

REVISIÓN

Trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama con amplificación de HER2

I. Chirivella, A. Insa, A. Lluch

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Valencia

INTRODUCCIÓN

El factor de crecimiento epidérmico HER2/neu o c-erbB2 es un miembro de la familia de tirosinas cinasas transmembrana y su amplificación o sobreexpresión tiene un papel fundamental en el desarrollo y crecimiento del cáncer de mama.

HER2 es el receptor de una glicoproteína transmembrana que se amplifica aproximadamente en el 13-30% de los cánceres de mama, dependiendo de la población estudiada.

El anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor HER2 (Herceptin) ha demostrado un aumento significativo en el tiempo a la progresión (mediana de 7,4 meses *versus* 4,6 meses) en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia (antraciclinas o taxanos) como primera línea de cáncer en mama metastásico que sobreexpresaba HER2. Las respuestas objetivas fueron mayores en el grupo que combinaba tratamiento con Herceptin (50 *versus* 32%) y la duración de respuesta fue mayor (mediana de 9,1 *versus* 6,1 meses). Lo más importante es que la supervivencia ha aumentado de 20,3 a 25,1 meses (1).

Respecto al tratamiento adyuvante, en los ensayos recientemente publicados se ha demostrado un aumento de la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años (83-85% en el grupo control *versus* 91-93% en el grupo de tratamiento con trastuzumab (2-4), estando pendiente decidir el esquema óptimo de quimioterapia, su administración concomitante/secuencial y la duración total del tratamiento).

BIOLOGÍA DE HER2/neu

La familia HER de receptores de tirosina cinasa

La familia de receptores de ErbB en humanos está integrada por cuatro receptores de membrana con actividad tirosina cinasa. Al unirse los ligandos, los receptores ErbB se activan y sufren una hetero- u homodimerización. A su vez, la dimerización determina la fosforilación de varias tirosinas específicas en la porción intracitoplasmática del receptor, lo que inicia una cascada de señalización. Se han identificado los ligandos de los receptores ErbB1 (también conocido como EGFR), ErbB3 y ErbB4 (Fig. 1). Todavía no se han identificado los ligandos para ErbB2 (también conocido como HER2/neu) que es la pareja de dimerización preferida del ErbB1, ErbB3 y ErbB4 (5).

Con frecuencia, los receptores ErbB1 (EGFR) y ErbB2 (HER2/neu) están sobreexpresados o alterados en muchos tipos de tumores humanos (6). Al parecer, la hiperactivación y la activación autocrina de estos receptores determina una mayor resistencia a la terapia hormonal y a la quimioterapia citotóxica (1), así como un aumento en el riesgo de progresión de la enfermedad y muerte (Figs. 2 y 3).

Significación biológica de la activación de HER2

El gen HER2 es un proto-oncogen que se localiza en el cromosoma 17 y codifica la glicoproteína transmembrana HER2/neu, con un peso molecular de 185 kD (7).

Los receptores HER se expresan en las células del epitelio mamario y en otras células normales, desempeñando un papel muy importante en las señales que controlan el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de la célula.

La secuencia inicial de transformación oncogénica en algunos tumores de mama parece iniciarse con la amplifi-

