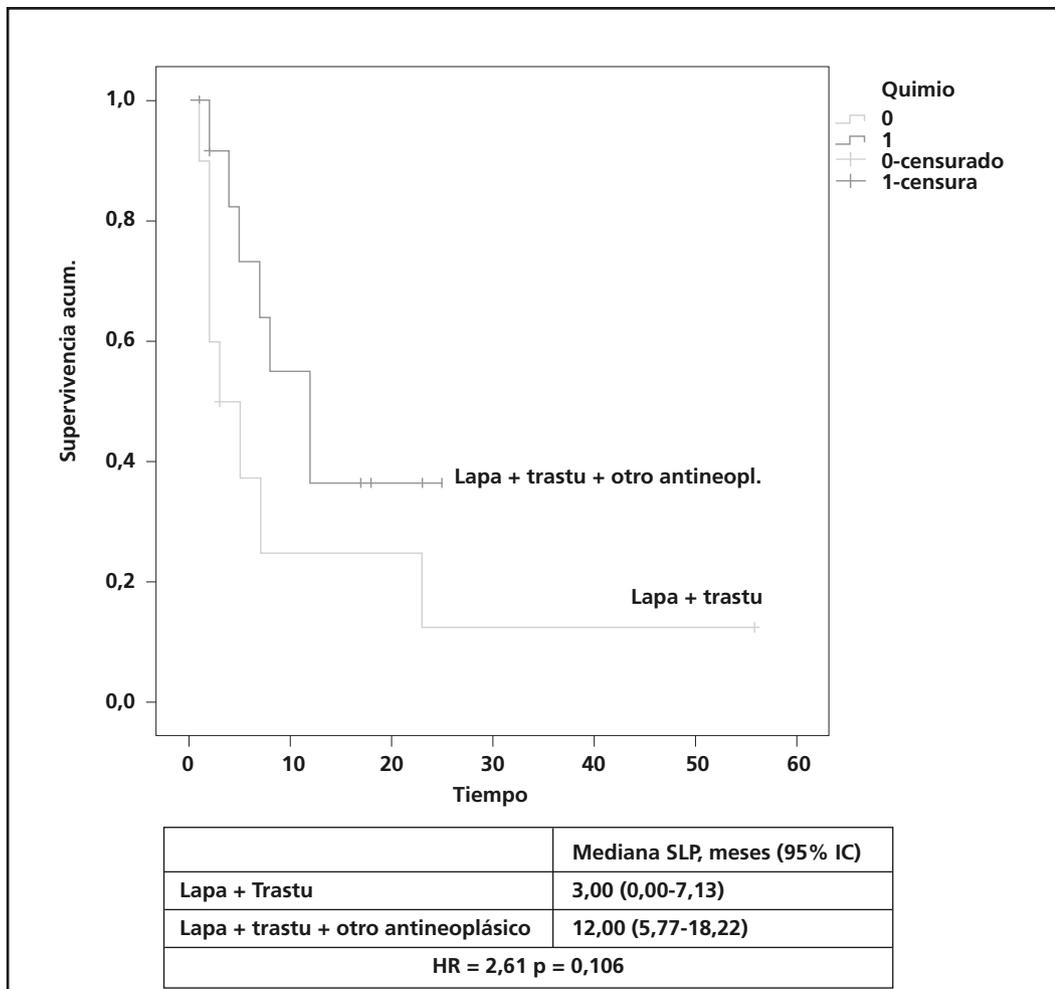
todas con cáncer de mama metastático, habían fracasado a líneas anteriores que contenían trastuzumab. La combinación de ambos fármacos mejoró la SLP de forma estadísticamente significativa (8 semanas para lapatinib y 12 semanas para la combinación). En nuestro estudio, la SLP de las pacientes tratadas sólo con lapatinib y trastuzumab sin combinar con otros antineoplásicos fue similar a la del estudio de Blackwell (3 meses).

No es así si la comparamos con la SLP de las pacientes tratadas con otros antineoplásicos además de lapatinib y trastuzumab, que fue de 12 meses. Esta gran diferencia observada entre estas pacientes y las del estudio de Blackwell podría explicarse por la adición de otro agente antineoplásico al tratamiento con lapatinib y trastuzumab (las pacientes del estudio de Blackwell solo recibieron lapatinib o la combinación de lapatinib y trastuzumab, no otros tratamientos adicionales).

