

# Comentario CTO.

Clinical & Translational Oncology



## Phase II study trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer

*Cristina Grávalos, Carlos Gómez-Martín, Fernando Rivera, Inmaculada Alés, Bernardo Queralt, Antonia Márquez, Ulpiano Jiménez, Vicente Alonso, Rocío García-Carbonero, Javier Sastre, Ramon Colomer, Hernán Cortés-Funes, Antonio Jimeno*

Los cánceres de unión gastroesofágica (UGE) y gástricos son tumores muy frecuentes y suponen la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. En los países occidentales, la mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada irreseccable en el momento del diagnóstico. En esta situación, la quimioterapia es la opción terapéutica principal pero, aunque existen diversos fármacos activos y los regímenes de combinación consiguen tasas de respuestas del 30-60%, la supervivencia global (SG) suele ser corta (7-10 meses). Es evidente, por tanto, la necesidad de investigar nuevas estrategias terapéuticas incluidos los fármacos dirigidos contra dianas celulares.

La proteína HER2 es un receptor tirosina quinasa anclado en la membrana celular y pertenece a la familia HER. En carcinomas, el HER2 actúa como un oncogen que confiere propiedades favorables para las células malignas. En cáncer de mama infiltrante se ha detectado sobreexpresión y/o amplificación de HER2 en el 10-34% de los casos. Esta positividad de HER2 se asocia a peor pronóstico con mala respuesta a la quimioterapia y a la hormonoterapia y

■ **Los cánceres de unión gastroesofágica (UGE) y gástricos son tumores muy frecuentes y suponen la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo**

es un factor predictivo de respuesta a terapias anti-HER2. La sobreexpresión/amplificación de HER2 está descrita en muchos tumores, incluido el cáncer gástrico en el que se han reportado cifras del 9-38%.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al dominio extracelular de la proteína HER2. Su actividad se ha demostrado en modelos preclínicos de líneas celulares de cáncer gástrico HER2+ y en modelos animales de xenoinjertos de tumores gástricos que expresan HER2. La actividad preclínica del trastuzumab en cáncer gástrico y su eficacia en pacientes con cáncer de mama HER2+ son el rationale sobre el que se basó este estudio GASTROHER2.

El estudio GASTROHER2 es un estudio fase II multicéntrico en cáncer gástrico o de la UGE irreseccable que presenta sobreexpresión/amplificación de HER2. Su objetivo principal era determinar la eficacia de la combinación de cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días) y trastuzumab (8 mg/kg dosis de carga día 1 del primer ciclo y luego 6 mg/kg día 1 cada 21 días) en términos de tasa de respuesta (criterios RECIST). ►►►

Clin Transl Oncol (2011) 13:179-184  
DOI 10.1007/s12094-011-0637-6

## RESEARCH ARTICLES

## Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer

Cristina Grávalos · Carlos Gómez-Martín · Fernando Rivera · Inmaculada Akís · Bernardo Queralt · Antonia Márquez · Ulpiano Jiménez · Vicente Alonso · Rocío García-Carbonero · Javier Sastre · Ramon Colomer · Hernán Cortés-Funes · Antonio Jimeno

### Abstract

**Introduction** HER2 over-expression and/or amplification are present in 9–38% of gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancers and are correlated to poor outcome. We conducted a multicentre phase II trial to evaluate trastuzumab in combination with cisplatin in patients with untreated HER2-positive advanced gastric or GEJ cancer.

**Materials and methods** Chemo-naïve patients with measurable, non-resectable, advanced or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma, with HER2 over-expression and/or amplification (IHC 3+, or IHC 2+ and FISH+), age ≥18 years, ECOG ≤2, left ventricle ejection fraction ≥50% and adequate organ function were eligible. Treatment consisted of trastuzumab (8 mg/kg on cycle 1 day 1 as loading; 6 mg/kg in subsequent cycles) and cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>), both intravenously on day 1, every 21 days.

**Results** Twenty-two out of 228 patients (10%) were HER2-positive and were included in this phase II trial. The median age was 66 years and ECOG 0/1 was 41%/59%. The median number of cycles was 4 (range 1–41). The con-

firmed ORR was 32% and disease control was achieved in 64% of patients. Median time to progression was 5.1 months. Grade 3 adverse events included anemia (27%), neutropenia (18%), anorexia (14%), diarrhoea (9%) and abdominal pain (9%). There were no grade 4 toxicities or treatment-related deaths. Higher baseline HER extracellular domain (ECD) levels were associated with better outcome in terms of response and survival.

**Conclusions** Trastuzumab in combination with cisplatin is an active regimen and has a favourable toxicity profile in advanced HER2-positive gastric or gastroesophageal cancers.

**Keywords** Gastric cancer · Gastroesophageal junction adenocarcinoma · HER2 · Phase II · Trastuzumab

Los objetivos secundarios eran determinar el tiempo a la progresión (TTP), la supervivencia global y la calidad de vida. Los objetivos exploratorios eran analizar los niveles circulantes del dominio extracelular (ECD) del HER2 antes y durante el tratamiento y su correlación con la tinción por inmunohistoquímica (IHQ) y con la respuesta.

Entre febrero 2004 y agosto 2007 se realizó el screening para la positividad de HER2 a 228 pacientes, de los que finalmente 22 cumplían los criterios para participar en el estudio y fueron incluidos en él. El 36% tenían tumores de la UGE, el 55% cánceres del cuerpo gástrico y en el resto no se reportó la localización. En cuanto al tipo histológico, el 55% tenían cánceres de tipo intestinal, 32% desconocido y 9% difuso.

En cuanto a los resultados, la tasa de respuestas fue del 32% con un control de enfermedad del 64%, un TTP de 5.1 meses y una supervivencia global de 12.9 meses. La tolerancia al tratamiento fue buena sin toxicidad grado 4. Las principales toxicidades grado 3 fueron astenia (27%), neutropenia (18%) y anorexia (14%). La calidad de vida de los pacientes no se deterioró durante el tratamiento con cisplatino y trastuzumab. Los niveles basales de HER2 ECD no mostraron diferencias significativas entre los respondedores y los no respondedores, pero sí entre los pacientes con control de

enfermedad versus los que progresaron ( $p=0.02$ ). También se observó correlación estadísticamente significativa entre los niveles basales de HER2 ECD y el TTP y la SG.

El estudio fase III randomizado ToGA (Bang et al. Lancet 2010) ha confirmado el valor de asociar trastuzumab a la quimioterapia con cisplatino + fluoropirimidina en pacientes con tumores gástricos o de la UGE avanzados HER2+. El trastuzumab + cisplatino/fluoropirimidina aumentó de forma significativa todos los parámetros de eficacia: la SG (11.1 vs 13.8 meses;  $p=0.0046$ ), la supervivencia libre de progresión (5.5 vs 6.7 meses;  $p=0.0002$ ), las respuestas (34.5% vs 47.3%;  $p=0.0017$ ), el control de la enfermedad (69.3% vs 78.9%;  $p=0.0081$ ) y la duración de la respuesta, sin un incremento de los eventos adversos salvo la caída asintomática de la FEVI en algunos casos, que no se acompañó de un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca ni de muertes de causa cardiológica.

En conclusión, dado el beneficio de asociar trastuzumab al cisplatino + fluoropirimidinas en pacientes con cáncer gástrico o de la UGE avanzado con sobreexpresión de HER2, se recomienda realizar la determinación por IHQ en los tumores avanzados irresecables en aquellos pacientes en los que se plantee un tratamiento con trastuzumab.