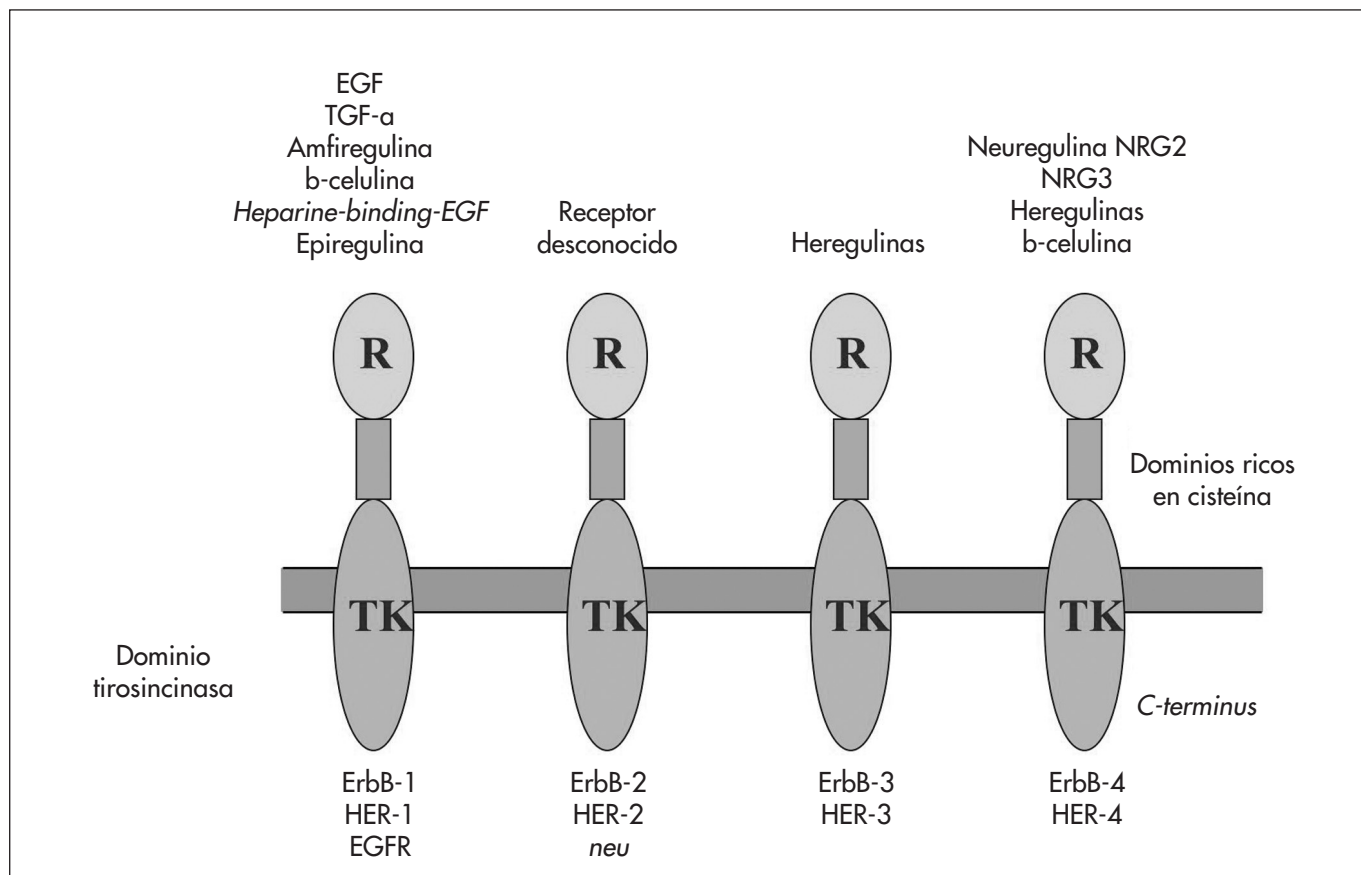


Fig. 1. Familia ErbB y ligandos.

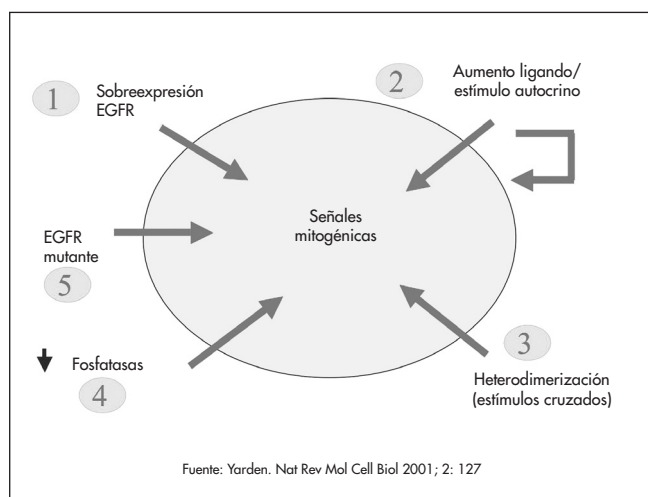


Fig. 2. Mecanismos de activación: aumento de ErbB.

cación del gen, que produce una sobreexpresión de receptores HER2 en la membrana celular.

Las células normales poseen dos copias del gen HER2 y aproximadamente de 20.000 a 50.000 receptores. En el cáncer de mama invasivo con el genotipo amplificado el número de copias del gen suele ser superior a 10, incre-

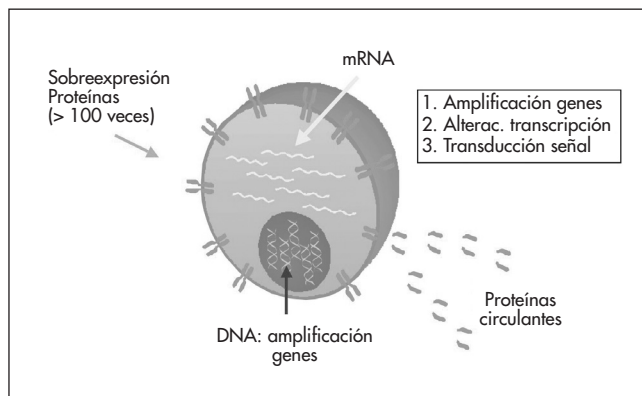


Fig. 3. HER2/sobreexpresión. Amplificación de genes.

mentando de 10 a 100 veces la proteína HER2 y pudiendo llegar a tener más de 2.000.000 receptores (8,9).

La existencia de un exceso de copias se traduce en un incremento en los niveles de la proteína codificada por HER2, una mayor probabilidad de formación de heterodímeros y en una estimulación celular anómala que finaliza en la disregulación de la división, del crecimiento celular y en la transformación maligna.

Tanto los estudios preclínicos como clínicos indican que la amplificación del gen HER2 y la sobreexpresión del receptor HER2 juegan un papel crítico en la transformación oncogénica y en la génesis tumoral de determinados cánceres de mama, incrementando su división, crecimiento celular y su potencial metastásico, confiriendo por ello un peor pronóstico (8,9).

Debido a este papel crítico en la tumorigénesis, el receptor ha sido investigado como diana molecular específica de tratamientos antineoplásicos. Su accesibilidad en la membrana celular lo hace especialmente atractivo.

