



Universidad Nacional Autónoma de México

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN CANCER DE MAMA SUBTIPO HER2
DEL 2006-2011 EN EL HOSPITAL REGIONAL 1RO DE OCTUBRE, ISSSTE.

Tesis para obtener el Título de Ginecología y Obstetricia

Presenta

DRA. MARÍA CAMERINA MUÑOZ RAMÍREZ

Asesor de Tesis

DR. JOSÉ JUAN DURAN ROBLES

México, D. F. Agosto 2012

Registro Institucional: 656.2012



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.



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina División de Estudios de Posgrado



**Instituto de Seguridad y Servicio Social
de los Trabajadores del Estado Hospital Regional 1° de Octubre**

Ir

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN CANCER DE MAMA SUBTIPO HER2 DEL
2006-2011 EN EL HOSPITAL REGIONAL 1RO DE OCTUBRE, ISSSTE.**

F
Pa

Tesis para obtener el Titulo de Ginecología y Obstetricia.

Autor DRA. MARÍA CAMERINA MUÑOZ RAMÍREZ

Asesor de Tesis

DR. JOSÉ JUAN DURAN ROBLES

Mexico, D.F., Agosto, 2012

ii

LISTA DE FIRMAS

Dr. Ricardo Juárez Ocaña. Jefe de enseñanza Coordinador de Enseñanza e Investigación.

Dr. José Vicente Rosas Barrientos.
M. en C. Jefe de Investigación.

Dr. Francisco Javier Alvarado Gay. Coordinador del Servicio de Ginecología y Obstetricia y
Titular del Curso de la Especialidad.

Dr. José Juan Duran Robles. Asesor de Tesis. Médico Especialista en Ginecología y
Obstetrica

DEDICATORIA

A mis padres y a mi hermano, que siempre me han dado su apoyo y amor incondicional, por ser mi fortaleza y mi ejemplo de vida, nunca tendré con que pagarles todo lo que han hecho por mí.

A mis maestros quienes han guiado mi vida profesional y también han estado conmigo alentándome en los momentos difíciles.

A las personas que confiaron en mí sin conocerme, ustedes saben quiénes son, mi agradecimiento y mi amistad incondicional.

A Dios por estar siempre conmigo y guiar mis pasos cada día de mi vida.

A mis pacientes, que me enseñaron tanto.

INDICE

Resumen.....	6
Antecedentes.....	8
Justificación.....	15
Objetivos.....	16
Hipótesis.....	17
Metodología.....	17
Tamaño de la muestra.....	17
Ética.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	31
Conclusiones.....	35
Bibliografía.....	34

Resumen

Antecedentes: El cáncer de mama no es una enfermedad única, constituye un grupo de varios subtipos tumorales, cada uno con una diferente historia natural y que necesitan de diferentes tratamientos. La sobreexpresión de her2 define uno de estos subtipos. El her2 se volvió clínicamente relevante con la demostración de que los cánceres de mama her2-positivos tienen un peor pronóstico que los her-negativos. Entre 15-20% de los cánceres invasores de mama son her2-positivos. El trastuzumab un anticuerpo monoclonal humanizado creado contra el her2 ha mostrado eficacia al mejorar los resultados entre las mujeres con cáncer de mama her2-positivas tratadas con este anticuerpo, por lo que su administración ha redefinido la historia natural de la enfermedad estableciéndose como un nuevo tratamiento estándar.

Objetivo: Conocer la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama her2 positivo, del 2006-2011 en el hospital regional 1ro de octubre, ISSSTE.

Material y método: Estudio de Cohorte histórica. Se incluirán a todas las pacientes con cáncer de mama her2 positivas del 2006 al 2011. Diagnóstico confirmado histológicamente con sobreexpresión de her2neu mediante inmunohistoquímica con puntaje de 3+ o por amplificación sobre el estudio de fluorescencia por hibridación in situ (fish) por sus siglas en inglés en cualquier estadio que hayan sido tratadas con trastuzumab del 2006 al 2011 en el hospital. Las variables incluidas fueron: Variable independiente: subtipo del cáncer de mama her2 positivo. Variable dependiente: supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Se revisaron directamente en el archivo de patología los resultados de inmunohistoquímica de enero del 2006 a diciembre del 2011 con paciente con cáncer de mama her2 neu positivas, y se anotó intervalo libre de enfermedad después del inicio de este tratamiento se consideraron y evaluaron diversas variables demográficas, estadios de la enfermedad, estado de los receptores hormonales, aplicación de tratamiento con trastuzumab dosis y duración del mismo, control loco regional con cirugía y radioterapia, las tasas de respuesta, intervalo libre de enfermedad, efectos adversos, tipo y ciclos de quimioterapia adyuvante, uso de hormonoterapia y tipo de hormonoterapia. Se utilizó una base de datos y un paquete estadístico para su análisis (spss11) se realizaron curvas de supervivencias con el método de kaplan –meier.

RESULTADOS: El ILE (Intervalo Libre de Enfermedad) fue en promedio 3.55 años, con un límite inferior de 0 y un límite superior de 7.16años, la SG (Supervivencia Global) fue en promedio de 4.46 años, con un límite inferior de 2 y un límite superior de 7.41. Al momento del estudio, de los 76 expedientes 6 habían fallecido (7.6%) de los restantes 70 (92.4%) se realizaron estimaciones acerca del intervalo libre de enfermedad y supervivencia global. Para el ILE la media de supervivencia se encontró entre los 3.39 años y 4.33 años (con un intervalo de confianza[IC] del 95%).

CONCLUSIONES: Los resultados reportados fueron similares a los encontrados en la literatura internacional.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres, que representan el 23% del total de los casos de cáncer y el 14% de las muertes por cáncer a nivel mundial. El cáncer de mama es ahora la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres en los países en vías de desarrollo económico, un cambio de la década anterior durante el cual la causa más común de muerte por cáncer fue el cáncer de cuello uterino.(1)El cáncer de mama es un problema de salud pública mundial y nacional. Actualmente es la primera neoplasia maligna por su frecuencia en el sexo femenino y la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres mexicanas, sólo por detrás del cáncer pulmonar. (2)

Cáncer de mama no es una sola enfermedad sino un grupo de varios subtipos de tumores importantes, cada uno con una historia natural diferente y cada uno requiere un tratamiento diferente. Desde tiempo atrás se conoce la heterogeneidad del cáncer de mama. Sobreexpresión de HER2 (que deriva su nombre del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2) define uno de estos subtipos únicos. El gen *HER2/neu* es un miembro de una familia de genes que codifican receptores transmembrana de factores de crecimiento, incluyendo el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), HER2, HER3 y HER4. El dominio intracelular de HER2 tiene actividad de tirosina quinasa que regula aspectos importantes de la fisiología, el crecimiento y la diferenciación de las células. (3,4) Dominios extracelulares de la proteína HER2 interactúan con sus familias, permitiendo al HER2 servir como un correceptor y facilitar transducción como parte de un heterodímero complejo que se forma después de enlace ligando. Sin embargo no hay ningún ligando conocido para HER2 propio, lo que sugiere que la función principal del HER2 es modular las señales después de enlace ligando con otros receptores de la familia HER.

Amplificación del oncogén *HER2/neu* y elementos genéticos relacionados en la ampliación del cromosoma 17 provoca un marcado incremento (hasta 100 veces del nivel habitual) en la expresión de HER2 en la superficie de las células del tumor de mama. Se desconoce el mecanismo de la amplificación selectiva de *HER2/neu* . La sobreexpresión de HER2 puede transformar las células cultivadas en un fenotipo maligno y acelerar la tumorigénesis. Sobreexpresión de HER2 parece alentar la

formación de receptores homodímeros y heterodímeros que involucran al HER2, con diferentes propiedades de señalización que las vistas normalmente.

