

Colección

Entrevistas a Expertos

Dr. Guillermo Luis Lerzo

Tratamiento del Cáncer de Mama Avanzado

IBIA





Entrevistas a Expertos



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica
(SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT),
Ciudad de Buenos Aires,
Argentina
Tel.: +54 11 4702-1011
4702-3917

La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva al Dr. Guillermo Luis Lerzo. El Departamento Editorial de SIIC realizó el diseño y la supervisión científica, diseño y adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Guillermo Luis Lerzo. La entrevista ingresa a SIIC *Data Bases* en mayo de 2019.

El informe "La Combinación de Ixabepilona y Capecitabina (...)" fue elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC.

Colección Entrevistas a Expertos (EE), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723

Tratamiento del Cáncer de Mama Avanzado



Entrevista exclusiva a

Dr. Guillermo Luis Lerzo

Médico especialista en Oncología
Hospital de Oncología Marie Curie, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Miembro de ASCO (American Society of Clinical Oncology);
EUSOMA (European Society of Mastology); BIG (Breast International Group);
LACOG (Latin American Clinical Oncology Group); GAICO (Grupo Argentino de Investigación en Clínica Oncológica).

SIIC: ¿Qué porcentaje de pacientes a quienes se les ha diagnosticado cáncer de mama puede presentar una enfermedad avanzada?

GLL: De todas las mujeres que son diagnosticadas con cáncer de mama, aproximadamente un 30% de ellas presentarán enfermedad metastásica. A partir de ese momento se deberá enfocar el tratamiento con un criterio paliativo en el que consideraremos como objetivo primordial lograr el mejor tiempo (cantidad y calidad) de supervivencia. La calidad estará dada a partir de un adecuado equilibrio entre la efectividad de los tratamientos a utilizar y la menor toxicidad posible de estos.

En la actualidad, ¿cuál es el papel de la quimioterapia antineoplásica en el tratamiento del cáncer de mama avanzado?

En especial en las últimas dos décadas, el tratamiento sistémico del cáncer de mama se ha diversificado de una manera significativa. La experiencia traslacional ha hecho que se detectaran múltiples blancos moleculares en la célula tumoral, con el consiguiente desarrollo de fármacos dirigidos que han mejorado la eficacia de los tratamientos. Esto no quiere decir que los dos grandes grupos de agentes antineoplásicos para tratar el cáncer de mama no sigan siendo fundamentales: los agentes hormonales y los fármacos citotóxicos o la quimioterapia. Entre estos últimos, las antraciclinas y los taxanos son dos de los grupos de agentes quimioterápicos más frecuentemente utilizados (aunque existe una gran experiencia que demuestra sus limitaciones). En el cáncer de mama metastásico, una considerable proporción de estos tumores presenta progresión en su crecimiento, aun en casos en los que inicialmente se observaba una respuesta terapéutica significativa. Con el incremento del uso de regímenes de quimioterapia en el cáncer de mama temprano (terapia adyuvante) que contienen antraciclinas y taxanos, es evidente el aumento del número de pacientes en los que, al momento de haber progresado su enfermedad

a un estadio metastásico, ya se ha manifestado resistencia a las antraciclinas y los taxanos.

¿En qué casos, entonces, la quimioterapia es el tratamiento de elección?

En las pacientes con tumores de mama definidos como luminales (con presencia de receptores hormonales) siempre el tratamiento de elección en primera instancia será la hormonoterapia antiestrogénica. Con el advenimiento de las nuevas terapias blanco, este tratamiento endocrino tendrá recomendación de indicación combinada con, por ejemplo, inhibidores de ciclinas o del mTOR, entre otros. Pero ante el fracaso de las distintas líneas de hormonoterapia que se podrán utilizar, indefectiblemente llegará el momento en que la paciente necesitará un tratamiento quimioterápico. En cambio, en pacientes con tumores de mama con sobreexpresión de HER2, generalmente la terapia anti-HER2 (trastuzumab, entre otros) será combinada con agentes quimioterápicos. Otro grupo de tumores de mama metastásicos que requieren el uso de quimioterapia son los llamados triple

negativos (receptores hormonales negativos y HER2 negativo), salvo en algún subgrupo especial como, por ejemplo, ante la presencia de mutaciones de BRCA 1 y 2.