Amplificación de HER2 y sobreexpresión

La amplificación de HER2 se describió en un principio en el cáncer de mama, pero también se ha descrito en otros tumores incluido el cáncer de ovario, endometrio, glándulas salivares, gástrico, vejiga y cáncer de páncreas (10-16). El posible papel patogénico y pronóstico en estos otros tumores está menos estudiado.

Existe una correlación entre la amplificación del gen, el aumento en los niveles de expresión del m-RNA y en los niveles de proteína (10,17). En el cáncer de mama, el 96,5% de los casos que sobreexpresan la proteína HER2 son debidos a la amplificación del gen (17).

Esta amplificación o sobreexpresión de HER2 se correlaciona con numerosos factores pronósticos adversos como son el mayor tamaño tumoral, el alto grado nuclear, alta fracción en la fase S, aneuploidía y menor expresión de receptores hormonales de estrógeno y progesterona (18,19).

Slamon y cols. (10) estudiaron la posible relación entre la sobreexpresión de HER2 y el pronóstico de las pacientes. De 345 pacientes con cáncer de mama y afectación axilar, el 27% presentaban amplificación de HER2. Esta amplificación fue un factor pronóstico independiente en cuanto a un menor tiempo libre de enfermedad ($p = 0,006$) y una menor supervivencia ($p = 0,045$). De las 181 mujeres sin afectación axilar, el 25% presentaban amplificación de HER2, sin embargo, en este pequeño subgrupo no se asoció a un peor pronóstico.

En estudios más recientes (20-23), se ha descrito la amplificación del gen HER2 como un factor pronóstico adverso independiente, tanto en mujeres con afectación axilar o sin ella.

Determinación de la amplificación/sobreexpresión de HER2

Para analizar el estado de HER2 se han utilizado diversos métodos. Según la molécula diana detectada por el test se pueden clasificar:

—DNA: FISH (*fluorescence in situ hybridization*), PCR (*polymerase chain reaction*), *Southern blot*; m-RNA: *Northern blot*.

—Proteínas de membrana: IHQ (inmunohistoquímica), *Western blot*, ELISA; proteína circulante: ELISA.

En un intento de estandarizar el diagnóstico de HER2, la FDA ha aprobado dos técnicas: la inmunohistoquímica (IHQ) para la determinación de la proteína sobreexpresada y FISH para la cuantificación de la amplificación del gen.

El método de IHQ permite el reconocimiento del determinante antigénico de la proteína 185 kD y la valoración cualitativa de los niveles de expresión de la proteína. La intensidad de la tinción se gradúa de forma subjetiva desde 0 a 3+. En el pasado, la puntuación 0 y 1+ se consideraba una expresión baja/normal y 2+ y 3+ se consideraba positiva. Actualmente, una puntuación de 2+ se considera baja/normal, y sólo una puntuación de 3+ se considera positiva. Hoy en día, esta determinación se realiza mediante un anticuerpo aprobado por la FDA en septiembre del 98, llamado Hercep Test, que emplea anticuerpos policlonales contra el dominio intracelular del receptor HER2.

La técnica de FISH consiste en la hibridación de una sonda de ADN que contiene las secuencias complementarias del gen HER2 marcada con fluorescencia y permite la valoración del número de copias en el núcleo de las células tumorales. La presencia de más de dos copias de HER2 en el cromosoma 17 se corresponde con la amplificación del gen.

La concordancia entre IHQ/FISH es buena cuando los resultados de la primera son muy positivos (3+) o negativos (0 ó 1+). Sin embargo, cuando la IHQ determina 2+ sólo el 20% de los casos presenta amplificación de HER2. Esto, junto con el elevado coste y complejidad de la técnica de FISH, se acepta el resultado mediante IHQ negativo (0/1+) y en los fuertemente positivos (3+). En los casos de IHQ 2+, es necesaria la demostración del estado HER2 por FISH.

Concordancia del test entre un laboratorio local/central

Aunque la IHQ es fácilmente accesible a todos los laboratorios de Anatomía Patológica, hay dudas en cuanto a la fiabilidad de los resultados. Existen estudios que sugieren que la correlación de los resultados de IHQ entre el laboratorio central y los locales puede ser baja, especialmente si el número de determinaciones es bajo. Esto indica la necesidad de experiencia y la existencia de una necesaria curva de aprendizaje de la técnica (24).

La mayoría de las discrepancias entre los laboratorios locales y los de referencia se encuentran en los falsos positivos de los laboratorios locales, que para algunos autores es incluso del 25%. Por otra parte, la concordancia de los resultados para el FISH es mayor del 90%.

Limitaciones de IHQ y FISH

Hay ventajas y desventajas asociadas a ambas técnicas. La valoración mediante FISH no detectará los casos

en los que hay sobreexpresión de HER2 en ausencia de amplificación, aunque esto es muy infrecuente (3,5%) (17). Más importante es que esta técnica no está disponible en todos los laboratorios de patología.

Los problemas respecto a la IHQ incluyen la pérdida de sensibilidad debida a los cambios causados por los métodos estandarizados de fijación, los controles internos y la valoración subjetiva del grado de la tinción.