HER2 se convirtió en clínicamente relevante con la demostración de que los cánceres de mama HER2 positivo tienen un peor pronóstico que los tumores HER2-negativo. (5) Entre el 15 y el 20 por ciento de los cánceres de mama invasores son HER2 positivo; amplificación del gen y la sobreexpresión de HER2 resultante se producen durante la etapa de desarrollo del tumor in situ. Después de *HER2/neu* ha producido amplificación, el fenotipo HER2 está pensado para ser fijado para la duración de la historia natural del tumor invasivo. Por esta razón, pueden realizarse pruebas de HER2 en el tumor primario o en un depósito de tumor metastásico, generalmente con resultados similares.

Los cánceres de mama HER2 positivo tienen una distintiva firma molecular, incluyendo grandes cambios en los patrones de expresión génica que distinguen estos cánceres de otros tipos de cáncer de mama. (6) También tienen características clínicas distintivas. Estudios basados en la población y análisis retrospectivos han demostrado que la sobreexpresión de HER2 es un factor pronóstico adverso asociado con tumores mal diferenciados de alto grado, alto índice mitótico, invasión a los ganglios linfáticos y una relativa resistencia a ciertos tipos de quimioterapia. La quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas es especialmente beneficiosa en tumores HER2 positivo. Aproximadamente la mitad de los cánceres de mama HER2 positivo también expresan los receptores de hormonas esteroideas: estrógeno, progesterona o ambos. Sin embargo, en estos tumores, los niveles de receptores de las hormonas esteroideas son generalmente inferiores en HER2-negativo, y por esta razón, en parte, el cáncer de mama HER2 positivo es relativamente resistente al tamoxifen. Todos estos factores contribuyen al mayor riesgo de recurrencia entre las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo que en aquellos con cáncer de mama HER2-negativo. La amplificación de gen *HER2/neu* es raro fuera de cáncer de mama. Tumores distintos de cáncer de mama con algún grado de positividad de HER2 normalmente expresan mucho menos HER2 que los cánceres de mama, sin pruebas de amplificación génica.

Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra HER2 creado insertando porciones del sitio de enlace de antígeno de un anticuerpo monoclonal de ratón contra HER2 en un anticuerpo monoclonal humano, fue desarrollado después de que se ha reconocido que la sobreexpresión de HER2 sirvió como un marcador de

enfermedad agresiva y un objetivo para el tratamiento. Porque los estudios clínicos y de laboratorio indican que la inhibición del crecimiento celular por trastuzumab se limita a los cánceres HER2-positivo, pruebas de tumores de expresión de HER2 pasó a ser parte fundamental de la selección de pacientes para ensayos clínicos de la eficacia del trastuzumab. Se convirtieron por el éxito de estos ensayos, las pruebas de HER2 en rutina en el cuidado de pacientes con cáncer de mama.

Trastuzumab puede mejorar considerablemente los resultados entre las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo. Estudios de laboratorio y datos limitados de ensayos clínicos sugieren innumerables posibles mecanismos de acción de trastuzumab. Tras el enlace a la proteína HER2, trastuzumab contribuye a la apoptosis, causa disminución de la regulación de la expresión de HER2 en la superficie celular, altera las rutas disminuyendo la señalización y regulación del ciclo celular, suprime la producción factor angiogénico de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y potencia los efectos de la quimioterapia. También puede haber un efecto extracelular, posiblemente en mediar reconocimiento inmune dependiente de anticuerpos.

Trastuzumab parece no tener ningún beneficio clínico en cáncer de mama HER2-negativo, en el que se expresan los niveles normales de la proteína HER2. Este hallazgo sugiere que una densidad crítica o un umbral de expresión de HER2 o su amplificación génica son necesarios para que actúe el trastuzumab. Asimismo, trastuzumab carece de actividad sustancial contra otros tumores de mama, incluso si expresan niveles moderadamente elevados de HER2. Es probable que el uso clínico de trastuzumab se limitara estrictamente al único subtipo de cáncer de mama HER2 positivo.

Una mejor comprensión de las acciones biológicas del trastuzumab es fundamental para mejorar los tratamientos en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivas. Por ejemplo, ensayos de tratamiento adyuvante no han determinado si la potenciación de los efectos de la quimioterapia por trastuzumab está dada por la administración simultánea de quimioterapia y trastuzumab, o si serían adecuados tratamientos secuenciales. Asimismo, la duración óptima del tratamiento puede depender de cómo, precisamente, funciona el trastuzumab. Todavía no hay ningún umbral definido de amplificación de gen HER2 que predice qué tumores HER2 positivo responderá al tratamiento. Parece probable que cuanto mayor sea el grado de amplificación génica, mayor el beneficio potencial, pero esta posibilidad no ha sido probada clínicamente.

La resistencia a trastuzumab ahora es un problema, pero aún no se comprende su mecanismo. Algunas estrategias para superar la resistencia incluyen interferencia con la función del coreceptor de HER2 por bloqueo interacciones con otros receptores de la familia HER o la modulación de la señalización relacionada o las vías apoptóticas. Los modelos in vitro sugieren importante interferencia entre señal HER2 gobernadas por rutas y caminos de receptor de VEGF y receptores de estrógeno. Ensayos clínicos que utilizan terapias anti-HER2 y anti-estrógeno o un anticuerpo anti-VEGF están en marcha y pueden resultar fructíferos.

La historia del tratamiento HER2 y trastuzumab es una historia de triunfo de investigación transnacional. Se encontró un oncogén, originalmente descubierta en un modelo de rata de carcinogénesis inducida químicamente, se encontró que tenía una secuencia que se asemejaba a la de un gen celular normal. El gen *HER2/neu*, cuando se sobreexpresa, transforma las células normales en células cancerosas. A continuación, la sobreexpresión del gen fue encontrada en los cánceres de mama en humanos, donde se demostró que contribuyen a un mal pronóstico. Una novedosa terapia con anticuerpos cuya meta fue presencia elevada de proteína HER2 fue desarrollada, y este anticuerpo ahora redefine la historia natural de la enfermedad y establece un nuevo estándar de tratamiento para el cáncer de mama. Es una historia dramática que personifica el cliché citado a menudo de la investigación "del laboratorio a la cama del paciente"

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 micro arreglos del DNA (7), 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 (8): 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 relaciona-dos con una mayor agresividad biológica. Este

subtipo tiene un peor pronóstico, presentando una resistencia relativa a determinados agentes quimioterápicos y al tamoxifeno (9).

3. El subtipo “ basal-like ” también es denominado el fenotipo triple negativo (receptores estrógenos, progestágenos y HER-2 negativos). En la mitad de los casos presentan una sobreexpresión de EGFR, 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) (10,11). Existen cuatro subtipos de Erb-B: a) Erb-B1 (HER-1) que es más conocido como EGFR (Factor Receptor de Crecimiento Epitelial) que se sobreexpresa en diversos tumores como cáncer colorectal 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) (9) 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 (12). La amplificación del gen HER-2/neu (localizado en cromosoma 17) (13) 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) (14) 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 metastásicos, 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) (15), como en la coadyuvancia se asocia con una mejora de la supervivencia libre de enfermedad (SLE: tiempo transcurrido durante el tratamiento, durante el que no se detecta ningún signo de cáncer, aunque todavía no se ha podido demostrar un aumento de la supervivencia global (definida como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial y la muerte o última consulta). Sin embargo, su uso se asocia con una preocupante toxicidad cardiaca, en un porcentaje variable de 0,5-4,1% (12,15), en forma de insuficiencia cardiaca 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 ($P = 0,015$) (16). Y en el ensayo llevado por Piccart-Gebhart MJ y cols. (12) La relevancia clínica de la sobreexpresión de HER-2 en el cáncer de mama combinación de quimioterapia y un año de trastuzumab mejoró significativamente la SLE, con un beneficio absoluto de 8,4% a los dos años.