¿Qué lugar ocupa Ixempra® dentro del arsenal terapéutico actual?

En los casos de pacientes con carcinoma de mama metastásico que, de acuerdo con sus características biológicas (receptores hormonales, HER2), con resistencia a antraciclinas y taxanos, y en los que es necesario que reciban tratamiento quimioterápico, las opciones terapéuticas son quizás por demás limitadas. Esta resistencia a los agentes antineoplásicos es un factor limitante de los más relevantes en el cáncer de mama avanzado que progresa a la terapia adyuvante, o luego de primeras líneas para enfermedad metastásica. La capecitabina se utiliza comúnmente en pacien-

"Aproximadamente el 30% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama presentarán enfermedad metastásica y muchas de estas pueden manifestar resistencia a las antraciclinas y los taxanos."

tes con cáncer de mama avanzado previamente tratadas con antraciclinas y taxanos, pero la tasa de respuesta objetiva a este fármaco en estudios de fase II/III es solo del 20% al 28%. Las sales de platino, como otros agentes citotóxicos a utilizar, estarían limitadas (de acuerdo con estudios publicados) a casos de cáncer de mama avanzado en pacientes con mutaciones de BRCA 1 y 2. *Ixempra*® es un análogo semisintético de la epotilona, diseñada para mejorar el perfil farmacológico del componente natural, epotilona B. Sobre la base de los estudios fundamentales (*pivotal*) de registro de fase II y fase III ya publicados (que han demostrado su actividad y eficacia) *Ixempra*® se encuentra aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la Argentina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que han presentado progresión y resistencia a antraciclinas y taxanos, como monodroga (luego del tratamiento con capecitabina) o combinada con capecitabina.

¿Podría ampliarnos la información acerca del tratamiento del cáncer de mama triple negativo avanzado?

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se define como el carcinoma con ausencia de expresión de receptores hormonales (para estrógeno y progesterona) y ausencia de sobreexpresión HER2 o amplificación del gen ERBB2. Representa aproximadamente el 15% del total de las neoplasias mamarias. En comparación con los otros tipos de tumores de mama, está asociado con mal pronóstico, alta incidencia de recaída visceral y supervivencia breve luego de presentar enfermedad avanzada o metastásica.

Hasta la actualidad, la terapia de blancos moleculares para el CMTN solo nos ofrece la posibilidad de tratar con drogas inhibitoras de la poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) exclusivamente a pacientes que presenten mutaciones de BRCA 1 o BRCA 2. En este subgrupo también se ha observado un beneficio terapéutico con quimioterapia con sales de platino, no así en el resto de las pacientes con CMTN. Estudios clínicos recientemente publicados, en los que se ha utilizado quimioterapia combinada con inmunoterapia, se ha observado que en el subgrupo de pacientes con tumores P-DL1 positiva existe un beneficio en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global (SG) a favor de la combinación (quimioterapia más drogas anti-P-DL1/anti-P-D1). Se debe deducir entonces que, en la gran mayoría de los casos de pacientes con CMTN, la quimioterapia sigue teniendo un protagonismo fundamental.

¿Tiene *Ixempra*® utilidad en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo?

En una publicación reciente (Rugo y col., 2018) se ha realizado un análisis estadístico del subgrupo de pacientes con CMTN ingresadas en los estudios clínicos de fase III de registro de *Ixempra*®/capecitabina vs. capecitabina como monodroga (CA 163-046 y CA 163-048). En 2416 pacientes evaluadas la SG fue de 10.4 meses para la rama con ixabepilona, frente a 9.0 meses para capecitabina monodroga (*hazard ratio* [HR]: 0.88); sin embargo, la SLP fue de 4.2 meses vs. 1.7 meses (estadísticamente significativo; HR: 0.64; $p = 0.0001$), lo que representa una reducción del 36% en el riesgo estimado de progresión de la enfermedad. La respuesta objetiva (ORR, *objective response rate*) fue del 31% para la rama combinada (3% de respuestas completas) y del 15% para capecitabina sola (1% de respuestas completas).