DESARROLLO DE TRASTUZUMAB

Tras conocer que la sobreexpresión de HER2 es un factor pronóstico adverso en las mujeres con cáncer de mama, se investigaron agentes terapéuticos capaces de inhibir la expresión o función del producto de la proteína HER2. Uno de los mayores avances ha sido la utilización de los anticuerpos moleculares contra el dominio extracelular de la proteína HER2. Se desarrollaron múltiples anticuerpos monoclonales de origen murino frente a HER2, que inhibían el crecimiento celular en líneas celulares que expresaban niveles altos de HER2. Uno de los más potentes fue el anticuerpo anti-HER2 denominado muMab4D5. Posteriormente, se desarrolló un anticuerpo monoclonal humanizado recombinado (rhuMab) anti-HER2 (trastuzumab, Herceptin®). Trastuzumab es un anticuerpo humanizado IgG con un peso molecular de 148.400 daltons, con alta afinidad por HER2, que es aproximadamente tres veces mayor que frente al anticuerpo murino 4D5 (Fig. 4).

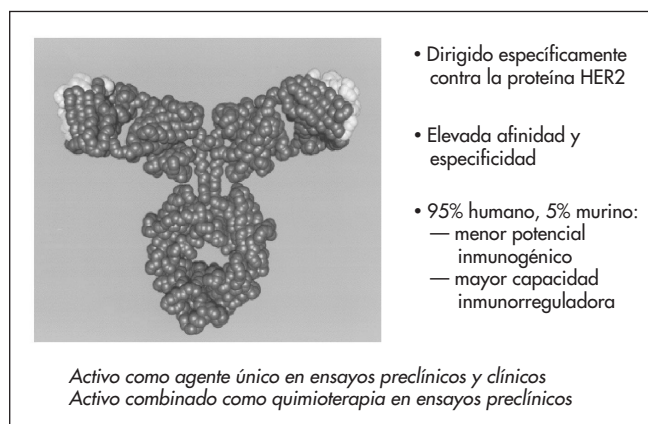


Fig. 4.- Herceptin® (trastuzumab). Anticuerpo monoclonal humanizado.

Estudios preclínicos

En 1989, se demostró que el anticuerpo anti-HER2 tenía efectos antiproliferativos en la amplificación de HER2 en líneas celulares *in vitro* de cáncer de mama (25). Diferentes estudios demostraron un sinergismo entre la asociación del anticuerpo monoclonal y ciertos ci-

totóxicos. Se observó que se potenciaban los efectos junto a carboplatino, etopósido, tiotepa, vinorelbina, docetaxel, doxorubicina, metotrexate, paclitaxel y vinblastina (26). La combinación de trastuzumab con 5-fluorouracilo tenía un efecto antagonístico. Con gemcitabina tenía un efecto sinérgico a dosis bajas, aditivo a dosis intermedias y antagonístico a altas concentraciones.

Estos estudios preclínicos, demostraron el efecto sinérgico de trastuzumab con múltiple quimioterápicos *in vitro*, lo que sugirió el estudio de dichas combinaciones en ensayos clínicos con humanos (Fig. 5).

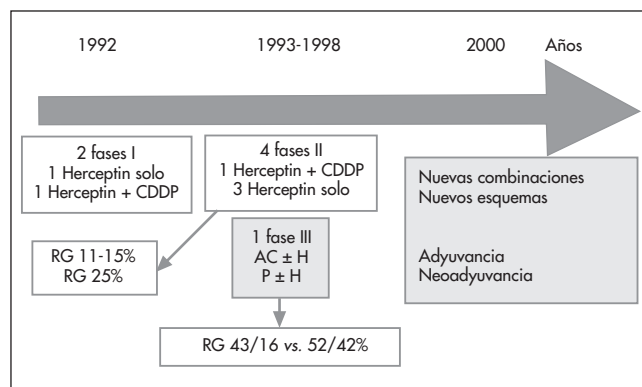


Fig. 5. Cáncer de mama. Desarrollo clínico de trastuzumab/herceptin.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de trastuzumab no se conoce con exactitud, por lo que se han propuesto numerosos modelos.

1. *Actividad anti-angiogénica.*

En trabajos recientes se ha demostrado que trastuzumab induce a la regresión de la vascularización en el modelo murino, reduciendo la expresión de los factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) e incrementando la expresión del factor antiangiogénico trombospondina-1 (27).

Konecny y cols. midieron los niveles de HER2 y VEGF en 611 mujeres con cáncer de mama y encontraron una asociación significativa entre la sobreexpresión de HER2 y los niveles de VEGF (71,9% de las muestras que sobreexpresaban HER2 tenían también niveles de VEGF superiores a 30 pg/mL) (28).

Estos resultados muestran que VEGF contribuye en el fenotipo agresivo de las pacientes de mama que sobreexpresan HER2.

2. *Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo.*

Hay estudios que han demostrado que el receptor dependiente de Fcγ contribuye significativamente a la citotoxicidad *in vivo* de trastuzumab (29).

3. *Inhibición de la reparación del ADN.*

Trastuzumab interfiere con la habilidad de las células en la reparación del ADN dañado con el tratamiento qui-

mioterápico con cisplatino o radiaciones ionizantes (30,31).