Por lo que trastuzumab puede beneficiar a las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo cuando tras la finalización de la quimioterapia adyuvante. En comparación con observación después del tratamiento primario (incluyendo cirugía con o sin quimioterapia quimioterapia neoadyuvante o adyuvante o radioterapia), trastuzumab después de tratamiento primario redujo la tasa de recurrencia, particularmente distante, aproximadamente un 50 por ciento. Este grado de beneficio en cáncer de mama precoz es el más grande deberá indicarse desde la introducción del tamoxifeno en enfermedad de hormona receptores hormonales positivos. Este estudio es la culminación de una colaboración entre científicos de investigación básica y los investigadores clínicos durante las últimas dos décadas. (17-20) (21-33)

Los resultados del ensayo HERA deberían ser ampliamente aplicables a las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo por las siguientes razones: diferentes tipos de quimioterapia neo adyuvante o adyuvante fueron permitidos antes de la iniciación de trastuzumab; la programación de la administración de una dosis cada tres semanas, que fue mostrada en el entorno metastásico tener eficacia, efectos secundarios y farmacocinética similar a los de la programación semanal,(6) se incluyeron las pacientes con enfermedad con ganglios linfáticos negativos. Parece ser que

Trastuzumab es eficaz independientemente del tipo de regímenes quimioterapéuticos recibido antes del tratamiento con trastuzumab y el grado de invasión linfática.

La efectividad del trastuzumab en el cáncer de mama metastásico y la marcada reducción en las recaídas en los tumores HER2 + al combinarlo con quimioterapia, son las bases para afirmar que es posible el control tumoral con terapia dirigida a blancos aislados. (12,16) Se han vinculado genes como PTEN y CXCR a la resistencia al trastuzumab, pero al mismo tiempo proporcionan blancos para combinar estrategias y mejorar este abordaje. (12)(39)

En conclusión, con la introducción de trastuzumab es posible cambiar la historia natural del cáncer de mama Her2 positivo.

JUSTIFICACION

El trastuzumab un anticuerpo monoclonal humanizado creado contra el her2 ha mostrado eficacia al mejorar los resultados entre las mujeres con cáncer de mama her2-positivas tratadas con este anticuerpo, por lo que su administración ha redefinido la historia natural de la enfermedad estableciéndose como un nuevo tratamiento estandar. A la fecha desconocemos cuales son los resultados del tratamiento con trastuzumab en nuestro centro hospitalario por lo que nuestro estudio evaluara la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama subtipo her2-positivos.

Uno de nuestros objetivos será conocer la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama her2 positivas en el hospital regional 1 de octubre del 2006 al 2011, para comparar los resultados con lo reportado en la literatura, acerca de los resultados del tratamiento de este subtipo de cáncer haciendo énfasis en el tratamiento actual con el anticuerpo monoclonal trastuzumab.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama her2 positivo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1- Determinar la prevalencia del cáncer de mama subtipo her2 positivo
- 2- Describir el estado de los receptores hormonales asociados
- 3- Reportar los resultados de mujeres tratadas con trastuzumab
- 4- Reportar la supervivencia libre de enfermedad
- 5- Conocer el sitio del primer evento en la supervivencia libre de enfermedad

HIPÓTESIS

No aplica.

METODOLOGÍA

Este estudio es de tipo cohorte histórica, donde se incluyeron expedientes clínicos que reunieron los siguientes criterios.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama confirmado histológicamente con sobreexpresión de her2neu mediante inmunohistoquímica con puntaje de 3+ o por amplificación sobre el estudio de fluorescencia por hibridación in situ (fish) por sus siglas en ingles en cualquier estadio que hayan sido tratadas con trastuzumab del 2006 al 2011 en el hospital.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes tratadas fuera de la institucion
Que no cuenten con reporte de estado de receptores y/o her2neu

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán a todas las pacientes con cáncer de mama her2 positivas del 2006 al 2011.

DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaran directamente en el archivo de patología los resultados de inmunohistoquímica de enero del 2006 a diciembre del 2011 con paciente con cáncer de mama her 2 neu positivas, y se anotara intervalo libre de enfermedad después del inicio de este tratamiento se consideraran y evaluaran diversas variables demográficas , estadios de la enfermedad estado de los receptores hormonales, aplicación de tratamiento con trastuzumab dosis y duración del mismo, control loco regional con cirugía y radioterapia, las tasas de respuesta, intervalo libre de enfermedad, efectos adversos, tipo y ciclos de quimioterapia adyuvante, uso de hormonoterapia y tipo de hormonoterapia.

Los datos se vaciaran en una base de datos y se utilizara un paquete estadístico para su análisis (spss11) se medirán curvas de supervivencias con el método de kaplan – meier y la prueba de log Rank para compararlas, se realizara el análisis de sobrevida para cada estadio de la enfermedad se consideraran y evaluaran diversas variables demográficas , las tasas de respuesta, intervalo libre de enfermedad, efectos adversos, quimioterapia adyuvante los resultados serán descritos por medio de frecuencias absolutas, relativas, medidas de frecuencia central y de dispersión el cruce de variables se realizara mediante tablas de contingencia sometidas a pruebas de dependencia y asociación usando el estadístico ji al cuadrado o el test exacto de Fisher.

La revisión de los datos se realizara en el mes de mayo del 2012, se realizara en pacientes con cáncer de mama her 2 neu positivas manejadas con trastuzumab de Enero del 2006 a diciembre del 2011. Se revisaran los archivos del servicio de patología, específicamente los reportes de inmunohistoquímica y posteriormente se obtendrán los datos de los expedientes de las pacientes Her2 neu positivas.

ETICA

Este protocolo fue aprobado por el comité de investigación del hospital.

RESULTADOS

Se revisaron 76 expedientes de pacientes con Cáncer de mama Her 2 neu positivas, de las cuales la edad media global fue de 56 años, con edades comprendidas entre los 39 a los 77 años de edad, en relación con el estado hormonal, 18 pacientes fueron triple positivo (23.6%), 11 fueron estrógeno positivas/progestágeno negativas (14.6%), 10 fueron estrógeno negativas/progestágeno positivas (13.1%), 37 fueron estrógeno/ progestágeno negativas (48.6%), en 39 pacientes la lesión se presentó en la mama derecha (51.3%), en 35 pacientes en mama izquierda (46%), bilateral en 2 pacientes (2.63%). El reporte histopatológico arrojó que en 69 (90.7%) pacientes el resultado fué ductal infiltrante, en 5 (6.5%) lobulillar infiltrante, 1(1.3%) paciente con medular y 1(1.3%) paciente con mixto. De acuerdo al estadio se encontró lo siguiente: 4 pacientes EI (5.2%), 15 pacientes EIIA (19.7%), 20 pacientes IIB (26.3%), 18 pacientes EIIIA (23.6%), 10 pacientes EIIB (13.1%), 3 pacientes EIIC (3.94%), 6 pacientes EIV (7.8%). 7 pacientes (9.2%) presentaron alteraciones en el ecocardiograma, manifestado como una disminución de la FEVI en menos del 40%, por lo que se suspendió el tratamiento con trastuzumab, pero se reinició al mejorar el ecocardiograma de control y se completo 1 año de tratamiento.

El ILE (Intervalo Libre de Enfermedad) fue en promedio 3.55 años, con un límite inferior de 0 y un límite superior de 7.16años, la SG (Supervivencia Global) fue en promedio de 4.46 años, con un limite inferior de 2 y un limite superior de 7.41.

El análisis de supervivencia arrojó las siguientes observaciones:

Al momento del estudio, de los 76 expedientes 6 habían fallecido (7.6%) de los restantes 70 (92.4%) se realizaron estimaciones acerca del intervalo libre de enfermedad y supervivencia global. Para el ILE la media de supervivencia se encontró entre los 3.39 años y 4.33 años (con un intervalo de confianza[IC] del 95%).

