



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL DE LA MUJER**

**SECRETARIA DE SALUD**

**MONOGRAFIA:**

**“TRASTUZUMAB, TERAPIA DIRIGIDA CONTRA UN ONCOGEN EN  
PACIENTES CON CANCER DE MAMA HER2-POSITIVO”**

**PARA OBTENER EL TITULO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DRA. LIZBETH CAMPOS VILLA**

**ASESORES: DRA MARIA DEL CARMEN CORDOVA MENDOZA**

**DR. JOSE LUIS ROSAS RAMIREZ**



**Hospital de la Mujer**

**MEXICO D.F. AGOSTO 2009.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. ESTEBAN GARCIA RODRIGUEZ**  
JEFE DE LA DIVISION DE GINECOLOGIA Y OBSDTETRICIA

**DRA MARÍA DEL CARMEN CÓRDOVA MENDOZA**  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
ASESOR DE TESIS

**DR JOSÉ LUIS ROSAS RAMÍREZ**  
JEFE DE ENSEÑANZA  
ASESOR DE TESIS

## **AGRADECIMIENTOS:**

***A MI PADRE CELESTIAL: Por darme la oportunidad de existir dándome a diario múltiples bendiciones para ser feliz en ésta vida, poniéndome obstáculos y vencerlos para exaltar su grandeza en mi.***

***A MI MADRE: Por ser mi único aliento, mi mejor amiga, y lo más hermoso que tengo hasta hoy, que me ha impulsado a realizar mis sueños y metas, dándome consejos, apoyo y un Amor sin límite. MUCHAS GRACIAS, TE AMO Y QUE DIOS TE BENDIGA.***

***A MI ESPOSO DANNY: Que te conocí en ésta maravillosa carrera y haber aprendido de ti, y ver el esfuerzo que haces en tus nuevos retos, te valoro más. Ahora caminamos juntos de la mano de Dios forjándonos un destino y una familia. TE AMO Y SIEMPRE TE AMARÉ.***

***A MI HOSPITAL: A todos mis maestros de Ginecología y Obstetricia, que aún tienen el animo de continuar la labor en la enseñanza. MIL GRACIAS...***

***Pero en especial a mis MAESTROS de Ginecología, recordarlos en el quirófano cada quien con su carácter y de todas esas risas, y enseñanzas; Jamás los olvidaré.***

***A LA DRA CORDOVA: Por ser intermediario entre las cosas injustas del hospital y un apoyo necesario hacia los médicos residentes.***

## **INDICE**

|   |    |
|---|----|
| OBJETIVO  | 5  |
| INTRODUCCION  | 5  |
| CÁNCER DE MAMA                                      | 7  |
| EPIDEMIOLOGÍA                                       | 8  |
| TIPOS DE CÁNCER DE MAMA                             | 9  |
| FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA                | 11 |
| QUE ES HER-2  | 13 |
| CÁNCER DE MAMA HER-2 POSITIVO                       | 15 |
| RECEPTORES DE FACTOR DE CRECIMIENTO                 | 19 |
| EPIDERMÓIDE Y SUS FUNCIONES                         |    |
| SEÑALIZACIÓN DE HER-2 Y SOBREENEXPRESIÓN            | 21 |
| ESTUDIO DE HERCEPTIN ADYUVANTE (HERA).              | 21 |
| ANÁLISIS DE LA CIRUGÍA EN MAMA Y PROYECTO BOWEL Y   | 25 |
| EL GRUPO DE TRATAMIENTO DE CÁNCER DEL NOROCCIDENTE. |    |
| ESTRUCTURA Y PRODUCCIÓN DE LOS ANTICUERPOS          | 28 |
| MONOCLONALES.                                       |    |
| ANTICUERPOS MONOCLONALES E INGENIERÍA GENÉTICA.     | 31 |
| ANTICUERPOS MONOCLONALES EN CÁNCER.                 | 33 |
| TRASTUZUMAB:  | 34 |
| -MECANISMO DE ACCIÓN                                | 37 |
| -FARMACOLOGÍA                                       | 40 |
| -PRECAUCIONES                                       | 41 |
| -INTERACCIONES                                      | 41 |
| -CONSERVACIÓN                                       | 42 |
| -SOBREDOSIFICACIÓN                                  | 43 |
| -PRESENTACIÓN                                       | 43 |
| -FORMA FARMACÉUTICA                                 | 43 |
| -FARMACOCINÉTICA (EN ESTADO DE EQUILIBRIO).         | 44 |
| -EN POBLACIONES ESPECIALES                          | 44 |
| -CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO                         | 45 |
| -CÁNCER DE MAMA TEMPRANO                            | 45 |
| -CÁNCER DE MAMA PRECOZ                              | 46 |
| -EFECTOS SECUNDARIOS                                | 46 |
| -CONTRAINDICACIONES                                 | 47 |
| -DISPONIBILIDAD                                     | 47 |
| -TOXICIDAD  | 47 |
| -SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA PRUEBA HER-2             | 49 |
| -EFICACIA   | 49 |
| -RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS.                    | 52 |
| -DIRECCIÓN FUTURA                                   | 54 |
| -CONCLUSIONES.                                      | 54 |
| REFERENCIAS   | 55 |

## **OBJETIVO**

Hablar del tema del Cáncer hoy en día es muy frecuente, ya que cada ser humano conoce por lo menos a un amigo o familiar con presencia de éste en cualquier parte del cuerpo.

Haberme enfocado en el tema de Trastuzumad, se me hizo muy interesante ya que considero el Cáncer de Mama un problema sanitario y social de primera magnitud en

todo el mundo y en especial en los países desarrollados, siendo el cáncer de seno el tumor más frecuente en la mujer (exceptuando piel: melanomas), por delante de los cánceres de colon, útero, ovario y estómago, y representando alrededor del 20-30% de los tumores. Una de cada 8-10 mujeres lo desarrollará a lo largo de su vida, además que el tratamiento del Cáncer de Mama es muy complejo, e incluye la combinación de la cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia, siendo la cirugía el “gold estándar” en el tratamiento radical de Cáncer de Mama. Las antraciclinas y los taxanos son esenciales en el tratamiento adyuvante de Cáncer de Mama demostrando un incremento significativo de la supervivencia libre de enfermedad y global en múltiples estudios. El tamoxifeno ha sido el “gold estándar” en la hormonoterapia adyuvante de las mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos durante muchos años, pero los inhibidores de aromatasas de tercera generación (letrozol, anastrozol y exemestano) se han convertido en tratamientos recomendados.

Sin embargo Trastuzumab en combinación con la quimioterapia adyuvante ha modificado la historia natural del Cáncer de Mama localizado Her-2 positivo constituyendo un gran avance desde el punto de vista terapéutico.

Hay múltiples obras dedicadas a profundizar en los diversos temas que rodean a este Cáncer. A mi me ha movido a desarrollar esta monografía una idea eminentemente práctica, eligiendo un aspecto importante y novedoso como lo es el Trastuzumad, y recopilándolo en esta obra que aquí presento.

Seleccionando los temas mas importantes alrededor de ésta nueva terapia, que como lo menciono mas adelante es un tratamiento que acompaña posteriormente a un tratamiento previo considerado principal.

Mi tema va dirigido a todos aquellos profesionales que dedican buena parte de su actividad clínica a luchar contra esta enfermedad, y espero que les sea útil también a estudiantes que se encuentran en periodo de formación, deseando que puedan encontrar en ella respuesta a muchas preguntas que les puedan surgir.

## **INTRODUCCION**

En nuestro país el cáncer de mama es el cáncer más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en la mujer. Se presentan aproximadamente 1800 casos nuevos y 600 muertes por año. Existen marcadas variaciones geográficas en las tasas de incidencia y mortalidad, ubicándose Uruguay entre los países del mundo con las tasas más elevadas.

En los últimos años se han obtenido progresos significativos en el conocimiento de la biología tumoral y en los tratamientos de muchos tumores, entre ellos el cáncer de mama.

La educación de la población, las campañas de detección precoz y los avances terapéuticos, incluidos los tratamientos sistémicos dirigidos contra blancos moleculares que están en la base de la carcinogénesis mamaria, han mejorado la sobre-vida y la calidad de vida de los pacientes portadores de esta patología.

Uno de los pilares en la terapéutica contra blancos moleculares en el cáncer mamario fue el descubrimiento del oncogén HER2/neu que codifica un receptor de factor de crecimiento implicado en el crecimiento tumoral. El reconocimiento de esta proteína ha permitido el desarrollo de un anticuerpo monoclonal anti-HER2/neu denominado Trastuzumab.

La combinación del Trastuzumab con agentes citotóxicos, ha tenido un impacto pronóstico favorable tanto en el cáncer de mama avanzado como en el tratamiento adyuvante. Pero es en el contexto adyuvante, es decir con intención curativa, donde la incorporación del Trastuzumab al tratamiento de las pacientes con cáncer mamario, adquiere especial relevancia. Su indicación como terapia adyuvante debe basarse en la consideración del nivel de expresión de HER2, el riesgo de recaída y el riesgo de toxicidad.

Se estima que entre un 8 y un 9% de las mujeres desarrollarán un cáncer de mama a lo largo de su vida, lo que convierte a este tumor en uno de los más frecuentes entre la población femenina. Cada año se diagnostican en todo el mundo más de un millón de nuevos casos, con una tasa de mortalidad anual cercana a las 400.000 personas.

Los estudios demuestran que entre un 20 y un 30% de las mujeres con cáncer de mama son HER2 positivo, poseen una cantidad mayor de proteína HER2 en la superficie de sus células tumorales. Este hecho se asocia con una forma de enfermedad que reviste mayor agresividad y que responde peor a la quimioterapia.

Trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo humanizado diseñado para bloquear la función de la proteína HER-2 que, a su vez, es producida por un gen específico con gran potencial cancerígeno. Además de la eficacia demostrada en las primeras fases de la enfermedad, Herceptin® ha demostrado también un aumento de la supervivencia en pacientes con metástasis, ya que añadir trastuzumab a la quimioterapia permite a las pacientes prolongar hasta un tercio su supervivencia respecto a las mujeres tratadas únicamente con quimioterapia.

Se trata del primer “tratamiento individualizado” que, añadido a la terapia hormonal, duplica la supervivencia de las pacientes de 2.4 a 4.8 meses.

En la actualidad, trastuzumab está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo tanto en fases iniciales como avanzadas, puesto que en ambos estadios ha demostrado importantes beneficios en términos de supervivencia. Gracias a la nueva aprobación, trastuzumab podrá ser empleado en combinación con hormonoterapia para el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

## **CÁNCER DE MAMA**

El cáncer de mama consiste en un crecimiento anormal y desordenado de las células de éste tejido.

La mama está formada por una serie de glándulas mamarias, que producen leche tras el parto, y a las que se les denomina lóbulos y lobulillos.

Los lóbulos se encuentran conectados entre sí por unos tubos, conductos mamarios, que son los que conducen la leche al pezón, durante la lactancia, para alimentar al bebé.

Las glándulas (o lóbulos) y los conductos mamarios están inmersos en el tejido adiposo y en el tejido conjuntivo, que, junto con el tejido linfático, forman el seno. A modo de muro de contención, actúa el músculo pectoral que se encuentra entre las costillas y la mama. La piel recubre y protege toda la estructura mamaria.



El sistema linfático está formado por recipientes y vasos o conductos que contienen y conducen la linfa, que es un líquido incoloro formado por glóbulos blancos, en su mayoría linfocitos. Estas células reconocen cualquier sustancia extraña al organismo y liberan otras sustancias que destruyen al agente agresor (1).



## **EPIDEMIOLOGIA**

En 2006, de cada 100 egresos hospitalarios de mujeres, 20 fueron por cáncer de mama, 13 por cáncer en el cuello del útero y 12 por leucemias.

En el mismo año, de los hombres, 19 de cada 100 egresos fueron por leucemias, cerca de 8 por cáncer de próstata y 6 por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón.

El cáncer en 2007 representó la tercera causa de muerte entre las mujeres con 35 303 defunciones (15.4%), mientras que en los hombres fue la cuarta con 33 509 muertes (11.8%).

Durante 2007, los tres principales tipos de cáncer que causaron defunciones en las mujeres fueron el de mama (13.8%), cuello del útero (12.1%) e hígado (7.6%). En los hombres, el cáncer de próstata (15.7%), tráquea, bronquios y pulmón (14%) y estómago (9%).

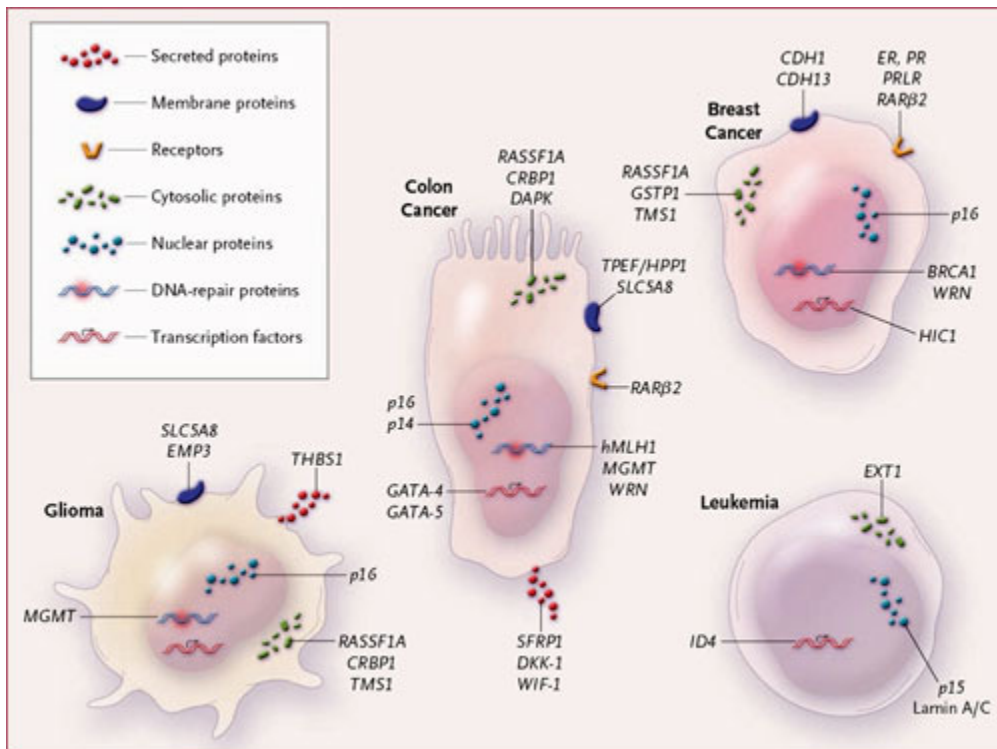
La Cumbre Mundial contra el Cáncer para el Nuevo Milenio se celebró el 4 de febrero de 2000 en París. En la misma se estableció una alianza entre investigadores, profesionales de la salud, pacientes, gobiernos, industria y medios de comunicación para luchar contra esta enfermedad, dando como resultado “La Carta de París”, que da fe de dicha alianza y establece al 4 de febrero como el Día Mundial contra el Cáncer. En el marco de esa fecha, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), presenta información sobre la morbimortalidad ocasionada por tumores malignos.

A nivel mundial, el cáncer es la principal causa de mortalidad, se le atribuyen 7.9 millones de defunciones ocurridas en 2007. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que alrededor de 84 millones de personas morirán a causa de esta enfermedad entre 2005 y 2015.

Asimismo, la mortalidad más alta es debida al cáncer de pulmón, seguido por el de estómago, hígado, colon y mama; por sexo las incidencias más frecuentes en los hombres son por cáncer de pulmón, estómago, hígado, colon-recto, esófago y próstata; y para las mujeres al de mama, pulmón, estómago, colon-recto y cuello uterino.

El cáncer constituye un grupo de enfermedades crónico degenerativas (son más de 100 tipos), provocadas por factores genéticos heredados o externos. La OMS señala que el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, así como el sobrepeso u obesidad, una dieta baja en frutas y hortalizas, el sedentarismo, el consumo de alcohol, la presencia de enfermedades de transmisión sexual tales como el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus del Papiloma Humano (VPH), la contaminación del aire urbano y la presencia de humo por la utilización doméstica de combustibles sólidos como la leña (2).

## TIPOS DE CÁNCER



El cáncer de mama puede clasificarse de acuerdo al sitio en el que se originó el crecimiento irregular de células, ya sea en los conductos o en los lobulillos. Además se considera de acuerdo al grado de invasión y a la apariencia de las células vistas bajo un microscopio.

### **NO INVASIVO (NO REBASA LA MEMBRANA BASAL)**

**Carcinoma Ductal in situ.** El carcinoma es también conocido como “tumor”, *In situ* significa “en su sitio”, esto quiere decir que el cáncer está ubicado en los conductos de los lobulillos y no se ha extendido al tejido adiposo que se encuentra cerca del seno ni a otros órganos del cuerpo. Existen dos tipos de carcinoma *in situ* del seno.