Blackwell et al.<sup>8</sup> llevaron a cabo una segunda parte del estudio donde obtuvieron datos de supervivencia global (SG), con una mejora del 10% en la SG a los 6 meses y



**Figura 1.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el total de la población.



**Figura 2.** Comparación curva de supervivencia de pacientes que recibieron lapatinib + trastuzumab y pacientes que recibieron lapatinib + trastuzumab + otro agente antineoplásico mediante prueba de Log-rank.

del 15% a los 12 meses en el brazo de terapia combinada comparada con la monoterapia con lapatinib. La media de supervivencia global fue de 14 meses en el brazo combinación y 9,5 meses para lapatinib solo.

Por otro lado, en estudios como el de Wu et al.<sup>9</sup>, se demuestra que la adición de lapatinib al régimen con trastuzumab prolonga la supervivencia libre de enfermedad mientras mejora o mantiene la calidad de vida a corto plazo, sugiriendo un beneficio clínico importante para los pacientes.

Respecto a los efectos adversos observados en nuestras pacientes, el más frecuente ha sido las molestias gastrointestinales, dato que coincide con Blackwell, con un 60% y 28% de las pacientes que sufrieron de diarrea y náuseas respectivamente en el brazo de tratamiento combinado. Estos efectos adversos fueron generalmente bien tolerados en las pacientes de nuestro estudio, excepto en cuatro pacientes (17%) que tuvieron que suspender el tratamiento, aunque debido también a su mal estado general previo al inicio del tratamiento combinado. Si comparamos con el estudio de Blackwell<sup>6</sup>, el 11% de las pacientes del grupo lapatinib y trastuzumab tuvieron que suspender el tratamiento debido a efectos adversos derivados del tratamiento.

Si comparamos los efectos adversos descritos en la ficha técnica de los fármacos con los observados en nuestras pacientes durante el estudio, vemos que coinciden. Así, la ficha técnica de lapatinib indica que las reacciones adversas más frecuentes con lapatinib son los acontecimientos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) y erupción (observado en un 25% de las pacientes). En datos procedentes de un estudio pivotal donde 149 pacientes se sometieron a la combinación lapatinib + trastuzumab, no se notificaron reacciones adversas adicionales asociadas al uso de ambos fármacos en combinación<sup>5</sup>.

Se observó también que dentro de las pacientes que sufrieron efectos adversos en nuestro estudio, la mayoría de ellas recibieron otra quimioterapia asociada a lapatinib y trastuzumab (5 de 7 pacientes), el hecho de tratarse con mayor cantidad de agentes antineoplásicos podría explicar que sufran más efectos adversos.

Una limitación de este estudio sería el escaso número de pacientes y su carácter retrospectivo, que impide obtener otra información, como la medición de la calidad de vida durante el tratamiento combinado, como se refleja en estudios como el de Wu et al.<sup>9</sup>. Los regímenes de tratamiento valorados en este estudio son muy hete-

rogéneos. Asimismo, el escaso tiempo de observación no permite obtener datos de supervivencia global.

Como conclusión, podemos decir que el tratamiento con dos inhibidores del receptor HER2 en nuestro estudio resultó en una SLP similar a la obtenida en los ensayos clínicos para las pacientes que recibieron trastuzumab y lapatinib sin asociar a otros agentes antineoplásicos. El perfil de efectos adversos observado no difiere al publicado ni al descrito en ficha técnica, pudiendo afirmarse que es una opción generalmente bien tolerada en pacientes con cáncer de mama metastático HER2 positivo que han progresado tras múltiples líneas de tratamiento.

## Bibliografía

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Eng J Med.* 2001;344:783-92.
2. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, De Azambua E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER-2 positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379:633-40.
3. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:719-26.
4. Roche Pharma. Ficha técnica Herceptin® (trastuzumab). Última actualización 28 de agosto de 2012. Consultado el 22 de abril de 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)
5. Glaxo Group Limited. Ficha técnica Tyverb® (lapatinib). Última actualización 12 de junio de 2012. Consultado el 22 de abril de 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000795/WC500044957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf)
6. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB-2 positive, Trastuzumab-refractory Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1124-30.
7. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB Study. *J Clin Oncol.* 2012;30:1989-95.
8. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor-2 positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 study. *J Clin Oncol.* 2012;30:2585-92.
9. Wu Y, Amonkar M, Sherrill B, O'Shaughnessy J, Ellis C, Baselga J, et al. Impact of lapatinib plus trastuzumab versus single-agent lapatinib on quality of life of patients with trastuzumab-refractory HER2+ metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2011;22:2582-90.