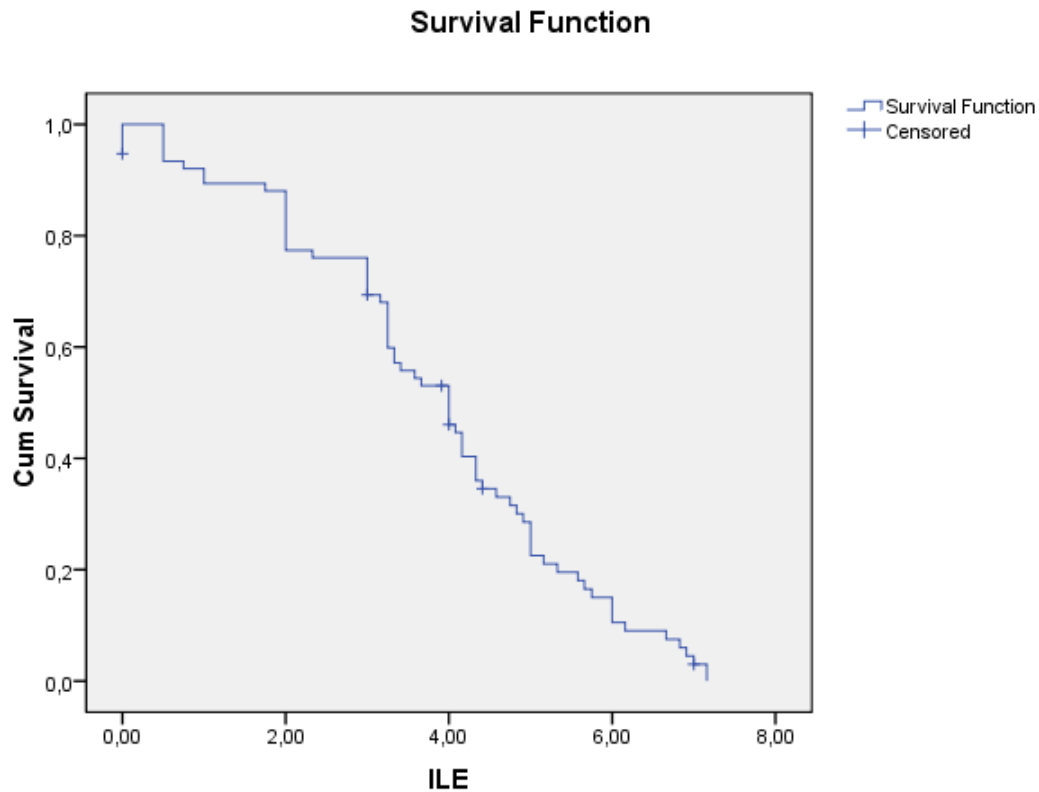


Figura 1.1 Gráfico del estimador de Kaplan Meier para el Intervalo Libre de Enfermedad (el tiempo transcurrido después de establecido el tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer). Se aprecia la distribución de los intervalos tiempo de cada caso a lo largo de los años a partir del diagnóstico.

El análisis de la supervivencia global fue mayor en tiempo pero más estrecho en cuanto al intervalo de tiempo. Se encontró un límite inferior de 4.26 a 4.88 años (IC 95%) para la media de distribución. Es decir la mayoría no alcanzó 5 años del diagnóstico de recidiva a partir de iniciado el tratamiento.

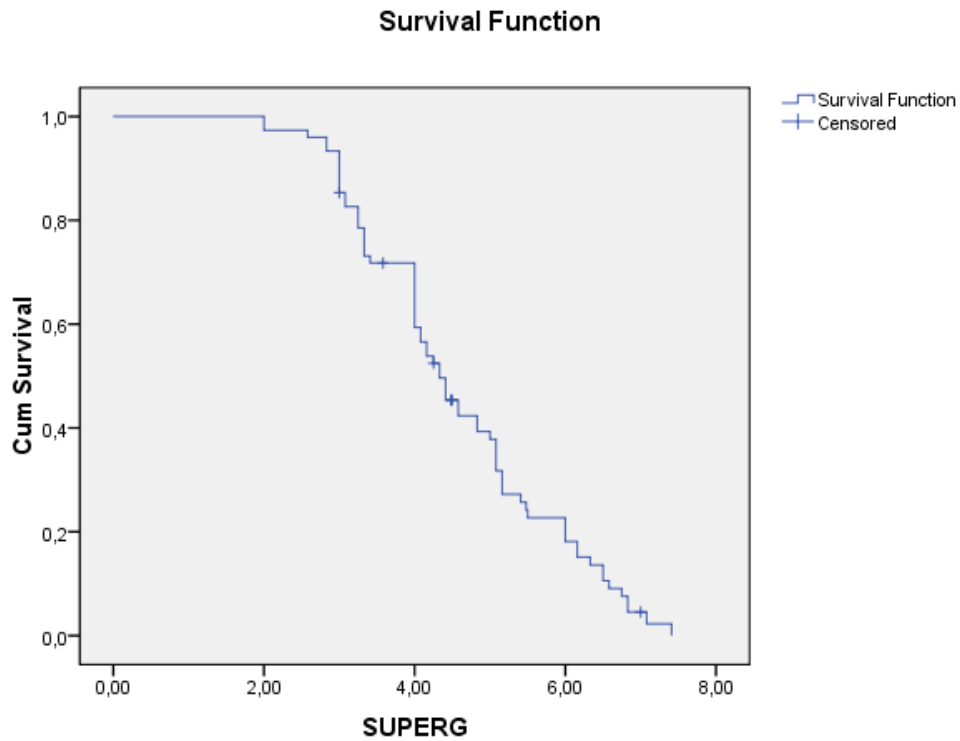


Figura 2.1. Gráfico del estimador de KM para la variable supervivencia global. Se aprecian los intervalos de tiempo una vez diagnosticado recidiva a partir del inicio del tratamiento con trastuzumab.

Tabla 1.1 Se describen los porcentajes de acuerdo a estadios una vez que se realizó el diagnóstico. Censurado son los valores en los cuales se desconoce su desenlace o lugar en la distribución. En este caso son las muertes incluidas al momento del estudio.

ESTADIO			Censored	
	Total N	N of Events	N	Percent
I	4	4	0	,0%
IIA	16	16	0	,0%
IIB	20	19	1	5,0%
IIIA	18	16	2	11,1%
IIIB	9	9	0	,0%
IIIC	2	1	1	50,0%
IV	6	4	2	33,3%
Overall	75	69	6	8,0%

SUPERVIVENCIA POR ESTADIOS:

Means and Medians for Survival Time

ESTADIO	Mean ^a				Median	
			95% Confidence Interval			
	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error
1: I	4,060	,426	3,225	4,895	4,000	,580
2: IIA	4,045	,236	3,581	4,509	4,000	,324
3: IIB	5,277	,325	4,640	5,915	5,410	,424
4: IIIA	4,490	,369	3,767	5,214	4,580	,943
5: IIIB	4,004	,260	3,496	4,513	4,160	,239
6: IIIC	3,250	,000	3,250	3,250	3,250	
7: IV	5,264	,606	4,075	6,453	4,410	,361
Overall	4,576	,159	4,264	4,889	4,330	,205

La media del tiempo de supervivencia global por estadio encontró los siguientes intervalos de tiempo:

Para el estadio I de 3,22 a 4,89 años; para el estadio IIA de 3,58 a 4,89; para el estadio IIB de 4,64 a 5,91; para el estadio IIIA de 3,76 a 5,21; para el estadio IIIB de 3,49 a 4,51; para el estadio IIIC de 3,25 a 3,25 y por último para el estadio IV de 4,07 a 6,45, todas las mediciones fueron hechas para un intervalo de Confianza del 95%.