**Carcinoma Lobulillar in situ.** Afección en la que se encuentran células anormales en los lóbulos de la mama. No es frecuente que el carcinoma lobular in situ se convierta en carcinoma lobular invasor; sin embargo, tenerlo en una mama aumenta el riesgo de padecer de cáncer de mama (seno) en cualquiera de las mamas. También se llama CLIS

**Enfermedad de Paget.** Es una manifestación superficial de enfermedad maligna de la mama. Suele presentarse entre 1 y 3% de todos los cánceres de mama y afecta

principalmente mujeres entre los 50 y 60 años de edad. La forma clínica clásica se manifiesta con una placa infiltrada unilateral con eritema, escamas y en etapas

### **INVASIVOS:**

**Carcinoma ductal infiltrante (o invasivo).** Este tipo de cáncer tiene su origen en las glándulas que producen la leche. En este proceso el cáncer puede extenderse hacia los canales linfáticos o los vasos sanguíneos del seno y distribuirse a otras partes del cuerpo. Este tipo de tumor es el más común en el cáncer de mama.

**Carcinoma lobular infiltrante (o invasivo).** El origen de este tipo de cáncer se encuentra también en las glándulas productoras de leche y puede extenderse a otras partes del cuerpo. Se considera que entre 10 y 15 por ciento de los cánceres invasivos pertenecen a esta clasificación.

**Carcinoma medular.** En este tipo de carcinoma las células cancerosas se encuentran agrupadas y en los bordes del tumor, hay células del sistema inmunitario que sirven para atacar y destruir las células anormales, así como a otros agentes extraños como bacterias o virus. El carcinoma medular es responsable de aproximadamente 5 por ciento de todos los casos de cáncer de seno.

**Carcinoma coloide.** Pertenece al tipo de cáncer ductal invasivo y el término médico que se le da es carcinoma mucinoso ya que está formado por células que producen mucosidad. El pronóstico para este tipo de cáncer es favorable, ya que tiene menores probabilidades de propagación que el cáncer ductal invasivo o el lobulillar invasivo.

**Carcinoma tubular.** Es un tipo especial de carcinoma ductal infiltrante. Las mujeres que son diagnosticadas con este tipo de cáncer, tienen menos probabilidades de que se propague fuera del seno en comparación con el cáncer ductal invasivo o el lobulillar invasivo. Este carcinoma es responsable de 2% de todos los casos de cáncer de mama.

**Cáncer inflamatorio de mama.** Este tipo de cáncer no es común y representa entre el 1 a por ciento de los casos de cáncer de mama. La piel afectada del seno se siente caliente, está enrojecida y tiene la apariencia de una cáscara de naranja.

Ahora se sabe que estos cambios no se deben a una simple inflamación, sino a las células cancerosas que bloquean los vasos linfáticos de piel. El cáncer inflamatorio tiene mayores probabilidades de propagación y un pronóstico menos alentador que otros tipos de cáncer (3).

## **FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA**

A ciencia cierta, aún no se sabe la causa que lo origina, sin embargo, hay algunos factores que debes considerar y que te servirán para prevenir esta enfermedad.

### **Sexo:**

El cáncer de seno ataca principalmente a mujeres y solo en un 1 por ciento a hombres.

### **Edad:**

El riesgo de padecer cáncer de seno aumenta con la edad. Cerca de 18% de los casos de cáncer de mama se diagnostican en las mujeres de 40 a 49 años de edad, mientras que alrededor de 77% de las mujeres con este tipo de cáncer son mayores de 50 años en el momento del diagnóstico. Aunque se han presentado casos en mujeres entre 20 y 30 años.

### **Los factores genéticos:**

Los que se heredan, se presentan cuando hay cambios en los genes del cáncer (BRCA o BRCA2). Estos son dos genes, que hasta el momento los especialistas han identificado, tienen una relación muy estrecha con el padecimiento

### **Antecedentes familiares de cáncer de mama:**

El riesgo de cáncer de seno es más alto entre las mujeres cuyos familiares consanguíneos cercanos tienen esta enfermedad, por lo que el riesgo podría aumentar sí:

- Se tienen dos o más familiares con cáncer de seno o de ovario.
- Algún familiar padeció cáncer antes de los 50 años de edad, ya sea en la rama materna o paterna.

- El riesgo es mayor si la madre o hermana tiene un historial de cáncer de seno.
- Se tiene uno o más familiares con uno o dos cánceres (seno y ovario, o dos tipos diferentes de cáncer de seno).
- Antecedentes personales de cáncer de seno: el riesgo de que aparezca un nuevo cáncer en otra parte del seno o en el otro seno aumenta de tres a cuatro veces en una mujer que ya tiene cáncer en un seno.

### **Períodos menstruales:**

El riesgo aumenta si los periodos menstruales comenzaron a una edad temprana (antes de los 12 años) o la menopausia se presentó tardíamente (después de los 50 años).

### **Mujeres que no han tenido hijos:**

El riesgo es ligeramente mayor en mujeres que no han tenido hijos o aquellas que tuvieron su primer hijo después de los 30.

### **Uso de anticonceptivos orales:**

Las mujeres que usan anticonceptivos orales tienen un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de mama que las que no.

### **Alcohol:**

La ingestión de bebidas alcohólicas está asociada a un ligero aumento en la posibilidad de padecer esta enfermedad.

### **Obesidad y dietas con alto contenido de grasas:**

La obesidad (exceso de peso) aumenta el riesgo, especialmente en las mujeres que han pasado por la menopausia. El exceso de tejido adiposo aumenta los niveles de estrógeno e incrementa la probabilidad de padecer cáncer de mama (4).

## QUE ES HER 2

¿Qué es un receptor?

Un receptor, es una cerradura en la parte exterior de una célula que sólo puede ser abierta por una sustancia correcta o “llave”. Cuando un receptor es abierto, ocasiona que suceda un evento específico que es parte de la función normal del cuerpo.

¿Qué es HER2?

HER2 es un tipo de receptor. Los receptores HER2 son “abiertos” por una sustancia “llave” llamada factor de crecimiento. El factor de crecimiento hace que las células crezcan (5).

HER2 es también conocido como ErbB2, c-erb B2, y HER-2/neu.

La amplificación y sobreexpresión del HER- 2 en el carcinoma de mama están asociadas a un curso clínico adverso, un menor tiempo de sobrevida libre de enfermedad y de sobrevida total, pero una mejor respuesta al tratamiento con el anticuerpo específico contra el HER-2 o trastuzumab, **HER-2 es un acrónimo de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2**. Éste activa una tirosina quinasa que modula la respuesta celular de proliferación, resistencia a la apoptosis y aumento de la angiogénesis. El protooncogén del HER-2 se localiza en el cromosoma 17q21, el cual produce un receptor de membrana de 185Kd. En la transformación maligna, aumenta el número de copias del gen HER-2 por célula (**amplificación**), con un aumento de la transcripción de ARNm y un aumento de diez a cien veces del número de receptores HER-2 expresados en la membrana celular por célula (**sobreexpresión**). El 90% de la sobreexpresión es causada por una amplificación genómica; sin embargo, puede ocurrir una discordancia entre la expresión y amplificación en 3 a 15%. La hibridización *in situ* detectada por fluorescencia (FISH, de sus siglas en inglés *fluorescence in situ hybridization*) es la prueba estándar de referencia para determinar la amplificación del gen HER-2 con una sensibilidad de 96,5% y una especificidad de 100%. La sobreexpresión de la proteína HER-2 es determinada por inmunohistoquímica.

No obstante, existen en el mercado muchos anticuerpos para determinar la sobreexpresión del HER-2, que difieren en su sensibilidad y están sujetos a variación por el procesamiento. La principal ventaja de la inmunohistoquímica sobre el FISH es que es más rápida, más económica y puede ser hecha de rutina en cualquier laboratorio de patología. Sin embargo, su precisión está sujeta a la sensibilidad de la prueba y el método de evaluación utilizado para interpretar los resultados. En el año 2000, mil casos en los Estados Unidos fueron erróneamente calificados como positivos por la variabilidad de interpretación de los resultados de amplificación/ sobreexpresión de HER-2.

Al evaluar 94 laboratorios, se encontró una concordancia interobservador de 86% para la sobreexpresión del HER-2 cuando se utilizó la prueba de inmunohistoquímica *HercepTest*. La cantidad de receptores expresados en las células tumorales se refleja en el patrón y la intensidad de marcación en la membrana celular.

Los criterios de *HercepTest*, *Dako Cytomation* considera 0 cuando no se observa marcación o está presente en menos de un 10% de las células tumorales, 1+ cuando se observa una marcación parcial de membrana débil en más de 10% de las células tumorales, 2+ si se observa una marcación completa de membrana débil o moderada en más de 10% de las células tumorales, y 3+ cuando se observa una marcación completa de membrana fuerte en más de 10% de las células tumorales.

La sobreexpresión del HER-2 varía entre 20 y 30% de los carcinomas de mama, con un rango de 9 y 39%.

La mayor concordancia entre la inmunohistoquímica con el *HercepTest* y el FISH se da en los casos negativo y positivo 3+. Un 15% de los casos positivos 2+ no muestra amplificación genómica. La sobreexpresión del HER-2 está asociada a la premenopausia (45% vs. 39%), el grado histológico 3 (59% vs. 33%), la mitosis (79% vs. 55%), infiltración linfoide (27% vs. 13%), tumores mayores de 2 cm (68% vs. 55%) e inversamente asociada a la expresión de receptores de progesterona (69% vs. 32%).

Son factores predictivos de sobreexpresión del HER-2 el grado del tumor, el compromiso ganglionar y el estado de los receptores hormonales estrógenos y progesterona. Sin embargo, algunos estudios muestran resultados contradictorios de la relación de estos factores al compromiso ganglionar (6).

No todos los cánceres de mama son iguales; la presencia en la mama de **receptores hormonales** (para estrógenos, progesterona o ambas hormonas) o de **HER2** y en la mujer de determinados perfiles genómicos, distingue al menos cuatro tipos de cáncer de mama:

- a) tumores HER2-positivos
- b) tumores HER2-negativos
- c) tumores con receptores hormonales-positivos, los cuales pueden ser divididos en *favorables* y *desfavorables*, de acuerdo con el perfil genómico de la mujer
- d) tumores que no expresan ni HER2 ni receptores hormonales.

La relevancia clínica del HER2 se hizo evidente cuando se demostró que los cánceres de mama HER2- positivos tenían peor pronóstico que los tumores HER2-negativos.

Entre el 15% y el 20% de los cánceres de mama con capacidad invasiva son HER2-positivos. La amplificación del *gen HER2/neu*, y la "sobreexpresión" por dicho gen de la proteína que conforma el receptor HER2 en la membrana celular, tiene lugar durante la fase inicial ("in situ") del desarrollo del tumor. Por esta razón la prueba para detectar si un cáncer de mama es HER2- positivo puede hacerse tanto en la fase inicial como cuando ya se han producido metástasis.

Casi la mitad de los tumores HER-2-positivos también son receptores hormonales-positivos; sin embargo, en estos tumores el nivel de receptores es muy inferior al de los cánceres que son HER2-negativos y receptores hormonales-positivos, por lo que los tumores HER2- positivos que también son receptores hormonales-positivos son relativamente resistentes al tratamiento con *tamoxifén*(7).

## **CANCER DE MAMA HER 2**

El Cáncer de mama es considerado el más común de las canceres en las mujeres del mundo. La Sociedad Americana de Cáncer estima que 178 480 mujeres serán diagnosticadas y 40,460 morirán de Cáncer de mama en EU en el 2007.

El aumento en la incidencia y mortalidad relacionada con el cáncer esta disminuyendo en algunas ciudades debido al aumento en el tamizaje y tratamiento multidisciplinario. Incluso con estos avances, esta enfermedad es responsable al menos de medio millón de muertes por año.

Aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados desarrollaran enfermedad metastásica. El tratamiento de esta resulta esencialmente paliativo, con algunos avances en la media de supervivencia de pacientes en la última década (438 días durante los años 1991-1992 a 667 días en 1999-2001).

El gen Her-2/neu codifica un receptor de glicoproteína de transmembrana de 185 K-da y tiene un papel normal en la regulación de la proliferación celular. Esto es amplificado en aproximadamente del 25% - 30% de los canceres de mama humanos en éstos casos es el responsable de la sobreexpresión del receptor Her2 en la superficie de la célula. Incluso las células normales tienen alrededor de 24,000 proteínas Her-2 y solo 2 copias del gen Her-2/neu; las células con sobreexpresión pueden llegar a tener 2.4 millones de moléculas de proteínas y 50-100 copias del gen. Los pacientes que tienen amplificación en el gen Her-2 y consecuentemente sobreexpresión proteica generalmente muestran un curso agresivo con una supervivencia corta y una media de vida corta (8).



El cáncer de mama incluye un grupo heterogéneo de neoplasias con una historia natural diferente. Los estudios más recientes mediante el empleo de la técnica de microarrays del DNA (9), que permite el estudio sincrónico de miles de genes expresados por un tumor, pone de manifiesto la existencia de tres grandes subtipos de carcinoma de mama invasivo desde el punto de vista del perfil genético, con relevancia pronóstica y terapéutica (10): luminal (A, B y C), HER-2 positivo y “*basal-like*”.

**1.-El subtipo luminal** se caracteriza por una asociación a una alta expresión de receptores estrogénicos (RE) y a los genes regulados por los estrógenos, lo que proporciona una alta tasa de respuesta a la hormonoterapia y una mayor supervivencia.

**2. El subtipo HER-2 positivo** presenta el fenotipo RE negativo y se asocia con la sobreexpresión de genes relacionados con una mayor agresividad biológica. Este subtipo tiene un peor pronóstico, presentando una resistencia relativa a determinados agentes quimioterápicos y al tamoxifeno (11).

**3. El subtipo “*basal-like*”** también es denominado el fenotipo triple negativo (receptores estrogénicos, progesterónicos y HER-2 negativos). En la mitad de los casos presentan una sobreexpresión de EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), y se asocian con hallazgos histopatológicos de mal pronóstico como alto grado, pleomorfismo o un alto índice mitótico.

Es un subtipo de mal pronóstico, pero paradójicamente se asocia a una alta tasa de respuesta a la quimioterapia.

El gen HER-2/neu pertenece a la familia de genes que codifican los receptores que tienen por ligando diversos factores de crecimiento. El HER-2 es por tanto una glicoproteína transmembrana de la superfamilia de las glicoproteínas Erb-B, que presenta una actividad tirosin quinasa (TK) (12,13).

Existen cuatro subtipos de Erb-B: a) Erb-B1 (HER-1) que es más conocido como EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), que se sobreexpresa en diversos tumores como cáncer colorrectal o carcinomas escamosos de cabeza y cuello; b) Erb-B2 (HER-2), que se asocia fundamentalmente a un subtipo especial de cáncer de mama; c) Erb-B3 (HER-3), es la única que carece de la actividad TK; y d) Erb-B4 (HER-4).

La expresión de HER-2 confiere unas características biológicas específicas (tumores de alto grado, pobremente diferenciado, alto índice mitótico, invasión de ganglios linfáticos) (10) al cáncer de mama con relevancia clínica, puesto que el subgrupo de cáncer de mama HER-2 positivo presenta un peor pronóstico. Este subgrupo supone aproximadamente el 15-20% de los cánceres de mama infiltrantes, de los cuales a su vez el 50% no expresan receptores hormonales (13).

La amplificación del gen HER-2/neu (localizado en cromosoma 17) (14) y la consecuente sobreexpresión de HER-2 se produce en etapas muy precoces del desarrollo tumoral (presente en la fase de carcinoma *"in situ"*). El subgrupo de carcinoma de mama HER-2 positivos presenta cierto grado de resistencia al tamoxifeno y a la quimioterapia con esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5- Fluoruracilo), lo que obliga a usar quimioterapias con esquemas que incluyan antraciclinas y/o taxanos, así como recurrir a los inhibidores de aromatasa.

Sin embargo, con el desarrollo del anticuerpo monoclonal anti-HER2 denominado Trastuzumab (Herceptin) (15) el pronóstico de este subgrupo puede ser modificado, al combinarlo con la quimioterapia. Trastuzumab ha demostrado su utilidad en los cánceres de mama HER-2 positivo metastáticos, y estudios recientes demuestran que su uso tanto en la neoadyuvancia junto con quimioterapia con esquema paclitaxel seguido de FEC (5-Fluoruracilo, epirrubicina y ciclofosfamida) (16), como en la coadyuvancia se asocia con una mejora de la supervivencia libre de enfermedad (SLE), aunque todavía no se ha podido demostrar un aumento de la supervivencia global. Sin embargo, su uso se asocia con una preocupante toxicidad cardíaca, en un porcentaje variable de 0,5-4,1% (13,16), en forma de insuficiencia cardíaca sistólica severa (clase funcional NYHA III-IV) por disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En los estudio B-31 y N9831, la combinación de AC (doxorrubicina y ciclofosfamida) seguido por trastuzumab con paclitaxel se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 33% en el riesgo de muerte ( P = 0,015) (10).