En resumen, aunque se han descrito múltiples modelos para explicar el mecanismo de acción de trastuzumab, es necesario continuar investigando para encontrar los mecanismos principales que confieren el efecto anti-tumor *in vivo*.

Primeros ensayos clínicos

Los primeros ensayos clínicos se iniciaron en 1992 y consistieron en tres ensayos fase I para evaluar la seguridad y la farmacocinética de este anticuerpo (32). Posteriormente se realizaron estudios fase II para confirmar la dosis apropiada, la seguridad y la eficacia clínica de trastuzumab como agente único y en combinación con cisplatino, elegido en base a la sinergia con trastuzumab en los estudios preclínicos.

Trastuzumab en estos primeros ensayos mostró actividad como agente único y en combinación con quimioterapia, en pacientes con cáncer de mama metastático y sobreexpresión de HER2, siendo sus principales efectos adversos la fiebre y los escalofríos. Tras observar respuestas objetivas de meses de duración, en este grupo de pacientes que había recibido previamente múltiples tratamientos quimioterápicos, se decidió el desarrollo de ensayos clínicos fase II y III.

Ensayos clínicos fase II

Cobleigh y cols. (33) realizaron un ensayo clínico fase II para investigar la seguridad y la eficacia de trastuzumab como agente único en pacientes con cáncer de mama metastático HER2-positivo que habían progresado a uno o dos regímenes de quimioterapia. Se incluyeron un total de 222 mujeres de 54 centros. Trastuzumab se administró mediante una dosis de carga de 4 mg/kg, seguido de 2 mg/kg semanalmente. Un 68% de las mujeres había recibido dos o más regímenes de quimioterapia para enfermedad avanzada y el 26% había recibido tratamiento con altas dosis de quimioterapia con soporte de médula ósea o células germinales de sangre periférica. La duración media de la respuesta fue 9,1 meses (rango 1,6 a 26 meses), el tiempo a la progresión de la enfermedad de 3,1 meses (rango 0 a > 28) y el tiempo al fallo del tratamiento de 2,4 meses (rango de 0 a 28 meses). La mediana al fallo de tratamiento entre las pacientes que respondieron fue de 11 meses (rango de 2 a 28 meses). La supervivencia mediana para todas las pacientes de este estudio fue de 13 meses (rango 0,5 a 30 meses).

Se realizó un análisis para conocer la correlación entre la respuesta y el nivel de sobreexpresión de HER2, lo que mostró que las pacientes que presentaban IHQ 3 + tenían una respuesta mayor que las que presentaban 2 + (18 vs. 6%,

$p = 0,06$). La supervivencia en las pacientes que expresaban 3 + era mayor comparada con el resto de las pacientes del estudio (16,4 vs. 13 meses).

Por tanto, los resultados de este ensayo clínico fase II, demostraron que trastuzumab es activo como agente único y produce respuestas duraderas en las mujeres con cáncer de mama metastático que sobreexpresan HER2 y han progresado previamente a quimioterapia para enfermedad metastásica.

Ensayos clínicos fase II- III

Slamon y cols. (1) realizaron un ensayo clínico prospectivo y randomizado fase III ($n = 469$) comparando quimioterapia con quimioterapia combinada con trastuzumab en el tratamiento de 1ª línea de mujeres con cáncer de mama metastático cuyos tumores sobreexpresaban HER2. La adición de trastuzumab a quimioterapia aumentó de forma significativa el número de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia global. La adición de trastuzumab a paclitaxel aumentó la respuesta objetiva de 17 a 41% ($p < 0,001$). La adición al esquema adriamicina y ciclofosfamida (AC) aumentó la respuesta de 42 a 56% ($p = 0,02$). La mediana de supervivencia en las pacientes que recibieron la combinación fue de 25,1 meses vs. 20,3 meses en las que recibieron únicamente quimioterapia ($p = 0,056$).

El beneficio se observó sólo en las pacientes cuyos tumores mostraban amplificación de HER2 por FISH. La adición de trastuzumab a quimioterapia en el subgrupo FISH-positivo mostró un aumento en la supervivencia (RR 0,71, IC 95%: 0,54 – 0,92, $p = 0,009$) comparado con el grupo de sólo quimioterapia. No se observaron diferencias en el grupo FISH-negativo.

Marty y cols. (34) publicaron un ensayo fase II randomizado entre 6 ciclos de docetaxel cada tres semanas combinado o no con trastuzumab semanal hasta la progresión de la enfermedad. Trastuzumab con docetaxel fue significativamente superior a docetaxel en monoterapia respecto a la respuesta (61 vs. 34%; $p = 0,0002$), supervivencia global (mediana 31,2 vs. 22,7 meses; $p = 0,0325$), tiempo a la progresión (mediana 11,7 vs. 6,1 meses; $p = 0,0001$), tiempo al fallo del tratamiento (mediana 9,8 vs. 5,3 meses; $p = 0,0001$) y duración de la respuesta (mediana 11,7 vs. 5,7 meses; $p = 0,009$).