¿Se cuenta con otras opciones terapéuticas en pacientes con estas condiciones?

Como ya se ha descrito, salvo en el subgrupo de pacientes que presenten mutaciones de BRCA 1 o BRCA 2 que tienen un beneficio con inhibidores de PARP o con quimioterapia con sales de platino; o en pacientes con tumores que expresen P-DL1 que presentan mejoría en la SLP y en la SG con inmunoterapia más quimioterapia, no hay

otras opciones. Para las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama avanzado triple negativo y con tumores con definición de resistencia a antraciclinas y taxanos está la opción de recibir tratamiento con *Ixempra*®.

¿Existen distintos esquemas de administración de *Ixempra*®?

De acuerdo con el prospecto del producto, en pacientes con tumores resistentes a antraciclinas y taxanos, *Ixempra*® está indicada como infusión intravenosa de 3 horas cada 21 días (dosis de 40 mg/m²), con dos posibles reducciones de dosis de acuerdo con la toxicidad (32 mg/m² y 25 mg/m²), asociada con capecitabina 2000 mg/m²/día por vía oral durante 14 días cada 21 días. En pacientes ya tratadas con capecitabina, además de antraciclinas y taxanos, *Ixempra*® está indicada como monodroga a igual dosis y frecuencia. Se ha definido como tumor resistente a antraciclinas y taxanos al que ha progresado durante el tratamiento o dentro de los 3 meses de la última dosis recibida (en casos de enfermedad avanzada) o dentro de los 6 meses de la última dosis, en (neo)adyuvancia. Las pacientes que han recibido dosis acumulativas de doxorrubicina de 240 mg/m² o de

“Para las mujeres con CMTN y resistencia a antraciclinas y taxanos está la opción de recibir tratamiento con un análogo semisintético de la epotilona, como monodroga o combinada con capecitabina.”

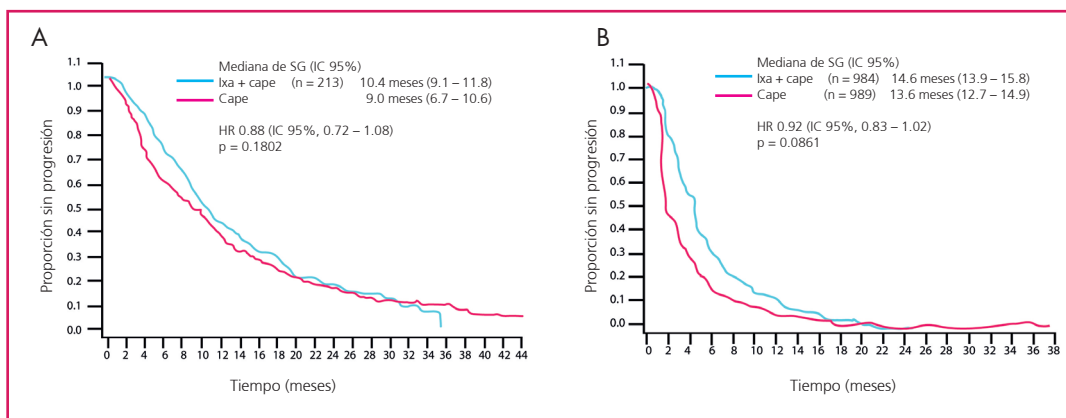


Figura 1. Análisis de Kaplan Meier para la supervivencia global en **A** el subgrupo de pacientes con CMTN y **B** en la población total. IC, intervalo de confianza; HR, *hazard ratio*; SG, supervivencia global; CMTN, cáncer de mama triple negativo; Ixa, ixabepilona; Cape, capecitabina.