Y en el ensayo llevado por Piccart-Gebhart MJ y cols. (17) la combinación de quimioterapia y un año de trastuzumab mejoró significativamente la SLE, con un beneficio absoluto de 8,4% a los dos años.

Trastuzumad un anticuerpo monoclonal humanizado contra el dominio extracelular de la proteína Her-2 a mostrado beneficio en pacientes que tienen metástasis positivas a HER-2 cuando no se administra semanalmente o cada 3 semanas, solo o en combinación con Quimioterapia. Un adelanto en la supervivencia puede ser demostrado al seguir una quimioterapia con Trastuzumad, un resultado fuerte e inusual en los intentos de conducción en paciente con metástasis de cáncer de mama.

Desde que la hipótesis de que un tratamiento adyuvante sistémico puede reducir el riesgo de recurrencia y aumentar las oportunidades de supervivencia en mujeres que tienen un cáncer primario de mama, avances significativos han sido hechos sobre el diseño y conducción de un gran número de estudios prospectivos aleatorios analizando diferentes tratamientos adyuvantes incluyendo agentes endocrinos o quimioterapéuticos. Como es de esperarse Trastuzumad ha sido rápidamente incorporado en los intentos adyuvantes clínicos con la esperanza de revertir los pobres pronósticos de mujeres que tienen cáncer de mama HER-2 positivo.

En los últimos 20 meses los resultados de 5 estudios que envuelven más de 13,000 mujeres han sido realizados y han mostrado diferencias entre ellos y aunque con relativamente pequeños periodos de seguimiento estos estudios muestran impresionantes resultados con reducciones en la recurrencia de todos los estudios y 30% de reducción de mortalidad en estudios mayores (The Herceptin Adjuvant (HERA)) y en el análisis de los 2 estudios de Norteamérica y del centro de Tratamiento de Cáncer del Norte. En esta revisión, los autores resumen el significado de los resultados de estos estudios y muestran las diferencias entre ellos. Estos estudios han demostrado un importante papel de Trastuzumad en el tratamiento de mujeres que tienen sobreexpresión/amplificación de Her-2 en el cáncer de mama temprano.

El cáncer de mama invasivo es la neoplasia más frecuente en la mujer en los países occidentales, y su incidencia aumenta con la edad. En las últimas décadas ha habido una disminución de la mortalidad asociada al cáncer de mama, debido a las mejoras en su diagnóstico y tratamiento, más del 90% de los cánceres de mama son esporádicos, y tan sólo el 10-15% son de carácter hereditario o familiar (generalmente asociado a mutaciones de los genes brca 1 y 2, y tp53).

La opción de curación del cáncer mama invasivo pasa por un diagnóstico precoz, mediante la prevención secundaria o cribado de la población en riesgo, con la realización de exámenes ginecológicos y mamográficos periódicos, el diagnóstico precoz debe conllevar una actitud terapéutica óptima, que aumente las opciones de control a largo plazo del cáncer de mama invasivo, de esta manera la cirugía continúa teniendo un papel clave en el tratamiento radical del cáncer de mama, aunque su correcto tratamiento requiere un manejo multidisciplinario.

En los últimos años se ha producido enormes avances en el tratamiento complementario de cáncer de mama invasivo, con la introducción de nuevos fármacos como trastuzumab, taxanos o los inhibidores de aromatasa.

El tratamiento adyuvante de cáncer de mama invasivo es complejo, e incluye una adecuada asociación de la quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia y más recientemente de inmunoterapia mediante el empleo de trastuzumab en los casos her-2 positivos, y quizás en un futuro cercano de bifosfonatos (18).

## **RECEPTORES DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMÓIDE Y SUS FUNCIONES**

La familia de receptores HER comprende cuatro receptores: HER-1 (EGFR), HER-2 (neu/erb B2), HER-3 y HER-4 con una estructura de tres dominios: uno extracelular de unión al ligando, uno transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosin quinasa (67).

Los receptores son inactivos como monómeros, pero la unión del ligando al dominio extracelular induce la formación de homodímeros y heterodímeros. Esto resulta en la fosforilación (activación) de la tirosin quinasa que consecuentemente pondrá en marcha una vía de señales compleja e interrelacionada. Estas vías de señales que se activan están implicadas en el control de muchos procesos celulares como la apoptosis, migración, crecimiento, adhesión y diferenciación. Las vías clave activadas por la señalización HER incluyen Ras, la proteína quinasa activada por mitógeno Raf (MAPK), la quinasa de fosfatidil inositol 3 (PI3k) y las vías Akt.

EGFR, HER-2 y HER-4 tienen actividad quinasa intrínseca mientras que HER-3 carece de ella. Aunque los receptores comparten una gran homología en los dominios tirosin quinasa, los dominios extracelulares están mucho menos conservados. Estas diferencias proporcionan las distintas especificidades a cada receptor para reconocer y unir los ligandos. Los ligandos pertenecen a la familia EGF de factores de crecimiento: EGF, TGF- $\alpha$ , EGF-HB, anfirregulina, betacelulina, epirregulina, tomorregulina y subfamilia neurregulina.

A diferencia de los otros receptores, HER-2 no se activa por un ligando. Su activación ocurre mediante homodimerización, en el caso de sobreexpresión de HER 2 o mediante heterodimerización por activación del ligando de HER-1, HER-3 o HER-4. La dimerización con HER-2 es la preferida de los otros receptores. Los heterodímeros con HER-2 son altamente estables mostrando una tasa baja de disociación del ligando debido a una elevada afinidad por el mismo. Además tienen una potente actividad señalizadora y son sinérgicos para la transformación celular <sup>(18)</sup>.

Los receptores de esta familia desempeñan un papel importante en el desarrollo de la mama normal, pero pierden su correcta regulación en las enfermedades premalignas y malignas de la mama. Cuando los receptores de la familia HER se sobreexpresan o se mutan, en general se comportan como oncogenes. HER-1 está sobreexpresado en aproximadamente el 30% de los tumores de mama y se cree que su papel es importante en los estadios finales del cáncer de mama humano y en el proceso metastásico. HER-2 está sobreexpresado en 25-30% de los cánceres de mama humanos, y se cree implicado en la iniciación tumoral y progresión temprana del tumor.

Los tratamientos dirigidos antidiaria que bloquean la señalización HER pueden clasificarse en los siguientes grupos:

- 1. Anticuerpos monoclonales (69): Trastuzumab, Pertuzumab, Cetuximab, h-R3, ABX-EGF.**
- 2. Inhibidores específicos de tirosin quinasa: Erlotinib (Tarceva), Gefitinib (Iressa), Lapatinib (Tycerb), CI-1033, EKB-569.**
- 3. Otros mecanismos de inhibición de la familia HER: Degradación del receptor mediada por drogas**

## **SEÑALIZACIÓN DE HER-2 Y SOBREEXPRESIÓN**

La señalización de HER-2 promueve la proliferación celular a través de las vías RAS-Map cinasa, e inhibe la muerte celular a través de la vía del fosfatidil inositol 3cinasa-AKT mTOR. AKT incluye 3 diferentes enzimas, cada una es un miembro de la familia de la protein cinasa que es específica para serina treonina y que inhibe apoptosis; m TOR regula las funciones celulares que integran la entrada de la corriente de señalización (19). La proliferación de células dependiente de HER-2 fue reportada por primera vez en un modelo de ratas con neuroblastoma inducido químicamente. A pesar que la sobreexpresión ha sido descrita en una variedad de condiciones malignas humanas, la amplificación de genes es rara excepto en cáncer de mama; terapia anti HER-2 esta indicada actualmente solo en esta enfermedad.

La sobreexpresión de HER-2 es observada en 20-30% de los carcinomas invasivos de mama. La amplificación del gen de HER-2, detectada por hibridación in situ con Fluorescencia (FISH) ocurre aproximadamente en la misma proporción. En el suero se detecta la sobreexpresión del HER-2, la cual esta asociada con un aumento en los fragmentos del dominio extracelular. La correlación con los diferentes métodos clínicos de detectar HER-2 son imperfectos en relación al pronóstico y a la predicción de la respuesta al Trastuzumad (19).

## **ESTUDIO DE HERCEPTYN ADJUVANT (HERA)**

El HERA es un estudio internacional multicentrico aleatorizado (three arm) que compara 1 o 2 años de Trastuzumad cada 3 semanas contra la observación en mujeres que tienen Her-2 positivo (sobreexpresado o amplificado), nodo positivo o nodo negativo en cáncer de mama y que han completado la terapia loco regional (cirugía con o sin radioterapia) y un mínimo de 4 ciclos de quimioterapia.

La quimioterapia fue administrada como un tratamiento adyuvante posoperatorio a 89% de las mujeres como un tratamiento neoadyuvante a 5%, y como un adyuvante y neoadyuvante al 6%. La terapia endocrina adyuvante fue administrada siguiendo una radioterapia o quimioterapia en mujeres que tienen enfermedad con receptor hormonal positivo. El diseño pragmático de este estudio, fue electo para estudiar el beneficio potencial dado por Trastuzumad después e independientemente del tipo de quimioterapia empleado volviendo aplicable a mujeres que tienen Her2 positivo en cáncer de mama en todo el mundo. Además de los 2 años de Trastuzumad fue incluido por 3 razones:

**1.- El mayor pico de recurrencia de cáncer de mama es en los 18-24 meses después de la cirugía.**

**2.- El Tratamiento de la sobreexpresión de HER-2 puede recurrir de una prolongada regulación para disminuir el gen HER-2/proteína.**

**3.-La experiencia con la terapia endocrina ha mostrado terapias prolongadas mejores que 1 año de tratamiento (16).**

El primer punto de corte del estudio HERA fueron la supervivencia libre de enfermedad (SLE) definidas como el tiempo de aleatorización del primer evento a cualquiera de los siguientes eventos de SLE: la recurrencia del Ca de mama en cualquier sitio; El desarrollo de cáncer de mama ipsilateral o contralateral, incluyendo el carcinoma in ductal in situ pero no el carcinoma lobulillar in situ; segunda enfermedad maligna no mamaria como el carcinoma de células basales o células escamosas en la piel o el carcinoma in situ del cérvix; o la muerte por cualquier otra causa no documentada de un evento relacionado con cáncer. El segundo punto de cohorte incluyo la seguridad cardiaca, osteoporosis, sitios del primer evento SLE y el tiempo de recurrencia, definido en ese momento entre la aleatorización y la fecha de recurrencia del primer tumor distante, ignorando las recurrencias loco regionales y un segundo cáncer de mama o cáncer no de mama tomado en la cuenta de muertes antes de la recurrencia del cáncer de mama distal como eventos de censo.

La sobreexpresión de HER-2 esta dada con el complejo de histocompatibilidad (IHC), determinado localmente con tumores 3 positivos y con hibridación fluorescente in situ (FISH) para determinar localmente tumores IHC 2 positivos o FISH positivos.

Debido a la seguridad que otorga solo los pacientes que tienen una fracción de eyección del ventrículo derecho normal después de terminar la quimioterapia o radioterapia adyuvante fueron incluidas. Las mujeres con falla cardiaca documentada, enfermedad arterial coronaria con previo infarto o angina de pecho y con la onda Q miocardica que requirió medicación, e hipertensión arterial descontrolada, enfermedad valvular significativa y arritmias inestables fueron excluidas. Los primeros resultados publicados comparando 1 año de uso de Trastuzumad con observación, en una media de seguimiento de 1 año; una segunda actualización fue publicada recientemente con una media de seguimiento de 2 años excluyendo de nuevo la segunda vía de 2 años, cuyos resultados se esperan disponibles del 2007-2008.(19)

De las 5102 mujeres incluidas, 3401 tenían datos disponibles: 1703 en el grupo de Trastuzumad de 1 año y 1698 en el grupo de observación; La media de edad fue de 49 años, un tercio de las pacientes tenían la enfermedad con nodos negativos, 44% tenían tumores p T2 (60% pobremente diferenciados), y cerca del 50% tenían tumores negativos a receptores de estrógeno y progesterona.

En la media de seguimiento de 23 meses, el riesgo relativo no ajustado en los tratados con Trastuzumad por 1 año comparado con el grupo observacional fue de 0.64 (95% de intervalo de confianza: 0.54-0.76,  $P < .0001$ ) correspondiente a un beneficio DFS absoluto de 6.3%. El riesgo relativo no ajustado en 1 año de tratados con Trastuzumad comparado con el grupo observacional fue .66 (95% IC: 0.47-0.91 con una  $P < de 0.115$ ), correspondiente a un beneficio absoluto del 2.7%.

La monitorización cardíaca en ambos grupos incluyó respuestas a un cuestionario cardíaco, examen físico, 12 derivaciones en el EKG y una valoración de fracción de eyección del ventrículo derecho por ecocardiografía o escaneo de adquisición de múltiples puertas (MUGA) en la línea de base y en 3, 6,12,18,24 30,36 y 60 meses después de la aleatorización. La falla cardíaca severa fue encontrada solo en 0.6% de los pacientes tratados con Trastuzumad mostrando que los beneficios superan los riesgos.

Las explicaciones potenciales de la alta cardiotoxicidad reportada en el HERA pueden incluir lo siguiente:

- No hay administración concomitante de alguna quimioterapia o radiación contra Trastuzumad
- Los pacientes que desarrollaron algún efecto cardíaco significativo por quimioterapia o radioterapia no fueron elegidos para participar por que los pacientes fueron aleatorizados para cualquier otra terapia no hormonal.
- Los pacientes debían tener una fracción de eyección del ventrículo derecho de al menos 55%



Este estudio claramente mostro los beneficios del Trastuzumad en mujeres que tienen cáncer de mama, HER-2 positivo cuando se da después de una quimioterapia. Comparado con el grupo de observación después de la primera terapia (incluida la cirugía con o sin radioterapia y quimioterapia adyuvante o neoadyuvante), Trastuzumad dio después de la terapia primaria una reducción en la recurrencia, particularmente en la distante de aproximadamente 50%. Este grado de beneficio en el cáncer temprano ha sido considerado el mas grande reportado desde la introducción del Tamoxifeno en la enfermedad con receptor positivo. La actualización del análisis ha mostrado como se esperaba un claro beneficio en osteoporosis.

Otro asunto que ha surgido con la terapia adyuvante del Trastuzumad es si este agente puede no ser efectivo en la reducción de la incidencia de la enfermedad recurrente del SNC, el ultimo análisis del HERA revelo que la incidencia de metástasis cerebral fue 26 (2%) en 1 año con tratamiento de Trastuzumad contra 22 (1%) en el grupo observacional.

En el marco del desarrollo de cáncer de mama avanzado las metástasis cerebrales se desarrollan en aproximadamente 1/3 de las mujeres que reciben Trastuzumad. Aun no esta claro como las metástasis den el sistema nervioso central refleja enfermedad agresiva o la pobre penetración de Trastuzumad en el cerebro (20).

Incluso Trastuzumad provee SLE en todos los subgrupos como una pequeña media de seguimiento de 1 año futuros seguimientos pueden mostrar la magnitud de los beneficios absolutos que difieran entre los subgrupos. Por ejemplo casi 60% de los eventos SLE observados en el 1er análisis ocurren en la cohorte de los receptores de hormonas negativos (48% de los pacientes). Con un largo seguimiento quizás será posible demostrar que los eventos SLE ocurrirán desproporcionadamente en los pacientes del subgrupo con tumores hormona receptores positivos. El beneficio de Trastuzumad adyuvante se extenderá a todas las mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo y será tratado fuera de estudios clínicos. Las mujeres que tienen tumores invasivos con pequeños ganglios negativos ( $< o =$  de 1 cm de diámetro) no serán elegibles para este estudio (21).

El estudio HERA no fue diseñado para contestar cuando introducir el Trastuzumad tempranamente, en combinación quimioterapia, puede proporcionar ayuda a los pacientes. Incluso la pregunta del momento oportuno de introducción e Trastuzumad es importante, es como dejarla sin respuesta ya que la administración temprana de Trastuzumad requiere ser dado con un fármaco concurrentemente con una terapia específica que puede hipotéticamente disminuir su efectividad.