En resumen, trastuzumab aumenta la actividad de la quimioterapia de 1ª línea y aumenta la supervivencia en las mujeres con cáncer de mama que sobreexpresan HER2. Basado en estos ensayos clínicos fase II y III, trastuzumab fue aprobado para el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama metastático con amplificación y sobreexpresión de HER2, en monoterapia (mayor o igual a 2ª línea) o en combinación con taxanos (en 1ª línea) por la FDA en EE.UU. en septiembre de 1998 y por la Unión Europea en el año 2000.

Trastuzumab en monoterapia en el tratamiento de 1ª línea metastásica

Vogel y cols. (35) estudiaron en un ensayo clínico fase II la administración de trastuzumab como agente único en 1ª línea en mujeres con cáncer de mama metastásico. Un total de 114 pacientes con IHQ 2+ o 3+ se randomizaron entre tratamiento con dosis estándar (dosis de carga 4 mg/kg y posteriormente 2 mg/kg semanal) *versus* dosis altas (dosis de carga 8 mg/kg y posteriormente 4 mg/kg semanal). No hubo diferencias entre el número de respuestas obtenidas (24 vs. 28%). La mediana de supervivencia en ambos grupos fue de 24,4 meses en todas las pacientes. Se analizó el beneficio en las pacientes que presentaban IHQ 3+ o FISH-positivo comparado con IHQ 2+ o FISH negativo. El número de respuestas en el primer grupo fue 34 vs. 7% en el grupo FISH-negativo.

Se analizaron de forma independiente los efectos cardíacos adversos y se identificaron en 3 pacientes (2,6%), pero ninguna requirió tratamiento médico después de ser retiradas del estudio.

En resumen, las dosis altas de trastuzumab no muestran un mayor beneficio que las dosis estándar y los resultados de los ensayos clínicos sugieren que la realización de la técnica de FISH es útil para seleccionar a las pacientes que más se van a beneficiar del tratamiento con trastuzumab.

Dosis-esquemas de trastuzumab

Se ha estudiado la administración de trastuzumab a diferentes dosis y esquemas asociado a paclitaxel. Se ha comprobado que la administración de una dosis de carga de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada tres semanas, alcanza dosis en sangre semejantes al esquema semanal (36).

Seguridad clínica de trastuzumab

Los efectos adversos más frecuentes descritos en los tres ensayos clínicos previos (1,35,37) se han desarrollado principalmente en la 1ª administración del tratamiento y han sido fiebre, escalofríos, dolor, fatiga, náuseas, vómitos y cefalea, aproximadamente en el 35-40% de las pacientes (38).

Raramente se han descrito reacciones severas de hipersensibilidad que han provocado la muerte. Estos signos y síntomas incluyen la anafilaxia, urticaria, broncoespasmo, angioedema e hipotensión. Estos síntomas son más frecuentes cuando existe enfermedad pulmonar con disnea y necesidad de suplemento de oxígeno.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos, la disfunción cardíaca ha sido el efecto adverso observado más grave, aunque es infre-

cuente (un 4% de las pacientes); se ha asociado principalmente a pacientes que habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas. La mayoría de los eventos fueron subclínicos. La función cardíaca suele volver a la normalidad en el segundo mes tras interrumpir el tratamiento, y en la gran mayoría de las pacientes, tras la normalización de la función cardíaca, es posible reiniciar el tratamiento sin que aparezcan nuevos eventos cardíacos.

En un análisis multivariado de todos los factores de riesgo potenciales (edad, antecedentes de hipertensión, tratamiento radioterápico previo, dosis media acumulada de doxorubicina y fracción de eyección de ventrículo izquierdo basal) sólo se asoció con cardiotoxicidad la edad de la paciente y el tratamiento concomitante de trastuzumab y antraciclinas (RR 1,56, 95% IC: 1,12-2,17) (39).

Respecto al mecanismo de la toxicidad cardíaca provocada por trastuzumab, se ha comprobado que es diferente al provocado por las antraciclinas, demostrado en parte por la ausencia en las biopsias endomiocárdicas de las alteraciones observadas en la toxicidad por las antraciclinas.

En resumen, no se debe administrar tratamiento concomitante con trastuzumab y antraciclinas. Se han publicado unas guías (40) para controlar los problemas relacionados con la administración de trastuzumab respecto al estado cardíaco previo al inicio del tratamiento.

Combinaciones de quimioterapia-trastuzumab

La combinación óptima de trastuzumab y quimioterapia, así como la dosis óptima y la secuencia de la administración en pacientes con cáncer de mama metastático, todavía está investigándose.

Los quimioterápicos más prometedores combinados con trastuzumab han sido la vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, capecitabina y las sales de platino. Debido a la sinergia obtenida entre estos quimioterápicos y trastuzumab, la combinación de taxotere, carboplatino y trastuzumab ha sido uno de los esquemas que se ha utilizado en la rama experimental en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con sobreexpresión HER2.

Trastuzumab y hormonoterapia

En numerosos estudios se ha demostrado que pacientes que sobreexpresan HER2, responden menos al tratamiento hormonal. En 1992, Wright y cols. (41) fueron los primeros que publicaron que las mujeres con cáncer de mama metastático con receptores de estrógenos positivos y sobreexpresión de HER2 respondían menos a la hormonoterapia de 1ª línea comparado con las mujeres cuyos tumores no sobreexpresaban HER2 (20 vs. 48%, $p < 0,01$). Posteriormente, se han publicado trabajos confirmando estos datos y otros en los que no se han observado estas diferencias.