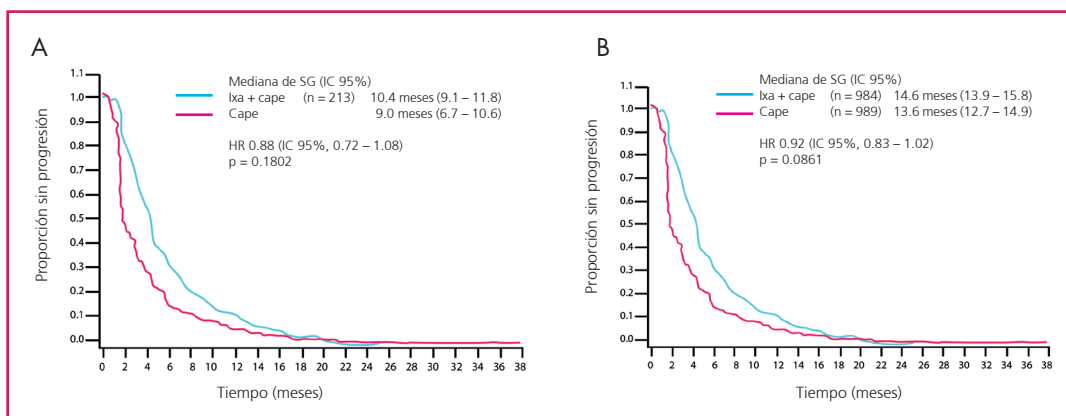


Figura 2. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en **A** el subgrupo de pacientes con CMTN y **B** en la población total. IC, intervalo de confianza; HR, *hazard ratio*; SLP, supervivencia libre de progresión; CMTN, cáncer de mama triple negativo; Ixa, ixabepilona; Cape, capecitabina.

epirrubicina 360 mg/m², se considera que presentan cáncer de mama resistente a taxanos si manifiestan progresión de la enfermedad dentro

de los 4 meses de la última dosis (en los casos de enfermedad metastásica) o antes de los 12 meses de finalizado el tratamiento adyuvante.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
 www.siicalud.com

Bibliografía recomendada

- Partridge AH y col. Chemotherapy and Targeted Therapy for Women with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *J Clin Oncol*. 32(29):3307-3329, Oct 2014.
- Cardoso F y col. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 29(8):1634-1657, Ago 2018.
- Litton JK y col. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 379(8):753-763, Ago 2018.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Invasive Breast Cancer. V 1.2019.
- Perez EA y col. Efficacy and Safety of Ixabepilone (BMS-247550) in a Phase II Study of Patients with Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. *J Clin Oncol*. 25(23):3407-3414, Ago 2007.
- Pommier Y y col. Laying a Trap to Kill Cancer Cells: PARP Inhibitors and their Mechanisms of Action. *Sci Transl Med*. 8(362):362ps17, Oct 2016.
- Robson. *NEJM*. 2017; 377:523. Robson. *AAO* 2018. Abstract CT038.
- Rugo HS y col. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*, 34(25):3069-3103, Sep 2016.
- Rugo HS, et al. *SABCS 2008*. Abstract 3057.
- Rugo HS y col. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials, *Clin Breast Cancer*. 6:489-497, Dic 2018.
- Schmid P. *ESMO 2018 Presidential Symposium-IMPASSION130: Atezolizumab+Nab-Paclitaxel in Triple-Negative Breast Cancer*. *ESMO Open*, 3(6), Oct 2018.
- Sparano JA y col. Randomized Phase III Trial of Ixabepilone plus Capecitabine versus Capecitabine in Patients with Metastatic Breast Cancer Previously Treated with an Anthracycline and a Taxane; *J Clin Oncol*, 28(20):3256-3263, Jul 2010.
- Thomas ES y col. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*. 25(33):5210-5217, 2007
- Tutt A, et al. *SABCS 2014*. Abstract S3-01
- Vahdat L y col. Ixabepilone plus capecitabine vs capecitabine in patients with metastatic breast cancer receiving ixabepilone in the first line setting: a pooled analysis from two phase III studies. Presented at: 31st San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 10-14, 2008; San Antonio, TX. Poster 6117.
- Valero y col. Maintenance of clinical efficacy after dose reduction of ixabepilone plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer: a retrospective analysis of pooled data from 2 phase III randomized clinical trials; *Clin Breast Cancer*. (4):240-246, Ago 2012.
- Yardley D y col. TITAN: Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) followed by ixabepilone (Ixa) or paclitaxel (Pac) in early-stage, triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 33:abstract 1000, 2015.