### **EL ANALISIS DE LA CIRUGIA ADYUVANTE EN MAMA Y PROYECTO BOWEL Y EL GRUPO DE TRATAMIENTO DE CANCER DEL NORTE**

EL beneficio del Trastuzumad de pacientes que tiene enfermedad metastasica y el pobre pronostico en cáncer de mama, HER-2 positivo motivo al Instituto Nacional de Cáncer (INC) a patrocinar dos estudio de tratamiento adyuvante con esta droga diseñado y conducido por el proyecto nacional de cirugía adyuvante en pecho e intestino ( NSABP) y el grupo de tratamiento del cáncer del centro norte ( NCCTG) el estudio NSABP B/31 que comenzó a reclutar pacientes en febrero del 2000 comparo 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de 4 ciclos de Paclitaxel cada 3 semanas (grupo 1) con el mismo régimen mas 52 administraciones semanales de Trastuzumad iniciándose con la primera dosis de Paclitaxel, (grupo 2) el estudio NCCTG N9831 empezó a acumular pacientes en mayo del 2000 al aleatorizarlos en uno de tres regímenes cuatro ciclos de ciclofosmacina y doxorubicina seguidos de Paclitaxel (grupo A), el mismo régimen seguido de 52 dosis semanales de Trastuzumad (grupo B), o el mismo régimen mas 52 dosis de Trastuzumad iniciados concomitantemente con el Paclitaxel (grupo C). El estudio INC y la FDA apoyaron un análisis a un plan de desarrollo por el (NCABP y NCCTG) para compara los datos los (grupos 1) y A (grupos control) con los (grupos 2) y C (el grupo de Trastuzumad). El grupo B fue excluido de este análisis.

La inclusión requería un diagnóstico patológico de adenocarcinoma de mama con un IHC, como proteína HER-2 de tres cruces de intensidad o amplificación del gen HER-2/neu en el FISH. Inicialmente solo los pacientes con ganglios positivos fueron elegidos pero en mayor del 2003 los pacientes que tenían alto riesgo con enfermedad con ganglios negativos (definida como un tumor mayor de 2 cm de diámetro y ER positivo o PR positivo o un tumor mayor de 1 cm de diámetro y negativo para ER y PGR).

Se volvieron elegibles por la NCC TG N93I. Otros requerimientos fueron fracción de eyección del ventrículo derecho que llegara o excediera el límite bajo de lo normal. Los pacientes no elegibles si tenían angina de pecho y que requirieran medicamento anti anginosos arritmias que requiriera medicamentos, una anomalía severa en la condición, enfermedad valvular clínicamente significativa, cardiomegalias en la tele de tórax hipertrofia en el ecocardiograma (NSABP B31 solamente) hipertensión probablemente controlada, efusión pericardica significativa, historia de infarto al miocardio, falla cardíaca, o cardiomiopatía.

Para marzo del 2005, 394 eventos fueron reportados y en abril del 2005 los comités de monitoreo independiente de datos de cada estudio recomendar cerrar la inclusión de personal y buscar resultado, estos resultados fueron presentados al mismo tiempo que el estudio HERA. Hubo 133 eventos en el grupo de Trastuzumad y 261 en el grupo de control (HR0.48795% intervalo de confianza 20.059  $P < 0001$ ), la diferencia absoluta en SLE entre el Trastuzumad y el grupo control fue 11.8% a 3 años. La terapia con Trastuzumad fue asociada con una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de muerte (HR0.67 95% y con Intervalo de confianza  $P 015$ ). El riesgo de muerte de la primera recurrencia lejana fue 0.47 en el Trastuzumad comparado como el grupo control (95% intervalo de confianza de (95% Intervalo de Confianza: 0.37-0.61,  $P < .0001$ ).

En un análisis no planeado de Trastuzumad del NCCTG N9831 mostraron un descenso relativo en la recurrencia cuando era dado junto con Paclitaxel, comparado con Trastuzumad dado después del tratamiento con Paclitaxel. Incluso esta diferencia fue estadísticamente significativa (p.0.1) estos resultados prematuros no son muy grandes y el análisis definitivo es esperado con interés. El hecho de que existan riesgos aumentados de de cardiotoxicidad concomitante es aun una pregunta que sigue abierta.

La coincidencia de metástasis cerebrales aisladas como primeros eventos fue numéricamente mayor en los grupos con Trastuzumad que en los grupos de control (21 vs 11 en NCABP B31 y 12 contra 4 en el NCCT CT n9831).

Pacientes en NNABP fueron seguidos por recurrencia adicionales al primer evento de metástasis a distancia, o que muestra que la observación de poco balance fue debida a una incidencia de metástasis en el grupo control como resultado de falla más tempranas en otros órganos en ambos estudios. La fracción de eyección ventricular derecha fue realizada antes de entrar, después del tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida y a los 6 y 18 meses después de la aleatorización. El NSABP B-31 llamado juicio de MUGA de exploración, mientras que el NCCTG N9831 juicio MUGA permite la exploración o la ecocardiografía. La iniciación con Trastuzumad requiere una fracción de eyección del ventrículo derecho después de terapia de Ciclofosfamida y doxorubicina que llega a o exceda el límite inferior de normalidad o que este menos del 16% de puntos de la línea de base se confirmaron declinaciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo derecho en 164 pacientes (14.2%) y síntomas de falla cardíaca u otro efecto cardíaco adverso en 54 (4.7%). Esto llevó a suspender el Trastuzumad en los pacientes de los grupos experimentales la incidencia acumulativa de falla cardíaca aumento 3% con la adición del Trastuzumad.

La mayoría de los episodios ocurrieron durante el tratamiento pero se requiere seguimiento a largo plazo para mostrar esta toxicidad. Los 3 años de incidencia acumulada en la NYHA clase III o IV Falla cardíaca o muerte de causa cardíaca en el grupo de trastuzumab fue de 4,1% en el NSABP B-31 de prueba y el 2,9% en el grupo NCCTG N9831 .

Como nota dos casos de neumonitis intersticial se presentaron en pacientes que recibieron Trastuzumad durante o poco después de la administración de Paclitaxel.

Un análisis retrospectivo de la coamplificación de c-myc y HER-2 en el grupo NCABP B31, presentes en 25% a 30 % de los pacientes fue mostrado como un predictor positivo o independiente de respuesta a Trastuzumad y quimioterapia. En resumen este análisis muestra que la suma de Trastuzumad y Paclitaxel después de un corto tiempo de doxorubicina y ciclofosfamida, redujeron la recurrencia de la mitad de las mujeres que tienen HER-2 positivo para cáncer de mama. La reducción fue igual en mujeres que tenían receptores hormonales receptoras positivos y negativos y no se hallaron grupos que no tuvieron el beneficio con Trastuzumad.

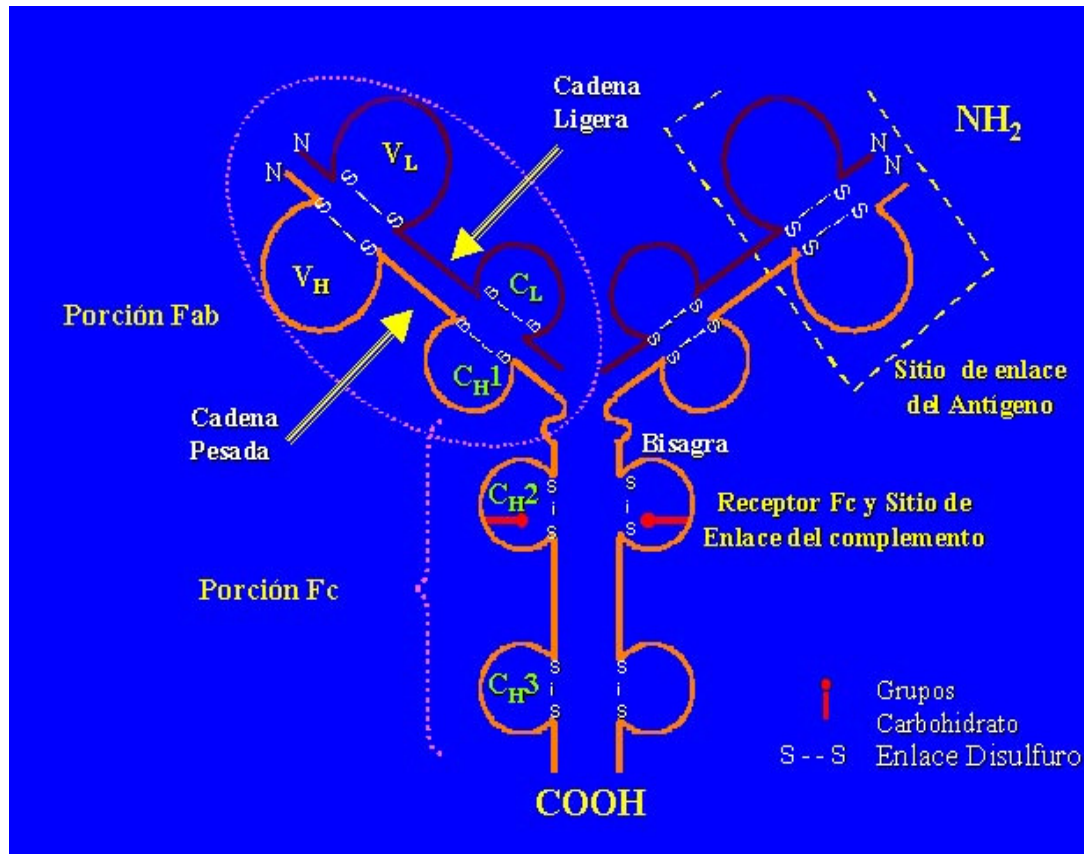
La suma de Trastuzumad en estos estudios reduce la mortalidad en un tercio  $P = .015$ . El efecto de Trastuzumad fue sustancial en ambos grupos independiente en el horario de Paclitaxel y en el uso de terapia hormonal. Más aun datos de NCAPB sugieren que el Trastuzumad reduce la incidencia de un segundo cáncer de mama primario. La aparente disminución de riesgo de desarrollar falla cardiaca comparado con el estudio de Norteamérica puede ser atribuido a la mejor selección de la población. (22, 23, 24).

## **ESTRUCTURA Y PRODUCCIÓN DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Los anticuerpos están compuestos por cadenas de proteínas con una conformación especial en forma de Y, en la cual se puede identificar dos cadenas pesadas idénticas (H) y dos cadenas ligeras idénticas (L) unidas por enlaces disulfuro intra e intercatenarias. Cada cadena tiene dominios estructurales, los cuales son formaciones globulares derivadas de la conformación terciaria proteica a esos niveles: dos en las cadenas ligeras (uno constante CL, y otro variable VL).

Las cadenas pesadas contienen un dominio variable (VH) y 3 ó 4 dominios constantes (CH), dependiendo del isotipo del anticuerpo. La IgG está compuesta por 3 dominios constantes con la región bisagra (porción más flexible de toda la estructura) ubicada entre CH1 y CH2, lugar donde la papaína actúa escindiendo la molécula en tres partes: dos porciones Fab (Fragment antigen-binding) en relación al reconocimiento antigénico y una porción Fc (Fragment crystalline) en relación a ligazón con receptores de la superficie celular y a la fijación del complemento.

La especificidad y afinidad del receptor del antígeno en la región aminoterminal está determinada por 6 áreas hipervariables (3 de la cadena H y 3 de la L), las cuales son llamadas determinantes antigénicos o regiones determinantes de complementariedad (1-4) (Figura 1). La diversidad (repertorio de anticuerpos) se produce en el ámbito genético por recombinación somática a partir de una misma línea germinal.



**Figura 1.** Evolución de los anticuerpos monoclonales: Fragmentos obtenidos por ingeniería genética

La mayoría de anticuerpos monoclonales (AMC) son de origen murino y producidos por una combinación híbrida derivada de la fusión de una línea celular de mieloma inmortal, con una célula B productora de un anticuerpo específico conocido, a partir de un ratón inmunizado con células enteras, extractos celulares o antígenos purificados.

Las técnicas utilizadas para poder fusionar ambas células incluyen el uso del virus Sendai (originalmente usado por Köhler y Milstein en 1975 en el origen del hibridoma, lo cual les permitió ganar el Premio Nobel en 1984) (6), el uso del polietilenglicol y de corriente eléctrica. Debido a que la fusión es un evento relativamente raro cuando se usa las dos primeras técnicas, se utiliza una estrategia de selección para asegurar el crecimiento de las células fusionadas o hibridoma e inhibir el crecimiento de las células de mieloma que no lograron unirse al correspondiente linfocito B. Basados en estos hechos, se usa una línea celular de mieloma con deficiencia en la formación de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa o la timidina quinasa, importantes en las vías metabólicas de rescate en la biosíntesis de purinas y pirimidinas. Por tanto, al usar un bloqueador de las vías de síntesis de nucleótidos –como la aminopterina– para formar ácidos nucleicos, las células de mieloma que no se fusionen morirán, al no tener la posibilidad de usar vías alternativas de síntesis de nucleótidos; sin embargo, las células de mieloma que se fusionen con las correspondientes células B tendrán dicho camino metabólico indemne, pues los linfocitos B poseen dicha información que permitirá vivir al hibridoma. De esta forma se aprovecha la inmortalidad de las células de mieloma, que además genera inmunoglobulinas desconocidas, con la generación de anticuerpos específicos y conocidos derivados de la célula B, que no pueden mantenerse o immortalizarse en el laboratorio.

Finalmente los AMC pueden elaborarse inyectando los hibridomas a nivel de la cavidad peritoneal del ratón y recolectándolos posteriormente en el líquido ascítico correspondiente, o producirlo a grandes escalas in vitro, usando diversas técnicas de laboratorio (25,26).

## ANTICUERPOS MONOCLONALES E INGENIERÍA GENÉTICA

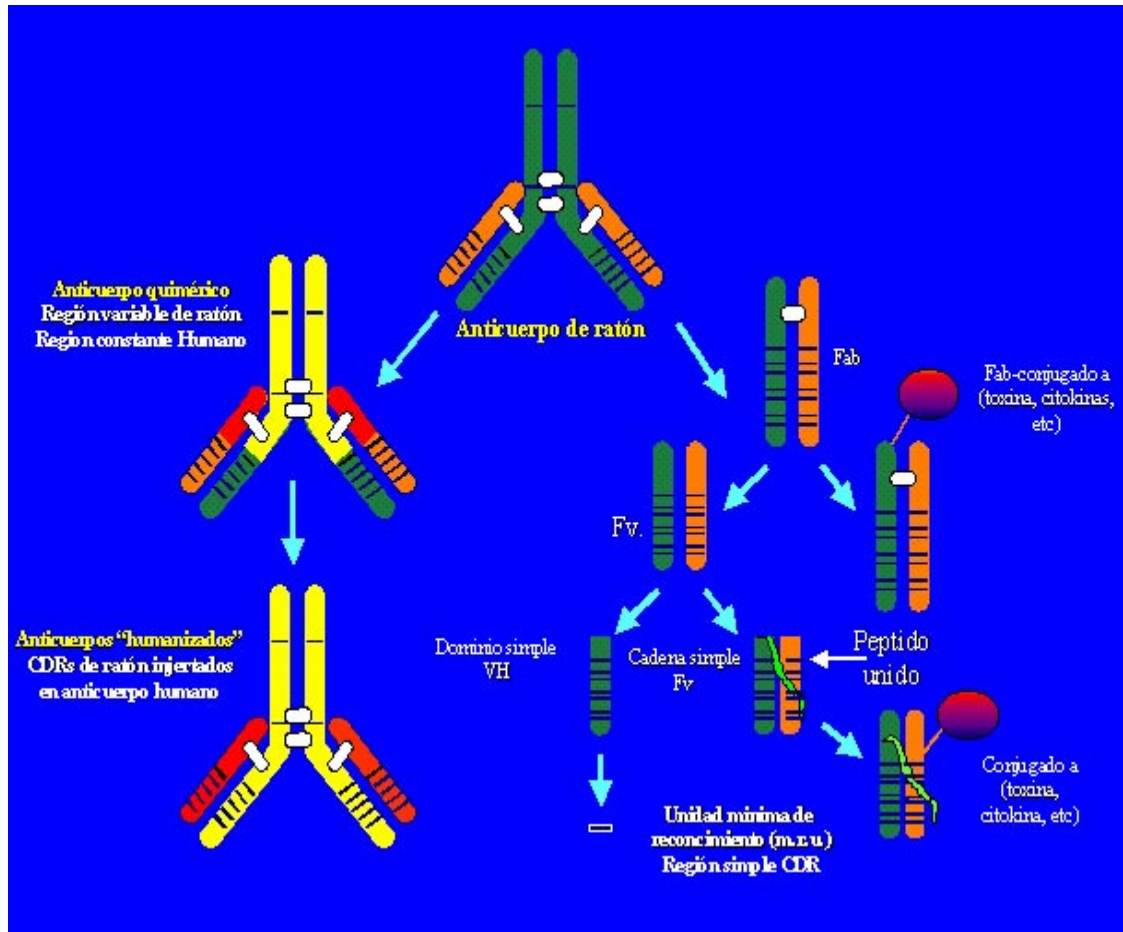
La estructura molecular de los AMC puede ser mejorada cambiando, reemplazando o eliminando algunos fragmentos (Tabla 1), lo cual posibilita propiedades terapéuticas más adecuadas.