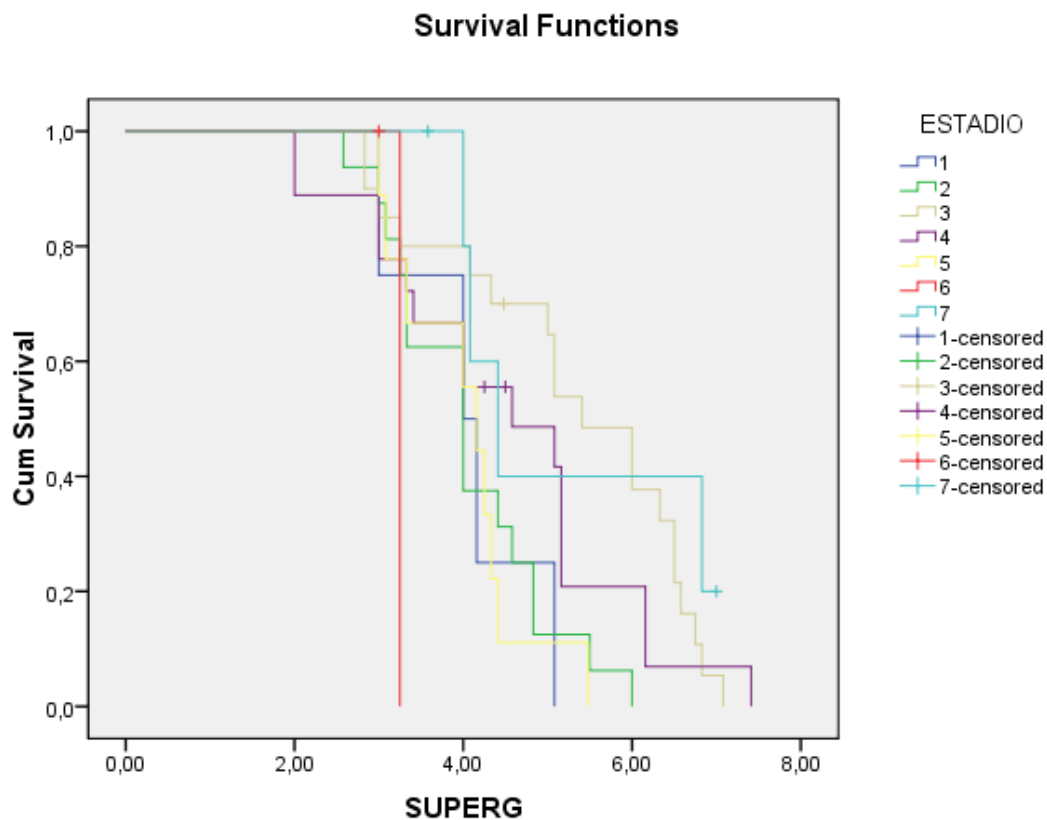


Figura 3. Distribución de la función de Supervivencia global por estadio de acuerdo al estimador de Kaplan Meier a través de los años una vez iniciado el tratamiento con trastuzumab. Detalla los valores con censura de intervalo, es decir aquellos que se desconoce el fallecimiento en cuanto al tiempo una vez iniciado el fármaco. Cabe mencionar que el Estadio 1 corresponde al I, el 2 al IIA, el 3 al IIB, el 4 al IIIA, el 5 al IIIB el 6 al IIIC y el 7 al IV.

Survival Function

ESTADIO = 1

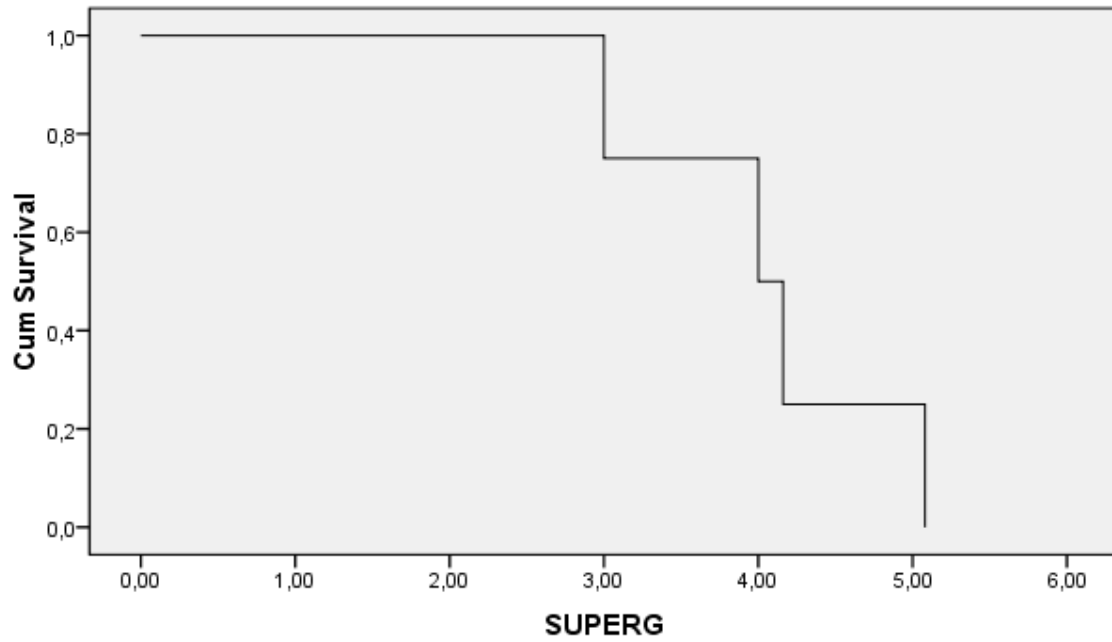
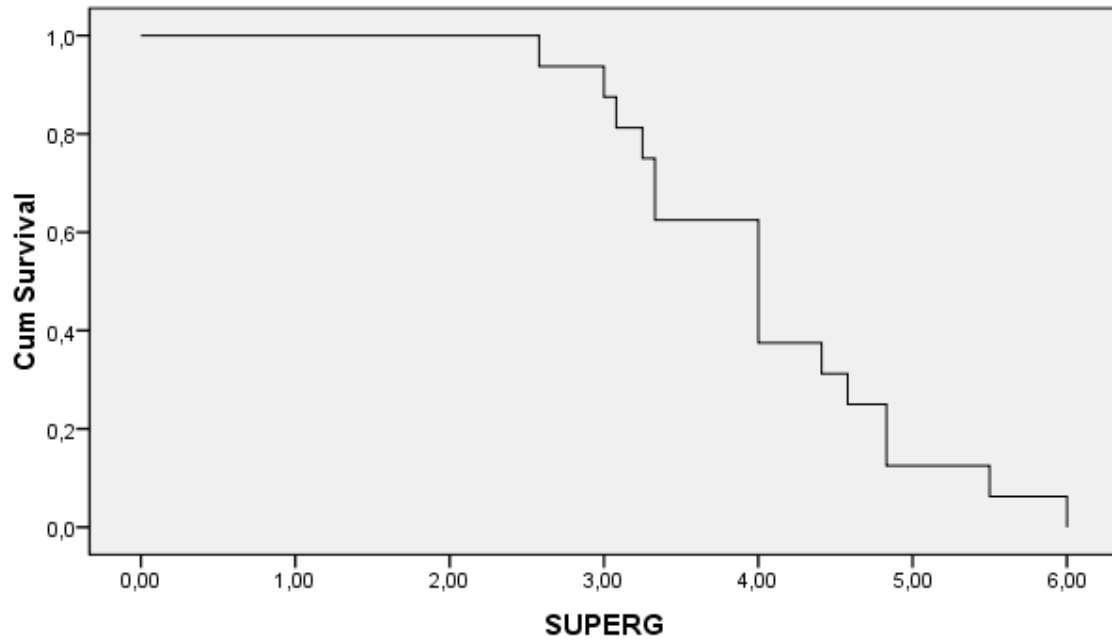


Figura 4. Se muestra la supervivencia global para el estadio I, con un limite inferior de 2,86 y un limite superior de 5.13.