En ensayos clínicos, los niveles de sobreexpresión de HER2 o su amplificación se correlacionaron inversamente con los niveles de receptores hormonales. Estos resultados sugieren que la baja expresión de receptores de estrógeno/progesterona puede contribuir a la relativa resistencia hormonal al tratamiento en las pacientes HER2-positivo.

Actualmente se están realizando ensayos clínicos fase III con trastuzumab e inhibidores de aromatasa, ya que parece que los tumores que sobreexpresan HER2 responden más a inhibidores de aromatasa que a tamoxifeno.

Trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama

Numerosos estudios han evaluado trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama. El índice de respuestas completas patológicas descrito varía entre 20-29% (42-44). En el ensayo de Buzdar y cols. (45) se consigue un aumento en el número de respuestas completas patológicas desde 25 a 67% ($p = 0,02$) con la adición de trastuzumab semanal a quimioterapia (4 ciclos de paclitaxel cada 21 días seguido de 4 ciclos de FEC).

Trastuzumab y tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Debido a que la incorporación de trastuzumab ha provocado un incremento en la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama metastásico, se han realizado ensayos clínicos que incorporan este tratamiento a la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama de alto riesgo HER2 positivo.

Se han presentado los datos preliminares de cinco ensayos con más de 12.000 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (demostrado por sobreexpresión o amplificación génica). En la tabla I se compara el resultado entre los cuatro estudios principales.

En cuatro de los estudios, la rama experimental incluye trastuzumab administrado concomitantemente con quimioterapia, en el quinto (estudio HERA), trastuzumab se administra de forma secuencial, tras el fin de la quimioterapia. En cuatro de los estudios trastuzumab se administraba durante un año, mientras que en uno (finlandés) se administraba sólo unos meses.

El grupo americano NSABP comparó 4 ciclos de AC seguido de 4 ciclos de paclitaxel cada 3 semanas (rama control) con el mismo esquema seguido de trastuzumab hasta completar un año. El estudio norteamericano Intergroup N9831 comparó tres ramas: 4 ciclos de AC seguidos de paclitaxel semanal (rama control), el mismo esquema pero con paclitaxel concomitante con trastuzumab, y en la tercera rama trastuzumab se administraba de forma secuencial al finalizar paclitaxel, en es-

Tabla I. Comparación de los resultados entre los cuatro principales estudios de trastuzumab en adyuvancia

Estudio	SLE a 2 años grupo control	SLE a 2 años con trastuzumab
NSABP 31	83%	92%
NCCTG 9831	85%	93%
BCIRG 006	86%	91-93%
HERA	77%	86%

tas dos últimas ramas trastuzumab se administraba hasta completar un año de tratamiento. Los datos preliminares (sólo 2 años de seguimiento) de ambos estudios se presentaron de forma conjunta en la reunión de ASCO-2005, y posteriormente han sido publicados (2). Las pacientes tratadas con AC seguido de paclitaxel y trastuzumab concomitante presentaron una importante reducción en la tasa de recurrencia (RR: 0,48). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 4 años fue del 85 y 67%, y la supervivencia global (SG) del 91 y 87% (RR: 0,67). La administración concomitante de paclitaxel y trastuzumab redujo un 36% el riesgo de recurrencia respecto a la rama de administración secuencial. En el estudio NSABP, la cardiotoxicidad grave acumulada a 3 años fue de 4,1% con trastuzumab frente a 0,8% en el grupo sin este tratamiento (46).

El estudio HERA no tenía en cuenta el sinergismo de la quimioterapia y trastuzumab, demostrado en los estudios preclínicos. Las pacientes, una vez terminaban el tratamiento adyuvante quimio y/o radioterápico, se aleatorizaban a observación, trastuzumab cada 3 semanas durante 12 meses o trastuzumab cada 3 semanas durante 24 meses. En ASCO-2005 se publicaron los datos que comparaban la rama sin trastuzumab con la rama en el que este se administraba durante un año, posteriormente estos datos han sido publicados (4). Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa de las recurrencias con RR: 0,54, y no se observaron diferencias significativas en la SG. Los datos sobre toxicidad cardiaca son muy preliminares, el 7,1% presentó descenso de FEVI superior al 10%, pero sólo el 0,5% presentó insuficiencia cardiaca congestiva.

El estudio BCIRG006, comparó 4 ciclos de AC seguido de 4 ciclos de docetaxel (rama control), con 4 ciclos de AC seguidos de docetaxel y trastuzumab concomitantes, con 6 ciclos de la combinación THC (docetaxel, trastuzumab, carboplatino). Los datos preliminares se presentaron en forma de *abstract* en la reunión de San Antonio de 2005 (3). No hay diferencias significativas entre las ramas experimentales, con una reducción del riesgo de recaída del 51% (AC seguido de TH) y del 39% (THC), respecto a la rama control sin trastuzumab. La incidencia de toxicidad cardiaca grave fue de 2,34% en la rama de AC-TH, de 1,33% en la rama THC y de 0,95% en la rama de AC-T.