**Tabla 1.-** Cambios potenciales en la estructura de las inmunoglobulinas para realzar sus funciones, mejorar su farmacocinética o disminuir su inmunogenicidad.

1. Reducir la respuesta humana antimurina, con la generación de AMC quiméricos o humanizados.
2. Realzar las funciones efectoras de la fracción Fc (Fragment crystalline).
3. Alterar la farmacocinética del aclaramiento plasmático y a nivel corporal total.
4. Incrementar la penetración del AMC dentro del tejido al cual se dirige.
5. Incrementar la afinidad por ciertos tejidos.
6. Desarrollar inmunoglobulinas conjugadas con drogas, toxinas, modificadores de la respuesta biológica, isótopos, etc., que cumplan funciones terapéuticas específicas.

Una de las variaciones importantes en la estructura de los anticuerpos fue el cambio de las regiones constantes de los AMC de murino a humano, lo cual contribuyó a una menor inmunogenicidad y a una mejor actividad efectora de la región Fc (anticuerpos quiméricos). Un avance mayor se logró cuando se reemplazó toda la molécula del anticuerpo con una Ig humana a excepción de los determinantes antigénicos (anticuerpos humanizados) (26,27) (Figura 2).





**Figura 2.** Evolución de los anticuerpos monoclonales: Fragmentos obtenidos por ingeniería genética.

Recientemente, una alternativa a la producción de AMC por las vías clásicas ha sido el uso de técnicas genéticas moleculares para clonar y expresar genes de anticuerpos, eliminando la fusión celular. Las regiones variables de las inmunoglobulinas son amplificadas a partir de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para luego ser clonadas dentro de un vector apropiado. El fragmento de anticuerpo resultante puede ser producto secretor de una bacteria o ser expresado en la superficie de la misma o de un fago (28).

## **ANTICUERPOS MONOCLONALES EN CÁNCER**

Antígenos tumorales.

Existen varios tipos de antígenos tumorales, los cuales han permitido generar una amplia variedad de anticuerpos monoclonales; algunos de ellos incluyen: los antígenos oncofetales –como el antígeno carcinoembrionario (CEA)–, la alfa fetoproteína (AFP), la glicoproteína 72 asociada a tumor (TAG 72), antígenos asociados a células en un determinado estadio de diferenciación – como el antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda (CALLA) y el antígeno asociado a colon (CAA)–, receptores de factores de crecimiento y productos de oncogenes, como el factor de crecimiento epidermoide, factor de crecimiento derivado de plaquetas, el receptor plasmático Her2/neu.

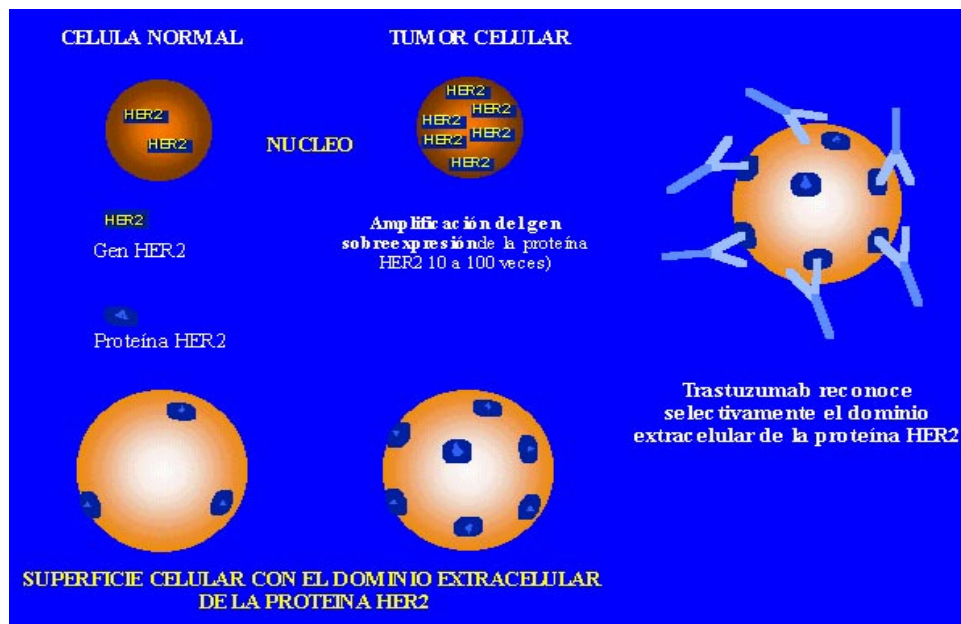
Estrategias para el uso de anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales (AMC) pueden ser usados para reconocer segmentos proteicos específicos sobre la superficie celular de las neoplasias; por tanto, ofrecen el potencial enorme de la detección precisa en lesiones recurrentes u ocultas. Los antígenos de la superficie celular pueden ser específicos del tumor o ser expresados en mayor volumen en los tumores que en las células normalmente diferenciadas. Durante décadas han existido diferentes formas de uso de los AMC para el tratamiento del cáncer. Los AMC pueden ser usados solos o conjugados a drogas citotóxicas, citoquinas, radioisótopos o inmunotoxinas, las cuales actuarían selectivamente en el blanco correspondiente (Figura 2). Aún queda por resolver algunos problemas derivados del uso de los AMC conjugados en la terapia del cáncer, entre éstos, asegurar la estabilidad entre el conjugado y la inmuno-globulina, una óptima liberación del conjugado en el blanco celular, mejorar la penetración de los anticuerpos dentro de los tumores sólidos.

A favor debemos decir que los AMC ofrecen una más efectiva localización en las enfermedades microscópicas o metastásicas, mayor afinidad a los antígenos, que otras terapias disponibles.

Los trabajos de investigación y estudios clínicos se desarrollaron casi dos décadas antes de que aparecieran los primeros productos aprobados para su uso dentro del mercado farmacéutico mundial. En el momento actual, la Food and Drugs Administration (FDA), en los EE.UU., ha aprobado dos AMC no radiomarcados a finales de 1998, para su uso en enfermedades neoplásicas: rituximab (Mabthera®) y Trastuzumab (Herceptin®). Asimismo, en Alemania, en el mismo año, se ha aprobado otro AMC, edrecolomab (Panorex®), en el uso del cáncer colorrectal. En las próximas líneas, evaluaré los puntos más trascendentes Trastuzumab en especial, en la farmacopea anticancerígena actual.

## TRASTUZUMAD

El anticuerpo murino 4D5 ha sido “humanizado” para producir Trastuzumab, una inmunoglobulina con secuencias murinas conservadas a nivel de las regiones hipervariables de la fracción Fab, pero el resto de la molécula del anticuerpo es cambiada por técnicas biotecnológicas a componentes humanos. Este AMC se liga fuertemente al dominio extracelular del receptor HER2. El oncogén HER2 codifica para un receptor glicoproteico de membrana, que pertenece a la familia de los receptores de los factores de crecimiento, siendo similar al receptor del factor de crecimiento epidermoide (29). En células cancerosas la amplificación del oncogén HER2 resulta en la sobre expresión celular del receptor correspondiente, pudiendo generar niveles de proteínas entre 10 y 100 veces más altos que su contraparte: las células normales (30) (Figura 3).



**Figura 3.-** Amplificación del gen HER2, con la consiguiente sobreexpresión del receptor de superficie y la acción de Trastuzumab.

La sobreexpresión del HER2 puede estar constitutivamente activa, es decir el receptor puede emitir señales sin necesidad del ligando (31); como consecuencia, se activan múltiples vías intracelulares de transducción de señales, que resultan en crecimiento celular no controlado y en la transformación oncogénica consiguiente (32,33).

El receptor HER2 es sobreexpresado en aproximadamente 25% a 30% de tumores cancerosos mamarios (34, 35) y casi siempre en cáncer inflamatorio de la mama (36). Las pacientes que sobreexpresan HER2 han mostrado un tiempo de supervivencia global menor y una mayor tasa de recurrencia tumoral (35, 37), sin embargo no todos los estudios han demostrado esta asociación, sobre todo en pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos (35), en contraposición a otros estudios que, utilizando análisis univariados, encontraron que la presencia de HER2 es un factor pronóstico adverso, pero no fue confirmado con el uso de análisis multivariados (38,39). Asimismo, existen estudios que han correlacionado la sobreexpresión de HER2 como factor predictivo de respuesta a terapia, con pacientes con tumores que expresan receptores estrogénicos positivos (RE+) y que fueron tratados con tamoxifeno (40, 41), aquellos que fueron tratados con CMF (38,42) o con esquemas basados en antraciclínicas (43), pero cuyos resultados no mostraron significación estadística, a pesar que existió una tendencia evidente que posiblemente sea confirmada en estudios posteriores, con diseños prospectivos, aleatorizados y con suficiente muestreo para definir el papel predictivo y pronóstico de la sobreexpresión del HER2 y que permita tratamientos más agresivos y dirigidos a grupos de riesgo.

A nivel sérico se ha detectado también la fracción extracelular del receptor HER2, el cual sería causado por una enzima proteolítica (44) y otros consideran que podría suceder a nivel del ARNm por razones no entendidas (45, 46); sin embargo, su presencia ha sido asociada con falta de respuesta a hormonoterapia en cáncer avanzado, acortamiento del tiempo libre de enfermedad y de la supervivencia global (47, 48), respuesta a adriamicina (49), metástasis a distancia, falta de expresión de receptores hormonales y pobre pronóstico (50).

Los estudios farmacológicos pre-clínicos indicaron que el AMC anti-HER2 Trastuzumab posee potente actividad antitumoral (51, 52), ejerciendo su mecanismo de acción a través varios mecanismos. Puede antagonizar la función generadora de señales de transducción, impidiendo finalmente el crecimiento e indiferenciación tumoral. Sin embargo, considerando los antecedentes antes mencionados, con respecto al HER2 como factores predictivos y pronósticos aún no bien determinados, los diferentes estudios con Trastuzumab han sido llevados a cabo en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión del HER2.

Los estudios de fase I, realizados básicamente para evaluar la seguridad de la medicación, señalaron la vía endovenosa como la más idónea, así como la administración semanal, de acuerdo a las características farmacocinéticas. Trastuzumab fue bien tolerado con dosis semanales repetidas por vía endovenosa, en un rango de dosis de 10 a 500 mg (53).

Tomando en cuenta los hallazgos en la fase I, se realizó dos estudios de fase II, en los cuales se inició con una dosificación inicial alta (250 mg) y un mantenimiento con 100 mg/semana, observándose una aceptable actividad en cáncer metastásico de mama y buena tolerancia (54, 55).

Para establecer claramente los beneficios y riesgos del Trastuzumab en cáncer de mama metastásico, como monoterapia o en combinación con quimioterapia, se realizó un conjunto pivote de estudios de fase III. El primero de ellos fue un estudio abierto, aleatorizado comparativo de Trastuzumab con el régimen AC (antraciclínico + ciclofosfamida) o paclitaxel (P), contra quimioterapia sola (AC o P) en cáncer de mama metastásico HER2+ (estudio H0648g); la razón de elegir AC en el estudio fue por ser el régimen de primera línea en estos casos, y su uso con Trastuzumab fue evaluado en los estudios pre-clínicos (Baselga y col.) (51); y en el caso de haber sido tratados previamente con antraciclínicos, se les daba la oportunidad de recibir uno de los brazos con paclitaxel. Para evaluar más objetivamente las respuestas a la terapia se creó un comité que trabajó ciegamente los casos.

Los resultados preliminares de este estudio fueron presentados en el Congreso Americano de Oncología Clínica (ASCO) en 1998 (56). Nuevos resultados de este estudio fueron presentados en el ASCO DE 1999, por Norton y col. (57), con un seguimiento promedio de 29 meses (rango 21-42), observándose que la sobrevida global media fue significativamente mejor en el grupo de Trastuzumab + quimioterapia (QT) que aquellos que recibieron sólo QT (25,4 frente a 20,3 meses;  $p = 0,025$ ) en 25%; estos resultados son aún más convincentes, ya que a partir del 5° mes se inició tratamiento adicional con los pacientes refractarios a QT, habiéndose incluido dentro de estos complementos terapéuticos a Trastuzumab hasta en 65% de este grupo.

Para evaluar la seguridad y eficacia de Trastuzumab como agente único, se realizó un segundo estudio (H0649g) en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+, que habían recurrido en su enfermedad después de uno o dos ciclos de quimioterapia previa; la dosificación de Trastuzumab fue similar al estudio anterior y se incluyó 222 pacientes, obteniéndose una respuesta global de 15% (IC95%: 10%-20%), con 4% de respuestas completas; pero además se obtuvo 7% de respuestas menores y 30% de estabilización de la enfermedad, la duración media de la respuesta fue 8,4 meses y el estimado Kaplan-Meier de la sobrevida media fue 13 meses (58). En los últimos congresos mundiales de oncología médica se ha presentado algunos resúmenes interesantes sobre Trastuzumab asociado a paclitaxel (59), docetaxel (60), cisplatino (61), los cuales demuestran la efectividad de Trastuzumab asociada a QT. También se ha reportado estudios considerando la calidad de vida de los pacientes (62).

Así Lieberman y col. (63) presentaron en el ASCO 1999 la valoración del efecto de la terapia anti-HER2, como agente único en la calidad de vida de los pacientes que ingresaron al estudio de Cobleigh y col. (58), demostrando una significativa mejoría en el funcionamiento social y global, sin desmedro de otros aspectos, a las 48 semanas del tratamiento, tanto en el grupo que respondió como en el que no respondió a la terapia. Si se considera solamente el grupo respondedor, la calidad de vida mejora notablemente y en todos los aspectos. Baselga y col. (64), presentaron en el último encuentro europeo de oncología clínica (ECCO 99) el estudio sobre la calidad de vida en las pacientes que ingresaron a la fase III de Trastuzumab con QT (56), concluyendo que las pacientes que recibieron Trastuzumab mostraron tendencias de una mejoría en los objetivos primarios y secundarios de calidad de vida de acuerdo al cuestionario QLQ C-30 (65) aplicado.

Existen efectos adversos de Trastuzumab, derivado del estudio de fase III de Herceptin con QT (56). Es importante considerar dentro de estos la toxicidad a nivel cardíaco, la cual tiene diversas explicaciones en relación a HER2 y 3, los cuales son expresados a nivel miocárdico fetal en el feto y adulto respectivamente (66). La asociación de Trastuzumab con la combinación AC fue más cardiopática que con paclitaxel, lo que nos permite inferir que Herceptin potencia el efecto tóxico de la adriamicina a nivel cardíaco. Sin embargo, el 80% de los pacientes mejoran la disfunción cardíaca con tratamiento estándar y en el estudio Trastuzumab fue discontinuado en el 8% de los pacientes que recibieron además AC.

## **MECANISMO DE ACCIÓN DEL TRASTUZUMAD**

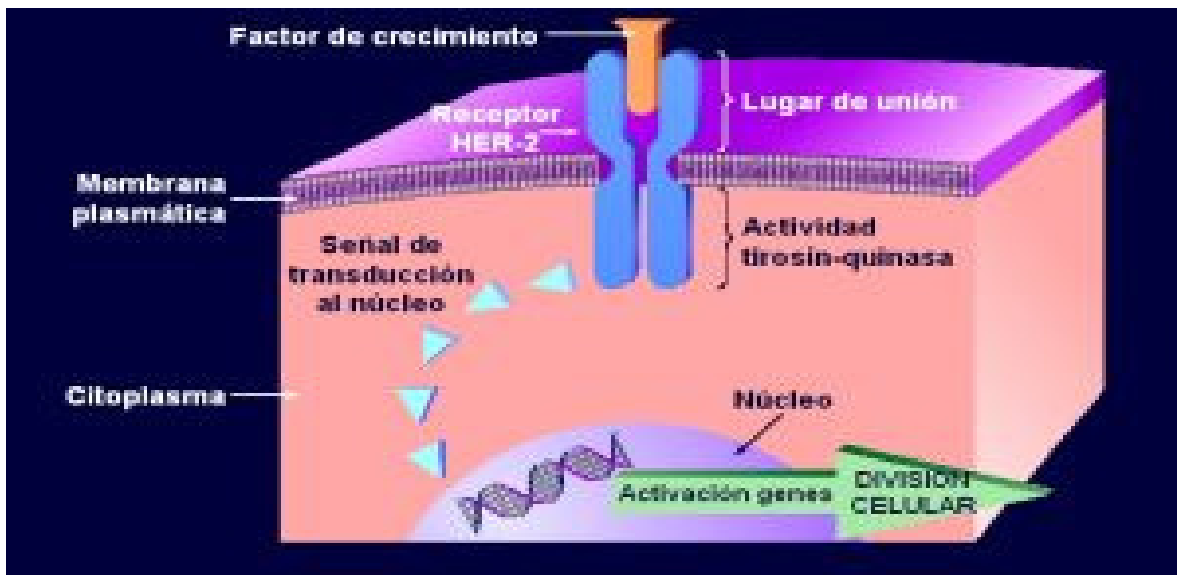
Los mecanismos de acción de Trastuzumab son los siguientes:

- ❖ Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo.
- ❖ Mediación por el sistema inmunitario.
- ❖ Prevención de la dimerización del receptor HER-2/neu.
- ❖ Reducción o interrupción completa de la señalización vía abajo (downstream).
- ❖ Inhibición directa del ciclo celular: Induce el inhibidor de la quinasa dependiente de la ciclina p27kip1 para enlentecer la fase G1.
  