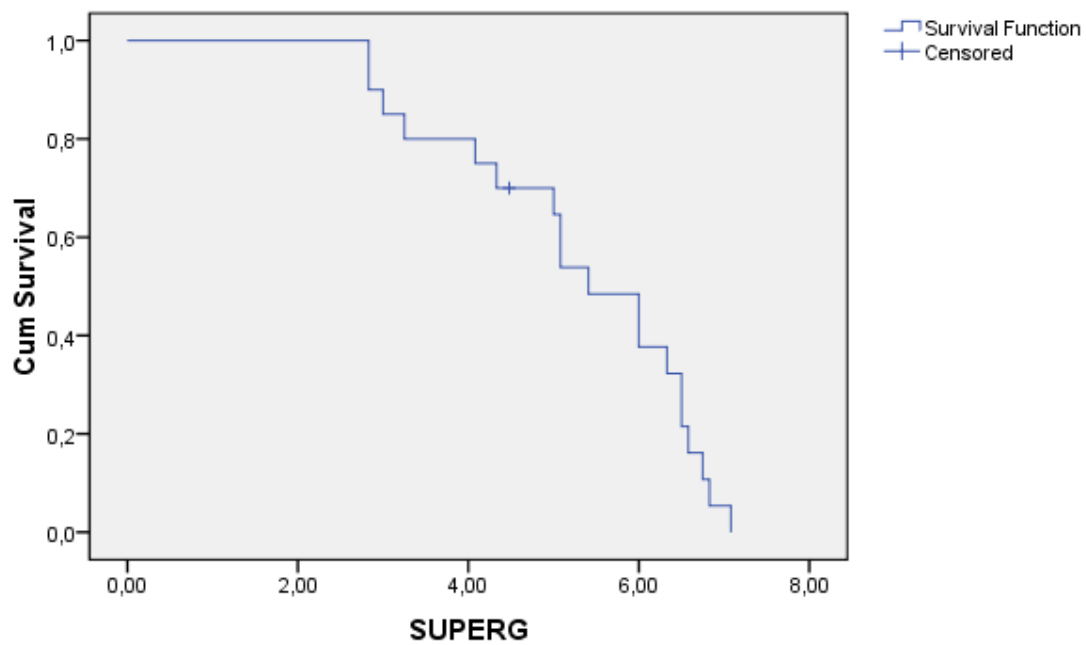
Survival Function

ESTADIO = 2



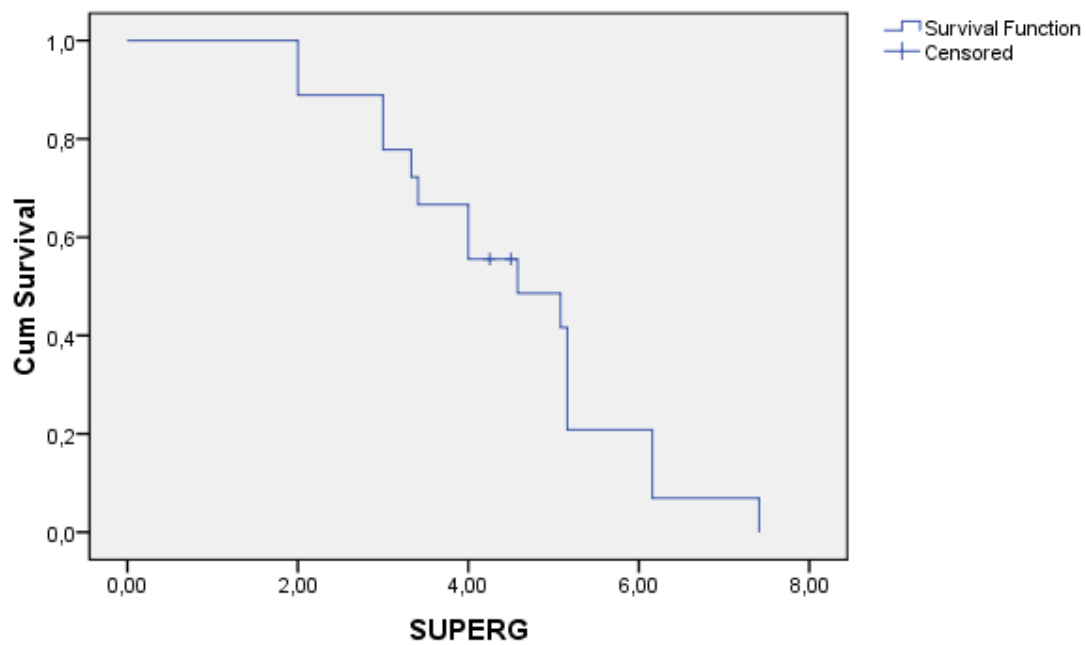
Survival Function

ESTADIO = 3



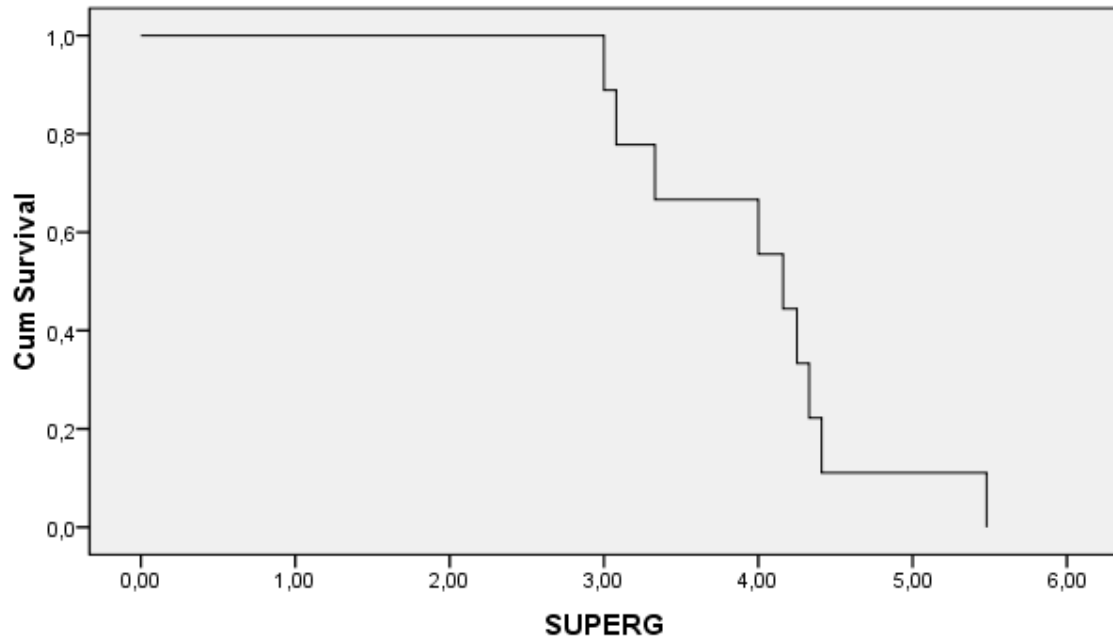
Survival Function

ESTADIO = 4

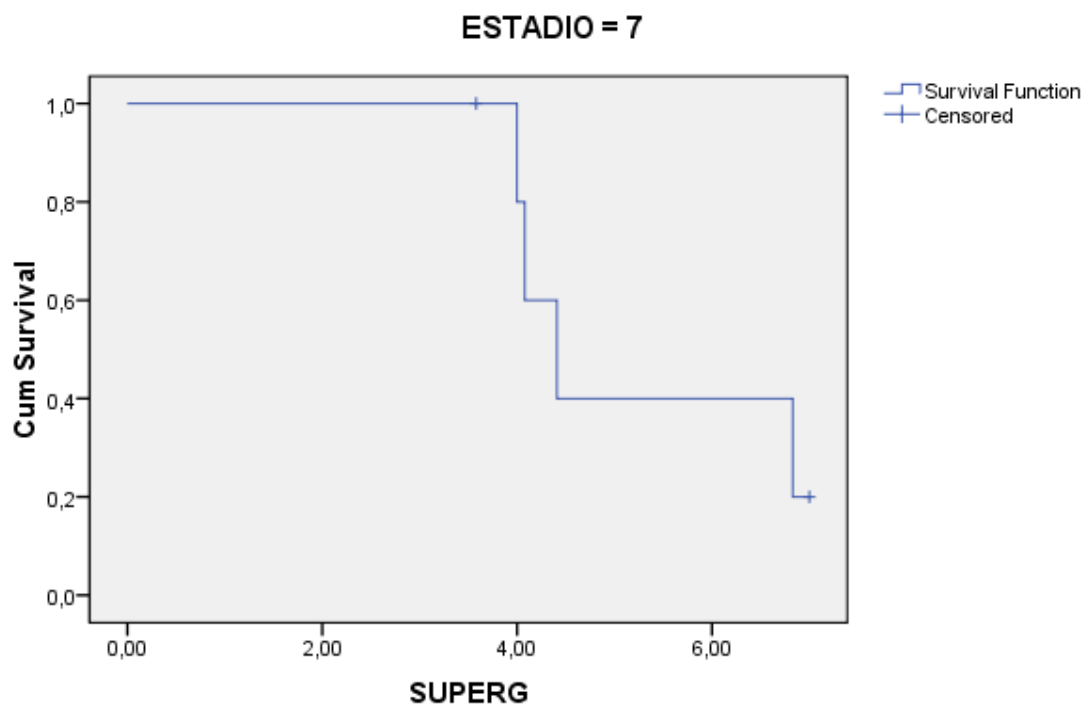


Survival Function

ESTADIO = 5



Survival Function



Means and Medians for Survival Time

ESTADIO	Median	
	95% Confidence Interval	
	Lower Bound	Upper Bound
1: I	2,863	5,137
2: IIA	3,364	4,636
3: IIB	4,578	6,242
4: IIIA	2,731	6,429
5: IIIB	3,693	4,627
6: IIIC	3,25	3,25
7: IV	3,701	5,119
Overall	3,928	4,732

**Means and Medians for
Survival Time**

Median	
95% Confidence Interval	
Lower Bound	Upper Bound
3,315	4,685

DISCUSIÓN

Se observaron edades similares en cuanto al diagnóstico de cáncer de mama, así como otras similitudes epidemiológicas respecto a la literatura internacional en el presente estudio realizado en nuestra institución. No hay duda del incremento de las tasas de incidencia y mortalidad en el cáncer de mama en países en transición epidemiológica e ingresos intermedios, como México.^{5,7} En estos países, el diagnóstico es tardío y la infraestructura médica existente es subóptima, lo que supone que más de 55% de las muertes por cáncer de mama ocurre en países en vías de desarrollo.^{4,9} En la actualidad, América Latina tiene que enfrentar un doble patrón de morbimortalidad de cáncer en las mujeres. Por un lado, el patrón endémico de cáncer de cérvix uterino y por otro la epidemia del cáncer de mama. Ambas neoplasias se diagnostican con retardo diagnóstico, en etapa avanzada de la enfermedad y con insuficientes recursos humanos y económicos para su control. Este patrón mixto de cáncer en la mujer representa un enorme reto para los sistemas de salud con escasos recursos y cada día más altos costos para su diagnóstico y tratamiento.

Es claro que el cáncer de mama en México afecta todos los niveles socioeconómicos y está presente en todas las regiones de la nación.⁷ Afecta a mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, y a partir del año 2006 causa un mayor número de muertes que el cáncer de cérvix uterino. (7,17) Por lo tanto, es fundamental mejorar el programa de DOC de mama a través de la mastografía sistemática y organizada. Como se ha demostrado, este estudio de imagen y el tratamiento específico son los mejores instrumentos para reducir la mortalidad relacionada con esta neoplasia.^{18,19} No obstante, no ocurre así en países de América Latina, donde se observa un incremento sostenido de las tasas de mortalidad.²⁰

El tratamiento durante un año con trastuzumab, proporciona un beneficio a largo plazo a los pacientes con riesgo elevado de recurrencia, al menos esto nos dice la literatura internacional. El cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial. Cada año, más de un millón de nuevos casos de cáncer de mama son diagnosticados en el mundo, y aproximadamente 400,000 personas fallecerán anualmente debido a esta enfermedad.

A pesar de la importancia del diagnóstico temprano y de las múltiples campañas lanzadas en nuestro país por parte de los servicios de salud, observamos que en nuestra institución hospitalaria el diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama, se realizó en estadios avanzados.

Sabemos de la problemática que representa el cáncer de mama y la importancia que tiene el diagnóstico oportuno, sin embargo se encontró que en la mayoría de las pacientes se encontraban en estadio IIB (26.3%) Y IIIA (23.6%) y solo en un 5.2% en estadio I, sin embargo la Supervivencia Global y el Intervalo Libre de Enfermedad no siempre aumentaron con un menor estadio, se reportó que el estadio IIB fue al menos en nuestro estudio el que