La Combinación de Ixabepilona y Capecitabina Mejora la Supervivencia Libre de Progresión del Cáncer de Mama Triple Negativo

En este trabajo, se efectuó un análisis combinado sobre la seguridad, la supervivencia libre de progresión y la respuesta objetiva de dos ensayos clínicos que incluyeron 443 pacientes con cáncer de mama triple negativo que recibieron tratamiento previo con antraciclinas y taxanos.

El agregado de ixabepilona al tratamiento con capecitabina resulta efectivo para prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP), además de mejorar la tasa de respuesta objetiva en el cáncer de mama triple negativo (CMTN) metastásico o localmente avanzado y con tratamiento previo resistente a antraciclinas y taxanos, según un análisis que combinó los datos de dos ensayos clínicos de fase III.

Los dos estudios analizados en este trabajo, conocidos como CA163-046 y CA163-048, incluyeron 1973 pacientes, de las cuales el 22% (n = 443) tuvo diagnóstico de CMTN mediante técnicas de inmunohistoquímica, hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por su sigla en inglés), o ambos, quienes fueron aleatorizadas en una relación 1:1 para recibir 40 mg/m² de ixabepilona en una infusión intravenosa el día 1, junto con 1000 mg/m² de capecitabina por vía oral dos veces por día desde el primero y hasta el decimocuarto día de cada ciclo de 21 días (n = 213), o solo 1250 mg/m² de capecitabina en la misma frecuencia y días del ciclo (n = 230). Ambos tratamientos se continuaron hasta la detección de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable.

En este subgrupo de pacientes con CMTN, se observó que la combinación de ambos fármacos prolongó significativamente la mediana de SLP, de 1.7 meses (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.5 a 2.4 meses) a 4.2 meses [IC 95%]: 3.6 a 4.4 meses), con un cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio* [HR] = 0.64; IC 95%: 0.52 a 0.78, p < 0.0001), que representó una reducción del 36% en el riesgo estimado de progresión, y que duplicó la tasa de respuesta objetiva desde el 15% (IC 95%: 10.4% a 20.5%) hasta el 31% (IC 95%: 24.4% a 38.0%) en comparación con la monoterapia con capecitabina, si bien la mediana de la supervivencia global no logró ser significativamente diferente entre ambos grupos de tratamiento (9.0 frente a 10.4 meses; HR = 0.88; IC 95%: 0.72 a 1.08; p = 0.1802). En relación con la seguridad, se observaron eventos adversos con mayor frecuencia con el tratamiento combinado. El evento adverso hematológico más frecuente de grado 3 o 4 en las pacientes tratadas con ambos fármacos fue la neutropenia, el cual se trató con reducción de la dosis, retraso en su administración o discontinuación de la medicación, mientras que los eventos adversos no hematológicos más frecuentes fueron el síndrome mano-pie y la neuropatía periférica, congruentes con el perfil de seguridad de cada uno de los fármacos.

El CMTN representa entre el 15% y el 20% de todos los cánceres de mama y se caracteriza por la falta de expresión de los receptores para progesterona, estrógenos y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), y en comparación con otros tipos de cáncer de mama, se vincula con mal pronóstico, debido a su elevada tasa de recaídas y al acortamiento de la supervivencia una vez que se detectan metástasis. En la actualidad, explican los autores, no existen terapias aprobadas específicamente dirigidas para estos tumores, por lo cual la quimioterapia representa el pilar terapéutico, tanto en los estadios iniciales como en los avanzados.

La ixabepilona es un análogo semisintético de la epotilona B que resulta efectivo para la estabilización de la actividad microtubular, y se halla aprobada en los Estados Unidos y en otros 18 países para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, ya sea en combinación con capecitabina para aquellos tumores resistentes a una antraciclina y a un taxano, o como monoterapia para tumores resistentes a antraciclinas, taxanos y capecitabina.

Como conclusión del análisis, explican los autores, la adición de ixabepilona a la capecitabina es efectiva para prolongar la SLP y para mejorar la respuesta en pacientes con CMTN avanzado con opciones terapéuticas limitadas luego de haber fracasado al tratamiento previo con taxanos o antraciclinas, y que, si bien se observó mayor toxicidad de la terapia combinada respecto de la monoterapia con capecitabina, esta puede tratarse mediante la reducción de la dosis sin que la eficacia se vea afectada.