- ❖ Antiangiogénesis, mediante la reducción de los factores angiogénicos VEGF, TGF- $\alpha$  e IAP-1
- ❖ Proapoptótico, mediante la inhibición de la señalización de Akt.

La amplificación del gen HER-2 y la sobreexpresión de la proteína se han asociado de manera concordante con un elevado grado tumoral, aneuploidía del ADN, elevada tasa de proliferación celular, receptores de estrógenos y progesterona negativos, mutación de p53, aberraciones del TOP2A y alteraciones en otros numerosos biomarcadores moleculares de invasividad y la metástasis del cáncer de mama.

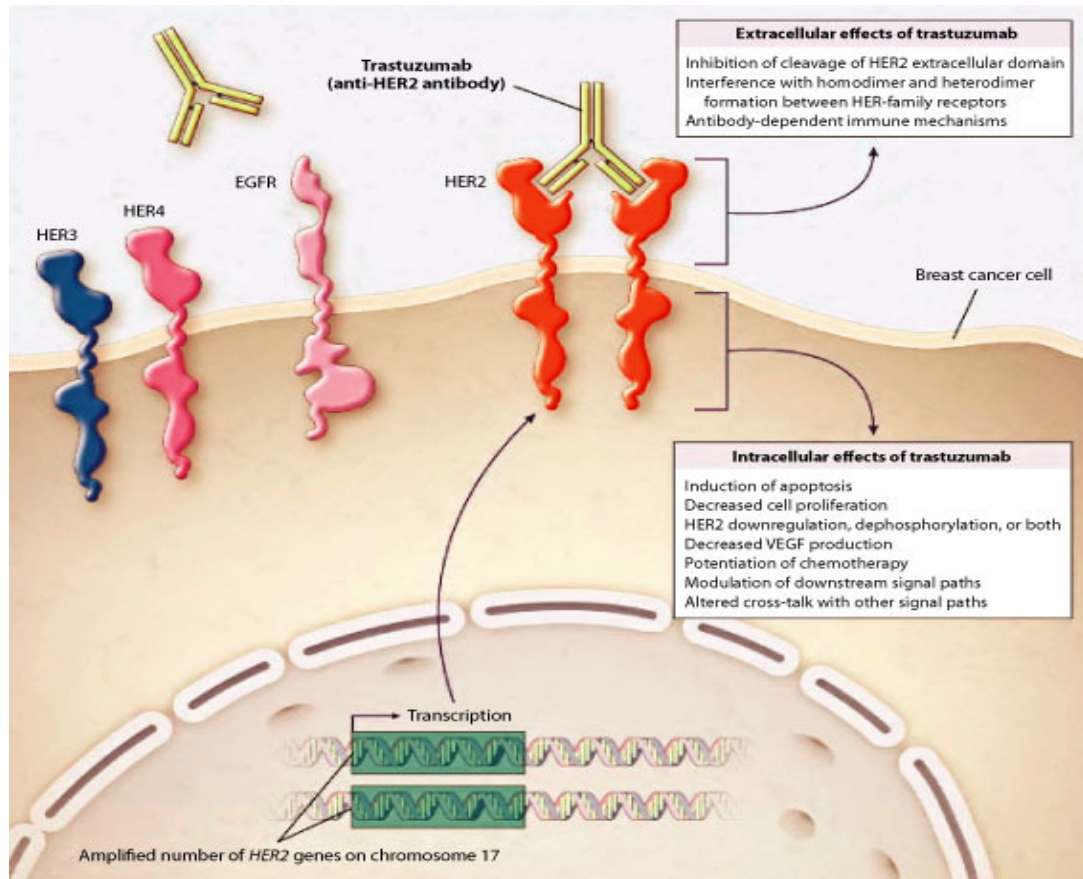
La acción de Trastuzumab se limita a los tumores con sobreexpresión de HER2 (aproximadamente un 20% de los cánceres de mama, que además son de peor pronóstico), por lo que se han desarrollado otros fármacos que se describen a continuación (29). A pesar de los buenos resultados del tratamiento con Trastuzumab hay un porcentaje importante de pacientes que no responden al fármaco.

La resistencia puede derivar de la activación de una vía alternativa de señalización, anomalías en las vías de apoptosis o consecuencia de la hipoxia tumoral. En esta línea hay estudios que investigan la combinación de Trastuzumab con otros tratamientos antitumorales, para valorar si se puede vencer esta resistencia. Actualmente hay más de veinte ensayos en marcha (fases I, II, III) que evalúan la combinación de Trastuzumab con otros agentes, los más importantes: lapatinib, everolimus, pertuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, lonafarnib, sunitinib, bortezomib. Los resultados de estos estudios nos aproximarán al papel definitivo que desempeñara cada agente en el cáncer de mama (67).



RECEPTOR HER 2/NEU

El Trastuzumab consiste en dos sitios antígeno específicos que se unen a la porción yuxtamembrana del dominio extracelular de HER 2 y que previene la activación de su tirosin cinasa intracelular. El anticuerpo es una IgG humana con una porción Fc conservada. Hay muchos mecanismos posibles por los cuales el Trastuzumab disminuye la señalización entre los cuales están: prevenir la dimerización del receptor de HER-2, aumentar la destrucción endocitica del receptor, inhibición de la activación del dominio extracelular y activación inmune (Figura 4).



**Figura 4.** Interacciones entre las células tumorales y trastuzumab. HER2 es una coreceptor con los miembros de su familia de la tirosina quinasa asociada a factores de crecimiento. Adquirido ErbB2 de la amplificación de genes en el cromosoma 17 en HER2 positivo de cáncer de mama provoca marcada sobreexpresión de HER2 en la superficie de la célula, lo que altera la función normal de señalización. Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a los receptores de HER2 e inhibe el crecimiento de células tumorales a través de una variedad de intracelular y, eventualmente, mecanismos extracelular.



Modelos preclínicos sugirieron que el Trastuzumad recluta células efectoras inmunes que son responsables de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. El hallazgo de que animales con deficiencia en los receptores Fc de las células inmunes activadoras, no tienen una respuesta al Trastuzumad apoyó esta hipótesis. La administración prequirúrgica del Trastuzumad ha reportado el aumento de la infiltración del tumor por células linfoides y la modulación in vitro de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Los estudios actuales están examinando el efecto de combinar Trastuzumad con vacunas marcadas con HER-2 y linfocitos CD8 activados, para hacer uso de la acción inmunomoduladora del Trastuzumad.

Estudios en un modelo animal de cáncer de mama en el que HER-2 estaba sobreexpresado indica que la angiogénesis puede ser inhibida por el Trastuzumad, el cual induce normalización y regresión de la vasculatura modulando los factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Heregulina (un ligando de HER-3 y HER-4) regula la producción del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), y el bloqueo de los receptores de la familia de HER lleva a reducciones en el VEGF. Un ensayo clínico preliminar diseñado para aumentar este efecto combinando Trastuzumad con Bevacizumab, el cual inhibe el VEGF, demostró actividad prometedora contra el cáncer de mama HER-2 positivo (68).

### **HERCEPTIN (TRASTUZUMAB) FARMACOLOGÍA:**

Acción farmacológica: mecanismo de acción: Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido por ingeniería genética y dirigido en forma selectiva al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). Este anticuerpo es una IgG1 que contiene regiones estructurales humanas con las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo anti-p185-HER-2 murino que se fija al receptor HER-2. El protooncogén HER-2 o c-erbB2 codifica una única proteína transmembranaria de 185.000D, de tipo receptor, estructuralmente emparentada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. En un 25%-30% de los cánceres primarios de mama se ha descrito amplificación del gen HER-2, con el consiguiente aumento en la expresión de la proteína HER-2 en la superficie de las células tumorales, que se traduce en un receptor HER-2 constitutivamente activado.

Los estudios indican que los pacientes cuyos tumores presentan una amplificación o hiperexpresión de HER-2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más breve que la de aquéllos con tumores sin amplificación o sobreexpresión de HER-2.

Tanto en los estudios in vitro como en la experimentación animal, se ha comprobado que el trastuzumab inhibe la proliferación de las células tumorales humanas con hiperexpresión de HER-2. Se ha demostrado in vitro que la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) mediada por el trastuzumab afecta más a las células cancerosas con hiperexpresión de HER-2 que a las células cancerosas con expresión normal de esta proteína. Eficacia: en los ensayos clínicos, Herceptin (Trastuzumab) se ha utilizado en régimen monoterápico en pacientes con cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER-2 y que habían recaído tras una o más líneas quimioterápicas administradas para su enfermedad metastásica (69).

También se ha utilizado Herceptin (Trastuzumab) en los ensayos clínicos, asociado con paclitaxel o a una antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina) más ciclofosfamida (AC) como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER-2. Los pacientes que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas recibieron paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup> en infusión de 3 horas) con o sin Herceptin (Trastuzumab). Se trató a las pacientes con Herceptin (Trastuzumab) hasta la progresión de la enfermedad. Con Herceptin (Trastuzumab) en régimen monoterápico como tratamiento de segunda o tercera línea de mujeres con cáncer metastásico con hiperexpresión de HER2, se ha obtenido una tasa de respuesta tumoral global del 15% y una mediana de supervivencia de 13 meses (70).

### **HERCEPTIN (TRASTUZUMAB) PRECAUCIONES:**

Embarazo y lactancia: embarazo (categoría B): se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en monos de Java, con dosis de Herceptin (Trastuzumab) hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en el ser humano, de 2mg/kg, sin que se evidenciara ninguna alteración de la fertilidad ni daño fetal. Ahora bien, al evaluar el riesgo de toxicidad en la reproducción humana es preciso considerar la importancia de la forma del receptor HER2 en los roedores para el desarrollo embrionario normal y la muerte embrionaria en ratones mutantes sin este receptor (71).

Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana (días 20-50) y tardía (días 120-150) de la gestación. No se sabe si Herceptin (Trastuzumab) puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar a la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no tienen siempre un valor pronóstico de la respuesta en el ser humano, debe evitarse el tratamiento con Herceptin (Trastuzumab) durante el embarazo, salvo que los beneficios esperados para la madre sean mayores que los riesgos para el feto.

En un estudio con monos de Java hembras lactantes, con dosis de Herceptin (Trastuzumab) 25 veces superiores a la dosis de mantenimiento semanal en el ser humano, de 2mg/kg, se observó que trastuzumab pasaba a la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa para su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta un mes de edad. Se desconoce si trastuzumab pasa a la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta con la leche humana, y desconociéndose el posible daño para el niño, debe evitarse la lactancia durante el tratamiento con Herceptin (Trastuzumab) (72).

### **HERCEPTIN (TRASTUZUMAB) INTERACCIONES:**

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas con Herceptin (Trastuzumab) en el ser humano. No se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación simultánea utilizada en los ensayos clínicos. Incompatibilidades. No se han observado incompatibilidades entre Herceptin (Trastuzumab) y las bolsas de cloruro de polivinilo o polietileno. No se debe emplear solución glucosada (5%), ya que causa agregación de la proteína. Herceptin (Trastuzumab) no se debe mezclar o diluir con otros medicamentos (72).

### **HERCEPTIN (TRASTUZUMAB) CONSERVACIÓN:**

Viales: deben conservarse entre 2 y 8°C. Solución reconstituida: la estabilidad de un vial de Herceptin (Trastuzumab) reconstituido con agua bacteriostática para inyectables, como la suministrada, es de 28 días si se conserva entre 2 y 8°C. La solución reconstituida contiene conservante y, por consiguiente, es idónea para multiuso. Todo resto de solución reconstituida debe desecharse al cabo de 28 días. Si se usa agua para inyectables sin conservante, la solución reconstituida de Herceptin (Trastuzumab) ha de utilizarse inmediatamente. No debe congelarse la solución reconstituida. Solución para infusión: las soluciones de Herceptin (Trastuzumab) para infusión permanecen estables entre 2 y 8°C durante 24 horas en bolsas de cloruro de polivinilo o polietileno con cloruro sódico al 0,9%.

Las diluciones de Herceptin (Trastuzumab) permanecen estables hasta 24 horas a temperaturas de hasta 30°C. Ahora bien, dado que las diluciones de Herceptin (Trastuzumab) no contienen conservante en cantidad efectiva, las soluciones reconstituidas y diluidas deben conservarse refrigeradas entre 2 y 8°C. Desde un punto de vista microbiológico, la solución para infusión de Herceptin (Trastuzumab) debe utilizarse inmediatamente. El producto no está diseñado para ser almacenado tras la dilución, salvo que ésta se realice en condiciones asépticas validadas y controladas. Herceptin (Trastuzumab) no deberá utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase (73).

### **HERCEPTIN (TRASTUZUMAB) SOBREDOSIFICACIÓN:**

No se ha registrado ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos. Dosis superiores a 10mg/kg no se han administrado. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano.

### **HERCEPTIN (TRASTUZUMAB) PRESENTACIÓN:**

1 vial con 440mg de trastuzumab + 1 vial con 20ml de agua bacteriostática para inyectables con alcohol bencílico. 1 vial con 150mg de trastuzumab.

### **FORMA FARMACÉUTICA**

Cada frasco ampula con POLVO contiene:

Trastuzumab 440 mg

Excipiente, c.b.p.

Cada frasco ampula con diluyente contiene:

Agua inyectable 20 ml.

### **FARMACOCINÉTICA:**

Se ha estudiado la farmacocinética de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico y cáncer de mama temprano. La farmacocinética dependiente de la dosis quedó demostrada por infusiones intravenosas de corta duración de 10, 50, 100, 250 y 500 mg de trastuzumab una vez a la semana. Observándose que al incrementar la dosis, aumenta también la vida media promedio y disminuye el índice de filtración glomerular.

### **FARMACOCINÉTICA EN ESTADO DE EQUILIBRIO:**

Para estimar la farmacocinética en estado de equilibrio en pacientes tratados con trastuzumab en una dosis de carga de 4 mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 2 mg/kg/semana, se aplicó un método de farmacocinética poblacional, utilizando datos obtenidos en estudios de fase I, fase II y estudios principales de fase III (74). En esta evaluación, el IFG típico de Trastuzumab fue de 0.225 l/día; el volumen de distribución típico, de 2.95l, y la vida media terminal, de 28.5 días (intervalo de confianza de 95%, 25.5-32.8 días). Al cabo de 143 días, o aproximadamente 20 semanas, el ABC en estado de equilibrio de una semana sería de 578 mg/día/l, con concentraciones máximas y mínimas de 110 mg/l y 66 mg/l, respectivamente. El mismo intervalo de tiempo correspondería a la eliminación del trastuzumab tras la suspensión del tratamiento con HERCEPTIN.

Se utilizó un método farmacocinético para la población, utilizando los datos de los estudios de fase I, de fase II y los Estudios pivote de fase III, para estimar la farmacocinética en estado estable en las pacientes a quienes se les administró trastuzumab a una dosis de carga de 4 mg/kg, seguida por una dosis de mantenimiento semanal de 2 mg/kg. En esta evaluación, la depuración típica de trastuzumab fue de 0.225 l/día y el volumen de distribución típico fue de 2.95 l, con una correspondiente vida media terminal de 28.5 días (intervalo de confianza de 95%, 25.5-32.8 días). El ABC semanal en estado estable de 578 mg/día/l, las concentraciones máximas de 110 mg/l y las concentraciones estables de 66 mg/l, deben alcanzarse en 143 días, o aproximadamente 20 semanas. El mismo intervalo de tiempo podría predecirse para la eliminación de trastuzumab después de suspender la terapia con HERCEPTIN (75).

En las pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con HERCEPTIN en una dosis de carga de 8 mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada tres semanas se alcanzaron concentraciones mínimas en estado de equilibrio de 63 mg/l, en el ciclo 13. Estas concentraciones eran comparables a las notificadas anteriormente en pacientes con cáncer de mama metastásico.

La administración de la quimioterapia concomitante (con antraciclinas/ciclofosfamida o paclitaxel) no pareció influir en la farmacocinética de trastuzumab.

### **FARMACOCINÉTICA EN POBLACIONES ESPECIALES:**

No se han realizado estudios de farmacocinética detallados en personas ancianas y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**ANCIANOS:** Se ha demostrado que la edad no influye en la distribución y la eliminación de trastuzumab (véase Dosis y vía de administración) (76).