tuvo un ILE y una SG mayor, por lo que se corroboró que además del estadio del diagnóstico y tipo histológico del cáncer son de primordial importancia para mejorar la sobrevida.

En el cáncer de mama HER2- positivo, grandes cantidades de la proteína HER2 se encuentran presentes sobre la superficie de las células tumorales. Esto se conoce como 'positividad -HER2.' Los niveles elevados de HER2 se encuentran presentes en una forma particularmente agresiva de la enfermedad que responde pobremente a la quimioterapia. La investigación muestra que la positividad -HER2 afecta a aproximadamente el 20 por ciento de las mujeres con cáncer de mama.

La expresión de HER-2 confiere unas características biológicas específicas (tumores de alto grado, pobremente diferenciado, alto índice mitótico, invasión de ganglios linfáticos) (3) 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 asu vez el 50% no expresan receptores hormonales (6). En nuestro estudio

El estudio NOAH (Trastuzumab NeOAdyuvante) es un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto con 228 pacientes con Cáncer de Mama localmente avanzado HER2 positivo, confirmado centralmente (LABC), una forma particularmente agresiva de la enfermedad. 115 pacientes recibieron un tratamiento estándar de quimioterapia más Trastuzumab (durante un año) y 13 pacientes recibieron quimioterapia sola antes de la cirugía, así mismo en nuestra institución se observó la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en combinación con trastuzumab.

El objetivo final de evaluación o desenlace primario fue la supervivencia libre de eventos (EFS), definida como el tiempo entre la aleatorización y la recurrencia de la enfermedad ó progresión, ó fallecimiento por cualquier causa. Los desenlaces secundarios fueron la respuesta patológica completa (pCR), la tasa de respuesta global (ORR), la supervivencia total (OS) y la seguridad.

Los resultados finales del estudio NOAH de fase III demostraron que Trastuzumab más la quimioterapia mejoraron la supervivencia libre de eventos, a los 3 años, hasta el 70% vs. 53% con quimioterapia sola – la adición de Trastuzumab a la quimioterapia redujo la probabilidad (riesgo relativo) de recurrencia en aproximadamente la mitad (HR 0.56, p=0.006). Los resultados observados en la literatura internacional, son similares a los observados en nuestra institución

Además, Trastuzumab más quimioterapia demostró que erradica completamente el tumor (una respuesta patológica completa al tratamiento) en aproximadamente el doble de los pacientes, 39%, en comparación a únicamente el 20% de los pacientes tratados con quimioterapia sola (p=0.002). La tasa de respuesta global también se incrementó en forma significativa (89% vs. 77%, p=0.02).

Trastuzumab recibió la aprobación para utilizarse en la Unión Europea, para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo avanzado (metástasico) en el año 2000, y para el

tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo temprano, en el año 2006. En el escenario avanzado, Trastuzumab actualmente está aprobado para utilizarse como tratamiento de primera línea en combinación con paclitaxel, en donde las antraciclinas no son adecuadas, como tratamiento de primera línea en combinación con docetaxel, y como agente único en la terapia de tercera línea.