### **CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO (CMM):**

En los ensayos clínicos, HERCEPTIN se ha utilizado en régimen monoterapéutico en pacientes con cáncer de mama metastásico y sobreexpresión de HER2, y que habían recaído tras una o más pautas quimioterapéuticas contra la enfermedad metastásica.

También se ha utilizado HERCEPTIN en los ensayos clínicos asociado a paclitaxel o una antraciclina (doxorubicina o epirrubicina) más ciclofosfamida (A y C) como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2.

Las pacientes que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas recibieron paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 3 horas) con o sin HERCEPTIN. Las pacientes pudieron ser tratadas con HERCEPTIN hasta la progresión de su enfermedad (77).

Se ha obtenido una tasa de respuesta tumoral global de 15% y una sobrevida media de 13 meses, al utilizar HERCEPTIN en régimen monoterapéutico como tratamiento de segunda o tercera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico y sobreexpresión de HER2.

El uso de HERCEPTIN en combinación con paclitaxel como tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2, prolonga significativamente el tiempo promedio de la progresión de la enfermedad, en comparación con las pacientes que reciben el tratamiento con paclitaxel solamente. El incremento del tiempo promedio en la progresión de la enfermedad de las pacientes tratadas con paclitaxel es de 3.9 meses (6.9 meses versus 3.0 meses). La respuesta tumoral y la tasa de sobrevida al cabo de un año también se incrementaron para la combinación de HERCEPTIN y paclitaxel con respecto a paclitaxel solo.

En un ensayo clínico controlado y aleatorizado, también se ha estudiado HERCEPTIN en asociación con docetaxel como tratamiento de primera línea de mujeres con cáncer de mama metastásico. La asociación de HERCEPTIN y docetaxel elevó significativamente la tasa de respuesta (61% versus 34%) y prolongó el tiempo promedio de la progresión de la enfermedad (en 5.6 meses) en comparación con las pacientes tratadas con docetaxel solo. En comparación con docetaxel en monoterapia, el tiempo promedio de la sobrevida también aumentó significativamente con esta asociación (31.2 versus 22.7 meses) (78).

### **CÁNCER DE MAMA TEMPRANO (CMT):**

Como tratamiento adyuvante, HERCEPTIN se ha estudiado en un ensayo clínico (HERA) multicéntrico y aleatorizado para comparar un año de administración de HERCEPTIN<sup>®</sup> cada tres semanas con sólo observación en pacientes que sufrían cáncer de mama temprano HER2 positivo tras cirugía, quimioterapia convencional y radioterapia (si procedía). A las pacientes asignadas al grupo de HERCEPTIN<sup>®</sup> se les administró una dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas durante un año (79).

## **CÁNCER DE MAMA PRECOZ (CMP):**

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz en pacientes con Her2 positivo después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si aplica)

Trastuzumab debe ser empleado solamente en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado

## **EFFECTOS SECUNDARIOS:**

Al igual que todos los medicamentos, Trastuzumab puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y requerir hospitalización.

Durante la administración de una perfusión de Trastuzumab pueden darse escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a la gripe. Esto es muy frecuente (puede darse en más de 10 pacientes de cada 100) y aparece principalmente en la primera perfusión y son transitorios. Otros síntomas relacionados con la perfusión son: sensación de malestar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión muscular y agitación, dolor de cabeza, mareos, dificultad respiratoria, respiración sibilante (pitos), disminución o aumento de la tensión sanguínea, alteraciones del ritmo cardíaco (palpitaciones, arritmias o latido cardíaco irregular), hinchazón de la cara y labios, enrojecimiento y sensación de cansancio.

Estos síntomas pueden ser graves y algunos pacientes han fallecido. Un profesional de la salud le controlará durante la perfusión y tras finalizar cada perfusión. Si tiene alguna reacción, le podrán administrar la perfusión más lentamente o finalizar la perfusión y puede que le den un tratamiento para contrarrestar los efectos adversos. La perfusión podrá continuar una vez que se hayan mejorado sus síntomas (80).

Otros efectos adversos pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Trastuzumab y no sólo relacionados con la perfusión. A veces se pueden dar problemas en el corazón y éstos pueden ser graves. Estos efectos incluyen debilitación del músculo cardíaco que posiblemente pueda provocar insuficiencia cardíaca, así como inflamación de la capa que envuelve el corazón (pericarditis) y alteración del ritmo cardíaco. Su médico le hará un seguimiento de cómo funciona su corazón periódicamente durante el tratamiento pero avise a su médico inmediatamente en caso de que note falta de aire (incluso si es falta de aire por las noches), tos, retención de fluidos (hinchazón) de las piernas o de los brazos, o palpitaciones (arritmias o latido cardíaco irregular) (81).

Otros efectos adversos muy frecuentes de Trastuzumab, que se dieron en más del 10 por ciento de pacientes fueron: diarrea, debilidad, enrojecimiento de la piel, dolor torácico, dolor abdominal, dolor de articulaciones y dolor muscular. Otros efectos adversos frecuentes de Herceptin, que se dan en menos del 10 por ciento de los pacientes son: reacciones alérgicas, número anormal de células sanguíneas (anemia, disminución de plaquetas y disminución de glóbulos blancos), estreñimiento, molestias gástricas (dispepsia), infecciones, incluyendo infecciones de vejiga y en la piel, herpes, inflamación del pecho, inflamación del páncreas o del hígado, alteración del riñón, aumento del tono/tensión muscular (hipertonía), temblores, entumecimiento u hormigueo en los dedos de la mano y pies, alteración de las uñas, pérdida de pelo, dificultad para conciliar el sueño (insomnio), sensación de sueño (somnia), hemorragias nasales, acné, picores, sequedad de boca y de la piel, sequedad de ojos o lagrimeo, sudor, sentimiento de debilidad y molestias, ansiedad, depresión, alteraciones del pensamiento, mareos, pérdida de apetito, pérdida de peso, alteración del gusto, asma, alteración pulmonar, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de huesos, calambres en las piernas, hemorroides, hematomas y artritis.

## **CONTRAINDICACIONES**

Pacientes con probada hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

## **DISPONIBILIDAD**

Trastuzumab es un medicamento de prescripción (sólo se vende bajo prescripción médica) y su presentación es en vial. Un vial contiene 150 mg de trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado obtenido a partir de células de mamífero (CHO, ovario de hámster chino) mediante perfusión continua. La solución reconstituida de Herceptin contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

## **TOXICIDAD**

Cuando el Trastuzumad es usado solo, mielosupresión, náusea y emesis son raros y alopecia no ha sido reportado. Una reacción aguda de hipersensibilidad se ha visto en menos del 10% de los pacientes y es prevenible con antihistamínicos, antiinflamatorios y corticoides.



Casos esporádicos de falla congestiva cardiaca fueron reportados en estudios con Trastuzumad, pero una asociación entre disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el Trastuzumad se hizo evidente durante el estudio aleatorizado antes descrito. Un total de 27% de pacientes tratados concurrentemente con Trastuzumad y Antraciclinas, 13% con Trastuzumad y Paclitaxel, y 5% con Trastuzumad solo tuvieron efectos cardiotoxicos.

Un cuadro de revisión retrospectivo de 7 estudios fase 2 y fase 3 de Trastuzumad, realizado por un comité de revisión y evaluación cardiaco, mostró un numero pequeño de casos de disfunción cardiaca en todos los estudios previos, pero el riesgo fue mayor entre los pacientes que estaban recibiendo también Antraciclinas (82).

La ausencia de un modelo animal relevante y la falta de biopsias cardiacas de los pacientes afectados han limitado el entendimiento de la cardiotoxicidad del Trastuzumad. Algunos estudios sugieren un rol del HER-2 en la embriogénesis y en la prevención de la cardiomiopatía dilatada, por lo tanto la señalización de HER-2 se requiere para reparar el daño producido por la Antraciclina al miocito

A pesar de que la disfunción cardiaca vista con Trastuzumad parece ser similar que con las Antraciclinas, parece ser menos severa y más fácilmente reversible, como sugieren las pocas muertes relacionadas con Trastuzumad atribuido a falla cardiaca y la observación retrospectiva en la que personas con daño cardiaco aparente quienes continúan recibiendo Trastuzumad no tuvieron daño cardiaco adicional.

Información de estudios prospectivos hace falta, pero parece ser razonable el considerar continuar con Trastuzumad en pacientes con enfermedad metastásica que son beneficiadas aparentemente.

A pesar de que una respuesta clínica con el Trastuzumad no esta garantizada, la cardiomiopatía puede ser monitorizada y posiblemente tratada, pero la enfermedad metastasica que progresa como consecuencia de discontinuar el anticuerpo puede no responder a ninguna otra intervención. La vida media larga del Trastuzumad puede retardar la mejoría clínica de los síntomas cardiacos a pesar de discontinuar el anticuerpo. Después de la evaluación cardiaca, los pacientes con falla congestiva cardiaca sintomática son tratados con reducción de la sobrecarga, un glucósido cardiaco y diuréticos. Dada la información mínima, los médicos deben tener discreción y precaución si deciden continuar el tratamiento con Trastuzumad (83).

No hay algoritmos validados para el tratamiento de la cardiomiopatía inducida por el Trastuzumad, por lo tanto un cuidado individualizado es necesario, los estudios propuestos para la evaluación cardiaca son fracción de eyección del ventrículo izquierdo, seguido de monitoreo serial con intervalos de 8 a 16 semanas. El reporte reciente de los estudios con Trastuzumad incorporo monitoreo cardiaco para determinar el riesgo y el efecto de la falla cardiaca.

## **SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA PRUEBA DE HER-2**

Análisis retrospectivo demuestran que el anticuerpo fue mas efectivo en pacientes con tumores que demostraron intensidad 3 cruces positivo de HER-2 o con amplificación del gen HER-2 con FISH, de manera similar todos los pacientes con respuesta en el estudio de Trastuzumad como agente único para terapia de primera línea tuvieron ya sea 3 cruces o amplificación génica con FISH, ningún paciente con 2 cruces tuvo respuesta a menos que tuvieran amplificación génica. En pacientes con cáncer metastásico y expresión normal de HER-2 quienes recibieron Paclitaxel sola o en combinación con Trastuzumad, no recibieron beneficio adicional del uso del anticuerpo (83).

La prueba retrospectiva de los tumores que fueron positivos con el teñido con el anticuerpo monoclonal 4D5 y el CB11 para HER2 fue usado para validar un ensaño policlonal y más tarde la prueba con FISH, estos estudios son ahora requeridos para calificar pacientes para incluirlos en los estudios. La prueba de HER2 continúa evolucionando y muchos laboratorios clínicos actualmente usan ambos estudios. Todo esto nos lleva a tratar pacientes que si van a ser beneficiados por el tratamiento.

## **EFICACIA**

La eficacia del Trastuzumad fue primero confirmada en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. El Trastuzumad aumento sus resultados como agente único (segunda y tercera línea de tratamiento), así como en combinación con quimioterapia (primera línea). Basado en estos resultados el Trastuzumad fue aprobado para el uso en pacientes con amplificación de HER2 y con cáncer de mama metastásico sobreexpresado, como monoterapia (segunda línea), y en combinación con Paclitaxel (primera línea) por la FDA en los Estados Unidos en 1998.

El Trastuzumad también mostro eficacia como mono terapia en tratamiento de primera línea (Vogel y colegas), pero el rango de respuesta fue de la mitad comparado con quimioterapia más Trastuzumad, la supervivencia fue similar (Slamon y colegas) (84).

Los resultados de los 4 estudios aleatorizados fase III con Trastuzumad como adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama fueron publicados, en todos los ensayos pacientes tanto con tumores positivos a receptores de hormonas como negativos fueron incluidos, los pacientes positivos a receptores de hormonas fueron tratados con terapia endocrina adyuvante, principalmente Tamoxifeno después de

quimioterapia amenos que estuviera contraindicado. Solamente en el ensayo B31 el Tamoxifeno fue administrado junto con quimioterapia hasta que en enero del 2003 se publica en la prueba 8814 de grupo de oncología de sureste, que la terapia hormonal debe empezarse después de la quimioterapia. Los inhibidores de la aromatasasa en mujeres postmenopausica fueron permitidos en los últimos años, administrado en todos los ensayos, la radioterapia fue administrada en todos los ensayos con ligeras diferencias.

En BCIRG 006 hubo 322 pacientes aleatorizados con ganglios positivos o ganglios negativos con alto riesgo, los estudios compararon lo siguiente: 4 ciclos de doxorubicina más ciclofosfamida seguido de 4 ciclos de Docetaxel cada 3 semanas, 4 ciclos de doxorubicina más ciclofosfamida seguido de 4 ciclos de Docetaxel cada 3 semanas más 1 año de Trastuzumad, empezando con la primera dosis de Docetaxel. El tercero consiste en Docetaxel más Carboplatino 6 ciclos cada 3 semanas más 1 año de Trastuzumad empezando con la primera dosis de Docetaxel, la eficacia fue superior en el régimen con Antraciclina (84).

N9831 comparo 3 regímenes, la quimioterapia fue la misma (4 ciclos de doxorubicina más ciclofosfamida seguido de Paclitaxel semanalmente por 12 semanas), Trastuzumad fue usado en los regímenes B y C. La diferencia entre estos 2 fue el inicio de la administración de Trastuzumad, en el B se inicio después de completar el Paclitaxel y en el C el Paclitaxel y el Trastuzumad se iniciaron concomitantemente.

El diseño del NSABP B31 fue muy similar al N9831, la misma quimioterapia fue usada pero el Paclitaxel se dio en 3 semanas. Después de 3 años del inicio del ensayo fue permitido usar Paclitaxel semanalmente a discreción del investigador. Trastuzumad fue administrado con la primera dosis de Paclitaxel. En ambos ensayos el tratamiento con Trastuzumad continúo durante la radioterapia. Inicialmente, ambos ensayos incluían pacientes con ganglios positivos, como en mayo del 2003, pacientes con ganglios negativos con alto riesgo se incluyeron en el estudio N9831, porque los estudios son muy similares, el instituto nacional de cáncer de estados Unidos y la FDA aprobó un análisis para combinar la información del B31 y N9831. El grupo control de ambos estudios fue comparado con el grupo de Trastuzumad. El Grupo B de N9831 fue excluido del análisis porque el Trastuzumad no fue dado junto con el Paclitaxel. La supervivencia libre de enfermedad mostró una clara ventaja para el grupo de Trastuzumad 18.2% de diferencia absoluta, y 4.8% para supervivencia para 4 años (85).

El ensayo de HERA comparó uno o dos años con terapia con Trastuzumad después de completar la terapia adyuvante con observación de 5102 pacientes con ganglios positivos, los cuales fueron aleatorizados, pero los resultados disponibles fueron solo de 3401 pacientes tratados y observados 1 año.

La información de las mujeres tratadas por 2 años todavía no está disponible. La diferencia absoluta a 2 años de supervivencia libre de enfermedad es de 6.3% y de supervivencia en general es de 2.7%.

A pesar de las diferencias en el diseño, todos los ensayos mostraron significativamente reducciones en la supervivencia libre de enfermedad. En los análisis conjuntos de los dos estudios ya mencionados, el beneficio del tratamiento adyuvante ocurre en todas las pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo, y no hay evidencia de diferencia entre los subgrupos. El estudio HERA mostró que los pacientes con tumor mayor a 5 cm no tuvieron beneficio de la administración de Trastuzumad después de la quimioterapia en relación a la supervivencia libre de enfermedad (86).

El beneficio de la terapia adyuvante para la supervivencia en general fue confirmada tanto en el estudio HERA como en los análisis conjuntos.

Trastuzumad ha sido aprobado mundialmente como adyuvante del tratamiento de cáncer de mama para mujeres HER-2 positivas, después de la cirugía, quimioterapia y radioterapia (si aplica). En la otra mano aun hay algunas preguntas sin respuesta (87).

Cuál es el esquema de tratamiento más óptimo: secuencial o concurrente? La administración simultánea de quimioterapia con Trastuzumad (N9831, B31, BCIRG 006), así como la administración secuencial (N9831, HERA), aumentaron la supervivencia libre de enfermedad. Los resultados del estudio N9831 sugirieron que la administración simultánea puede ser mejor a la terapia secuencial.

El Trastuzumad puede amplificar el efecto proapoptótico de la quimioterapia y tiene una actividad sinérgica con algunos agentes de quimioterapia. BCIRG006 demostró que la coamplificación de las topoisomerasas II alfa, ocurre en 35% de las pacientes HER-2 positivas y puede conferir una ventaja terapéutica para los regímenes de las combinaciones de Antraciclinas con Trastuzumad. De cualquier forma la terapia combinada con Antraciclina puede aumentar la cardiotoxicidad.

La duración apropiada y el esquema de tratamiento con Trastuzumad tampoco se conocen. En todos los estudios fue utilizado durante 1 año, pero en el HERA en uno de los regímenes se dio por 2 años, los resultados de este todavía no están disponibles, la información actual apoya el uso por 1 año, pero los resultados definitivos necesitan mayor observación.

En el estudio BCIRG el Trastuzumad fue iniciado con el tratamiento de Paclitaxel, la dosis inicial fue de 4 mg/Kg. seguida de dosis semanales de 2 mg/Kg., después de completar la quimioterapia por 3 semanas se utilizó una dosis de 8 mg/Kg., siguiendo con dosis de 6mg/Kg.

Los estudios NSABP B31 y N9831 usaron administración mensual de Trastuzumad (4mg/Kg. seguidos de 2mg/Kg.), HERA utilizó regímenes de 3 semanas, la primera dosis de 8mg/Kg., la segunda y todas las dosis subsecuentes de 6mg/Kg., En un escenario con metástasis, un esquema de 3 semanas demostró eficacia, los efectos adversos y la farmacocinética es similar al esquema semanal, los resultados recientes no permiten llegar a la conclusión de cual modo de administración es mejor.

## **RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS**

Los estudios clínicos más recientes probaron un panel de anticuerpos anti HER-2 de ratón, incluyendo 4D5, el cual fue seleccionado para humanización porque era el que tenía mayor afinidad. La humanización, que es requerida porque la respuesta humana contra el anticuerpo de ratón limita su uso clínico, fue llevada con la inserción de regiones determinantes complementarias del anticuerpo monoclonal de ratón en el marco de una IgG-1 humana, manteniendo la especificidad de unión pero disminuyendo la inmunogenicidad (87).

La primera fase del ensayo de Trastuzumad que involucro 46 mujeres usando una dosis de carga de 250 mg seguida de 100 mg cada semana por 10 semanas para mantener una concentración de anticuerpos en suero de 10 microgramos por mililitro. Todas las pacientes en la fase 2 inicial del estudio habían sido tratadas previamente de cáncer metastásico de mama y tumores que sobreexpresarán HER-2 con 2 cruces Y 3 cruces, determinado con un sistema de Inmunohistoquímica. Estas pacientes recibieron tratamiento hasta que los efectos tóxicos o la progresión de la enfermedad ocurrieron. Respuesta fue observada en 12% de los pacientes, comprobando que el agente puede ser efectivo en algunos pacientes. Un estudio multicentrico en fase 2 tuvo resultados similares. Muchos factores pueden explicar los bajos rangos de respuesta en estos estudios incluyendo una terapia extensa previa, y la inclusión de paciente solo 2 cruces positivos (88).

La dosis actual y el esquema de tratamiento con Trastuzumad fueron establecidos por estudios aleatorizados prospectivos. El escalamiento de dosis no aumento el rango de respuesta en un estudio en el cual 114 pacientes con cáncer metastásico de mama recibió una dosis de carga de 4 mg/kg de Trastuzumad seguida de 2mg/Kg. cada semana y doblando la dosis a la misma frecuencia.

El rango de respuesta (35%) en un estudio de pacientes que no habían recibido quimioterapia fue mayor que en las pacientes que habían recibido terapia antiestrogenica previa para la enfermedad metastásica, estos resultados sugieren que el Trastuzumad puede ser apropiado para el uso como agente único antes de iniciar la quimioterapia convencional en pacientes con enfermedad metastásica. Como sea un estudio aleatorizado de Trastuzumad en pacientes que recibieron o no recibieron quimioterapia simultanea no ha sido reportado.

El Trastuzumad tiene una vida media larga, permitiendo dosis espaciadas. Los ensayos fase 2 probaron una dosis de carga de 8mg/Kg. seguida de 6mg/Kg. dados intravenosos por un periodo de 90 minutos cada 3 semanas mostraron niveles séricos no menores a aquellos en estudios con dosis semanales, a pesar de que no hay información disponible de estudios fase 3 comparando administración semanal o cada 3 semanas, ambos intervalos han sido usados en estudios fase 2 y fase 3 así como en la practica 89).

El estudio clínico aleatorizado pivote que demostró la actividad del Trastuzumad en combinación con quimioterapia, incluyo 469 pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo no tratada previamente. Pacientes recibieron primero la quimioterapia de primera línea ya sea solo o en combinación con el anticuerpo. Un laboratorio central revisó los especímenes de tumor para cuantificar el grado de la sobreexpresión de HER2, basándonos en el análisis de Inmunohistoquímica, valorado semicuantitativo como 2 cruces para un pintado débil ha moderado de toda la membrana de la célula tumoral, o 3 cruces para más que moderado. Los pacientes que no han sido tratados previamente con Antraciclina adyuvante, recibieron quimioterapia consistiendo en doxorubicina o epirubicina combinada con ciclofosfamida; el Paclitaxel fue administrado en aquellos que recibieron Antraciclina previamente. En el momento en que la enfermedad progresó, a los pacientes recibiendo quimioterapia sola se le permitió pasar a Trastuzumad, y para aquellos que ya estaban recibiendo Trastuzumad pudieron continuar recibéndolo a discreción de sus médicos, por lo tanto todos los paciente tuvieron derecho de recibir Trastuzumad.

El primer objetivo de este estudio fue la progresión de la enfermedad, la cual aumento de 4.6 meses entre los pacientes que recibieron quimioterapia sola a 7.4 meses entre los que recibieron Trastuzumad además de quimioterapia (90). El Trastuzumad se asoció también con un aumento en el rango de respuesta (50% contra 32%) y una duración más larga de respuesta. A pesar de la disponibilidad del Trastuzumad como una terapia de salvamento después de la progresión para pacientes que recibieron quimioterapia sola, pacientes recibiendo Trastuzumad con quimioterapia de primera línea para la enfermedad metastasica tuvieron un rango de muerte menor a 1 año (22% contra 33%), una supervivencia mediana más larga (25.1 contra 20.3), y una 20% de reducción en el riesgo de muerte.

Además este estudio no solo demostró un aumento significativo en el tiempo medio de progresión de la enfermedad, pero también demostró aumento en la supervivencia. Un ensayo aleatorizado subsecuente del uso de Docetaxel con o sin Trastuzumad tuvo resultados similares.

Varios ensayos no aleatorizados han demostrado la eficacia y seguridad relativa del Trastuzumad en combinación con muchos otros agentes quimioterapicos usados en el tratamiento del cáncer de mama. No esta claro que ningún agente o clase quimioterapéutico sea más o menos efectivo clínicamente con Trastuzumad (91).

## **DIRECCIÓN FUTURA**

El impacto del Trastuzumad en el cuidado de la mujer con cáncer de mama HER-2 positivas profundo, a pesar de la eficacia aparente de este anticuerpo en las terapias adyuvantes y neoadyuvantes, su uso óptimo todavía no es claro. Muchos aspectos siguen en discusión, incluyendo seguridad cardiaca, la duración optima de tratamiento, el beneficio del tratamiento después de la progresión de la enfermedad, combinaciones con otros agentes que atacan al HER-2, y costos de salud. El Lapatinic inhibidor de la tirosin cinasa fue efectivo con quimioterapia después de que el Trastuzumad fallo.

## **CONCLUSIONES**

La convergencia de la biotecnología, la ciencia preclínica y los estudios transnacionales lleva a la aprobación y disponibilidad del Trastuzumad, el primer anticuerpo monoclonal que ha sido demostrado que prolonga la vida en pacientes con una condición maligna humana epitelial. Su desarrollo enmarca la necesidad de clasificar el cáncer de mama y otros canceres en los diferentes subtipos. La experiencia con Trastuzumad también demuestra la necesidad del juicio clínico y la extrapolación racional de la información, ya que no toda situación clínica puede ser anticipada por los ensayos clínicos.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

1. <http://infocancer.org.mx/pdf/que-es-el-cancer-de-mama.pdf>
2. [www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx)
3. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/Patient>
4. <http://infocancer.org.mx/factores-de-riesgo-del-cancer-de-mama>
5. <http://www.her2.com.ar/NR/rdonlyres/EE7CF204-0250-403A-9E58-A9989A875107/20772/HER2pacientes.pdf>
6. [http://sisbib.unmsm.edu.pe/Bvrevistas/anales/v66\\_n2/pdf/a02.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/Bvrevistas/anales/v66_n2/pdf/a02.pdf)
7. American Society of Cancer. Available at: [www.cancer.org](http://www.cancer.org). Accessed April 12, 2007.
8. The New England Journal of Medicine 20 Octubre 2005.
9. O'Connell P. Genetic and cytogenetic analyses of breast cancer yield different perspectives of a complex disease. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78: 347-9.
10. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2 of breast cancers. *N Engl J Med* 353; 16: 1652-1654.
11. Yarden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127-37.
12. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 361-70.
13. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
14. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2339-47.
15. Bell R. What can we learn from Herceptin trials in metastatic breast cancer? *Oncology* 2002; 63: 39-46.



16. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2- positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1215-21.
17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
18. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
19. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
20. Kim C, Bryant J, Home Z, et al. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with coamplification of HER2 and cMYC suggests pro-apoptotic function of dysregulated cMYC in vivo [abstract 46]. *Breast Cancer Res Treat* 2006;94(Suppl 1):S6.
21. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/ TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:abstract 25.
22. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–20.
23. Smith I, Procter M, Gelber R, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9555): 29–36.
24. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2972–7.
25. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Antibodies and antigens. En: *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed. Philadelphia:W.B. Saunders Company. 1994:33-64.
26. Maloney DG, Levy R, Campbell MJ. Monoclonal antibody therapy. En: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA. *The Molecular Basis of Cancer*, Philadelphia:W.B. Saunders Company, 1995:460-510.

27. Chaudhary VK, Queen C, Junghans RP, et al. A recombinant immunotoxin consisting of two antibody variable domains fused to *Pseudomonas* exotoxin. *Nature* 1989;339:394-99.
28. Huse WD, Sastry L, Iverson SA, et al. Generation of a large combinatorial library of the immunoglobulin repertoire in phage lambda. *Science* 1989;246:1275-82.
29. Perry CM, Wiseman LR. Trastuzumab. *Biodrugs* 1999;12:129-35.
30. Venter DJ, Tuzi NL, Kumar S, et al. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in human breast carcinomas: Immunohistological assessment correlates with gene amplification. *Lancet* 1987;2:69-72.
31. Lonardo F, Di Marco E, King CR, et al. The normal erbB-2 product is an atypical receptor-like tyrosine kinase with constitutive activity in the absence of ligand. *New Biol* 1990;2:992-1003.
32. Bishop JM. Molecular themes on oncogenesis. *Cell* 1991;64:235-48.
33. Bishop JM. Viral oncogenes. *Cell* 1985;42:23-38.
34. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82
35. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
36. Charpin C, Bonnier P, Khouzami A, et al. Inflammatory breast carcinoma: an immunohistochemical study using monoclonal anti-HER-2/neu, pS2, cathepsin, ER and PR. *Anticancer Res* 1992;12:591-8.
37. Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, et al. Clinical significance of HE-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1936-42.
38. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: Prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10:599-605.
39. Clahsen PC, van de Velde CJH, Duval C, et al. P53 protein accumulation and response to adjuvant chemotherapy in premenopausal women with node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:470-9.

40. Elledge RM, Green S, Ciocca D, et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 1998;4:7-12.
41. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, et al. C-erbB-2 over-expression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastasis. *J Clin Oncol* 1996;14:2702-8.
42. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch S, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:1049-56.
43. Paik S, Bryant J, Park C, et al. ErbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1361-70.
44. Pupa SM, Ménard S, Morelli D, Pozzi B, De Palo G, Colnaghi MI. The extracellular domain of the c-erbB-2 oncoprotein is released from tumor cells by proteolytic cleavage. *Oncogene* 1993;8:2917-23.
45. Scott GK, Robles R, Park JW, et al. A truncated intracellular HER2/neu receptor produced by alternative RNA processing affects growth of human carcinoma cells. *Mol Cell Biol* 1993;13:2247-57.
46. Gebhardt F, Zänker KS, Brandt B. Differential expression of alternatively spliced c-erbB-2 mRNA in primary tumors, lymph node metastases, and bone marrow micrometastases from breast cancer patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:319-23.
47. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, et al. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1129-35.
48. Yamauchi H, O'Neill A, Gelman R, et al. Prediction of response to antiestrogen therapy in advanced breast cancer patients by pretreatment circulating levels of extracellular domain of the HER-2/c-neu protein. *J Clin Oncol* 1997;15:2518-25.
49. Yang L, Liocheva V, Colvin OM, Harris LN. Different response to adriamycin vs Cytoxan-based chemotherapy in ErbB2 positive breast cancer is associated with alteration in topoisomerase IIa (topo IIa) expression [Abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:231.
50. Molina R, Jo J, Filella X, et al. C-erbB-2 oncoprotein, CEA and CA 15.3 in patients with breast cancer: prognostic value. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:109-19.

51. Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpression human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998; 58:2825-31.
52. Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, et al. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998;17:2235-49.
53. Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999;26(Suppl 12):71-7.
54. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185 HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737-44.
55. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185 HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpression metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;8:2659-71.
56. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:98a.
57. Norton et al. Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody herceptin in HER2 overexpressing (HER2+) metastatic breast cancer.[Abstract 483]. 35th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology 1999.
58. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:97a.
59. Fornier M, et al. Weekly herceptin + 1 hour taxol: Phase II study in HER2 overexpressing (HER2+) and non-overexpressing (HER2-) metastatic breast cancer. [Abstract 482]. 35th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology 1999.
60. Burris HA, Hainesworth JD, Albain K, Huntington M, et al. Phase II trial of docetaxel and Herceptin® as first-or second- line chemotherapy for women with metastatic breast cancer whose tumours overexpress HER2. *ECCO* 99.

61. Pegram M, Slamon D. Herceptin® plus cisplatin is active in patients with metastatic breast cancer. ECCO 99.
62. Osoba D, Burchmore M. Health-related quality of life in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 1999;26(Suppl 12):84-88.
63. Lieberman [Abstract 16613]. Health-related quality of life in metastatic breast cancer patients who responded to anti-HER2 therapy over 48 weeks. ECCO 99
64. Baselga J, Kerrigan M, Burchmore M, Ash M. Health-related quality of life (HRQL) in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) in a phase III study of Herceptin® plus chemotherapy versus chemotherapy alone. ECCO 99
65. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
66. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Benjamin RS. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact?. *Semin Oncol* 1999;26(Suppl 12):96-101.
67. Wang SC, Hung MC. HER2 overexpression and cancer targeting. *Semin Oncol*. 2001; 28: 115-124.
68. Nahata R, Esteva FJ. HER-2 targeted therapy: lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 5.078-5.084.
69. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* .2004; 5: 292-302.
70. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA et al. Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707–712.
71. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127–137.
72. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao Y-C, Chen E, Gray A, McGrath J, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985;230: 1 132-9.
73. Press MF, Pike MC, Chazin VR, Hung G, Udove JA, Markowicz M, et al. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993;53:4960-70.

74. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
75. Kallionieme OP, Kallionieme A, Kurisu W, Thor A, Chen L-C, Smith HS, et al. *ERBB2* amplification in breast cancer analyzed by fluorescence in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5321-5.
76. Pauletti G, Godolphin W, Press MF, Slamon DJ. Detection and quantitation of HER2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene* 1996;13:63-72.
77. Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM, Ullrich A. p 185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects *in vitro* and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol* 1989;9: 165-72.
78. Lewis GD, Figari I, Fendly B, Wong WL, Carter P, Gorman C: et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p 185HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 1993;37:255-63.
79. Baselga J, Norton L, Albanell J, Kim Y-M, Mendelsohn J. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin™) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998;58:2825-31.
80. Hotaling TE, Reitz B, Wolfgang-Kimball D, Bauer K, Fox JA. The humanized anti-HER2 antibody rhuMAb HER2 mediates antibody dependent cell-mediated cytotoxicity via **FcγR 111** [abstract]. *Proc AMU Meet Am Assoc Cancer Res* 1996;37:471.
81. Pegram MD, Baly D, Wirth C, Gilkerson E, Slamon DJ, **Siwowski MX**, et al. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity in breast cancer patients in Phase **111** clinical trials of a humanized anti-HER2 antibody [abstract]. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1997;38:602.
82. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S., Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Concurrent administration of anti-HER-2 monoclonal antibody and first-line chemotherapy for **HER2** overexpressing metastatic breast cancer: a Phase **111**, multinational, randomized, controlled trial. *N Engl J Med*. In Press.
83. Lee, KS. Requirement for neuroregulin receptor, erbB2, in neural and cardiac development. *Nature* 1995;379:394-6.
- 84,85,86,87,88,89,90,91. Drug Therapy, *The new england journal of medicine*, Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice, Clifford A. Hudis, M.D. September 17, 2007.