También está aprobado para utilizarse en combinación con un inhibidor de la aromatasas, para el tratamiento de las pacientes en etapa de la post-menopausia, con cáncer de mama metastásico positivo a HER2 y al receptor hormonal. En el escenario temprano, Trastuzumab está aprobado para utilizarse después del tratamiento estándar con quimioterapia (adyuvante).

A pesar de la problemática que representa el cáncer de mama y la importancia que tiene el diagnóstico oportuno, se encontró que en la mayoría de las pacientes se encontraban en estadio IIB (26.3%) Y IIIA (23.6%) y solo en un 5.2% en estadio I, sin embargo la Supervivencia Global y el Intervalo Libre de Enfermedad no siempre aumentaron con un menor estadio, se observó al igual que en la literatura internacional que el tipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante.

En el ensayo B-31, el tratamiento con AC seguido por trastuzumab y paclitaxel se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 33 % en el riesgo de muerte ($P = 0,015$) (33). Y en el ensayo HERA llevado por Piccart-Gebhart y sus colaboradores la combinación de diversos esquemas de quimioterapia y un año de trastuzumab mejoró significativamente la SLE, con un beneficio absoluto de 8,4% a los dos años (34). En nuestro estudio solo pudimos observar la respuesta en un año del manejo con Trastuzumab, se utilizaron múltiples esquemas de quimioterapia, dentro de los más frecuentemente utilizados fueron los taxanos y platinos.

La sobreexpresión de HER2 en las células tumorales implica un pobre pronóstico.(16,18) También muestra la más alta sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, encontrando respuesta patológica completa significativamente más alta que los luminales (45 % *versus* 6 %; $p < 0.001$).³⁰ Los genes asociados con la respuesta patológica completa fueron diferentes entre los subtipos basal y HER2, lo que sugiere que los mecanismos de sensibilidad a la quimioterapia pueden variar. La posibilidad que diferentes firmas predictivas se desarrollen en los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama justifica investigaciones más detalladas al respecto. (30)

CONCLUSIONES

El perfil molecular se puede usar para mejorar los blancos terapéuticos del cáncer de mama. Es difícil predecir los casos con riesgo de progresión hacia una enfermedad invasora, consecuentemente la mayoría de mujeres recibe radioterapia adyuvante innecesaria.

La mayoría de mujeres con cáncer de mama premenopáusicas con ganglios negativos recibe quimioterapia adyuvante, pero el beneficio absoluto del tratamiento en la supervivencia es alrededor de 3 % a cinco años.

Aunque el perfil molecular es un determinante de la progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento, deben considerarse otros factores de importancia. La respuesta al tratamiento y la toxicidad pueden estar influidas por el metabolismo del fármaco y por las vías de reparación inherentes a la actividad del ADN, bajo la influencia del perfil genético y linaje del paciente. Al evaluar estos parámetros se tiene el potencial para predecir las reacciones adversas a las drogas y con más acierto las respuestas a los tratamientos.

La posibilidad de que muchos pacientes con cáncer de mama están siendo sobretreatados ha llevado a la búsqueda dentro de las nuevas tecnologías que tienen el potencial para refinar el diagnóstico y mejorar la certeza de las predicciones del pronóstico y las respuestas a los tratamientos. La amplificación de Her2 mediante inmunohistoquímica en esta unidad dio un gran paso en el manejo de cáncer de mama, ya que se les brindó la oportunidad a las pacientes quienes por se tenían un mal pronóstico, ahí radica la importancia de la determinación de Her2, ya que las pacientes con resultados positivos tienen una mayor resistencia a los tratamientos convencionales de quimioterapia y tratamiento hormonal, además de una menor tasa de supervivencia. Sin embargo, responden mejor al tratamiento con trastuzumab como pudimos verlo en este estudio, aumentado la tasa de supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.

Sin embargo aún queda mucho por hacer respecto al manejo del cáncer de mama, si bien es cierto que nuestra institución cuenta con medicamentos que han mejorado el pronóstico de estas pacientes como lo es el trastuzumab, el cuál brinda una opción terapéutica para pacientes a quien el pronóstico era desalentador, aún hay mucho más que aportar al manejo de estas pacientes, quizá desde la parte que pareciera más sencilla como lo es la atención en primer nivel, hasta la implementación de nuevos esquemas de tratamiento y combinación de estos, queda abierta la posibilidad de continuar este estudio con la opción de realizar estudios comparativos, así como con grupos control. Es infinitamente amplia la gama de posibilidades y el campo de estudio de cáncer de mama, así que aún queda un largo camino por recorrer en esta enfermedad que se ha vuelto un problema de salud pública y que ataca al grupo más vulnerable y al mismo tiempo el que más fortaleza y estabilidad puede brindar a este país.

Bibliografía

- 1) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69-90.
- 2) Secretaria de Salud/Dir. Gral. de Epidemiología/Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas/2002. <http://www.dgepi.salud.gob.mx>
- 3) Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127-37.
- 4) Cho HS, Mason K, Ramyar KX, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. Nature 2003;421:756-60.
- 5) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu onco-gene. Science 1987;235:177-82.
- 6) Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-52.
- 7) Raetz EA, Moos PJ. Impact of microarray technology in clinical onco-logy. Cancer Invest 2004; 22: 312-20
- 8) 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.
- 9) Burstein HJ. The distinctive nature of HER2 of breast cancers. N Engl J Med 353; 16: 1652-1654.
- 10) Yarden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 2: 127-37.
- 11) Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. Nat Rev Cancer 2004; 4: 361-70.
- 12) 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.
- 13) Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. N Engl J Med 2003; 348: 2339-47.
- 14) Bell R. What can we learn from Herceptin trials in metastatic breast cancer? Oncology 2002; 63: 39-46.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Yarden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127-37.

- 18) Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:361-70.
- 19) 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.
- 20) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
- 21) Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromo-somal location with neu oncogene. *Science* 1985;230:1132-9.
- 22) King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985; 229:974-6.
- 23) Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glyco-protein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986;232:1644-6.
- 24) Hudziak RM, Schlessinger J, Ulrich A. Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7159-63.
- 25) Di Fiore PP, Pierce JH, Kraus MH, Segato O, King CR, Aaronson SA. ErbB-2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells. *Science* 1987;237:178-82.
- 26) Lacroix H, Iglehart JD, Skinner MA, et al. Overexpression of erbB-2 or EGF receptor proteins present in early stage mammary carcinoma is detected simultaneously in matched primary tumors and regional metastases. *Oncogene* 1989;4:145-51.
- 27) Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM, Ullrich A. p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol* 1989;9:1165-72.
- 28) Shepard HM, Lewis GD, Sarup JC, et al. Monoclonal antibody therapy of human cancer: taking the HER2 protooncogene to the clinic. *J Clin Immunol* 1991;11:117-27.
- 29) Guy CT, Webster MA, Schaller M, Parsons TJ, Cardiff RD, Muller W. Expression of the neu protooncogene in the mammary epithelium of transgenic mice induces metastatic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:10578-82.
- 30) Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1992;7:1859-66.
- 31) Carter P, Presta L, Gorman CM, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:4285-9.
- 32) Sliwkowski MX, Schaefer G, Akita RW, et al. Coexpression of erbB2 and erbB3 proteins reconstitutes a high affinity receptor for heregulin. *J Biol Chem* 1994;269:14661-5.
- 33) Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185 HER 2 monoclonal antibody in patients with HER2/ neu-over-expressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737-44.

- 34) Baselga J, Norton L, Albanell J, Kim YM, 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.
- 35) Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor enhanced chemo-sensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER-2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:2659-71.
- 36) Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999;18:2241-51.
- 37) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety
- 38) of humanized anti-HER-2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48
- 39) Nagata Y, Lan K-H, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004; 6: 117-127.