En el estudio finlandés se aleatorizaron 1.010 pacientes con cáncer de mama operable a tratamiento con vinorelbina (8 semanas) o docetaxel (4 ciclos), seguidos ambos de 4 ciclos de FEC-60, radioterapia y tamoxifeno (si estaban indicados). Las pacientes que sobreexpresaban HER2 se aleatorizaron a recibir o no 9 semanas de tratamiento con trastuzumab concomitante con la vinorelbina o el docetaxel. Las mujeres tratadas con docetaxel presentaron menos recurrencias y trastuzumab redujo la tasa de recurrencias de forma significativa (RR: 0,56) (47).

De estos estudios podemos considerar que trastuzumab forma parte del tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan HER2, probablemente en combinación con taxanos, y durante un periodo que actualmente se ha establecido de un año. Los aspectos a considerar son el elevado coste económico, el riesgo de cardiotoxicidad y la duración óptima del tratamiento.

CONCLUSIONES

HER2/neu es un proto-oncogen que está amplificado en aproximadamente el 15-25% de los tumores de mama y está relacionado con un pronóstico clínico desfavorable. Trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el dominio extracelular del receptor tirosina cinasa de HER2. Es uno de los pocos agentes biológicos que han demostrado, en un ensayo fase III, un aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico (1).

Los resultados de los ensayos clínicos actuales proporcionarán los datos necesarios para conocer su utilización en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante en los tumores que sobreexpresan HER2.

Hoy en día, hay numerosos ensayos clínicos fase II y III con otros agentes que bloquean HER2 a diferentes niveles, como las moléculas pequeñas inhibidoras de tirosina cinasa que bloquean el dominio intracelular de tirosina cinasa del producto de la proteína de HER2. El resultado de estos estudios permitirá conocer su influencia sobre la supervivencia de estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
- Romond EH, Pérez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
- Slamon DEW, Robert N, et al. Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG006 study. *Breast Cancer Res Treat* 94 (Supl. 1): 5S 2005 (abstract 1)
- 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.
- Alroy I, Yarden Y. The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. *FEBS Lett* 1997; 410: 83-6.
- Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 1999; 82: 241-50.
- Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230: 1132-9
- Benz CC, Scott GK, Sarup JC, et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 24: 85-95.
- Chazin VR, Kaleko M, Miller AD, et al. Transformation mediated by the human HER-2 gene independent of the epidermal growth factor receptor. *Oncogene* 1992; 7: 1859-66.
- 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.
- Manavi M, Bauer M, Baghestanian M, et al. Oncogenic potential of c-erbB-2 and its association with c-K-ras in premalignant and malignant lesions of the human uterine endometrium. *Tumour Biol* 2001; 22: 299-309.
- Rolitsky CD, Theil KS, McGaughy VR, et al. HER-2/neu amplification and overexpression in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 138-43.
- Skalova A, Starek I, Kucerova V, et al. Salivary duct carcinoma—a highly aggressive salivary gland tumor with HER-2/neu oncoprotein overexpression. *Pathol Res Pract* 2001; 197: 621-6.
- Yokota J, Yamamoto T, Miyajima N, et al. Genetic alterations of the c-erbB-2 oncogene occur frequently in tubular adenocarcinoma of the stomach and are often accompanied by amplification of the v-erbA homologue. *Oncogene* 1998; 2: 283-7.
- Miyamoto H, Kubota Y, Noguchi S, et al. C-ERBB-2 gene amplification as a prognostic marker in human bladder cancer. *Urology* 2000; 55: 679-83.
- Safran H, Steinhoff M, Mangray S, et al. Overexpression of the HER-2/neu oncogene in pancreatic adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 496-9.
- Pauletti G, Godolphin W, Press MF, et al. Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene* 1996; 13: 63-72.
- Menard S, Fortis S, Castiglioni F, et al. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology* 2001; 61 (Supl. 2): 67-72.
- Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 142-53.
- Gullick WJ, Love SB, Wright C, et al. c-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Br J Cancer* 1991; 63: 434-8.
- Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, et al. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1936-42.
- Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2894-904.
- Press MF, Pike MC, Chazin VR, 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.
- Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. Real-world performance of HER2 testing—National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 852-4.
- Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, et al. 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.
- Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C, et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 739-49.
- Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, et al. Tumour biology: herceptin acts as

- an anti-angiogenic cocktail. *Nature* 2002; 416: 279-80.
28. Konecny GE, Meng YG, Untch M, et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1706-16.
 29. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000; 6: 443-6.
 30. Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, et al. Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1994; 9: 1829-38.
 31. Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D, et al. Monoclonal antibody to HER-2/neureceptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. *Cancer Res* 1999; 59: 1347-55.
 32. Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Herceptin Multinational Investigator Study Group. *Semin Oncol* 1999; 26: 71-7.
 33. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 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.
 34. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-74.
 35. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-26.
 36. Gelmon K AA, Verma S, et al. Pharmacokinetics (PK) and Safety of Trastuzumab (Herceptina) when Administered Every Three Weeks to Women with Metastatic Breast Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 69a (Abstract 271)
 37. Osoba D, Slamon DJ, Burchmore M, et al. Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3106-13.
 38. Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61 (Supl. 2): 58-66.
 39. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215-21.
 40. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002; 95: 1592-600.
 41. Wright C, Nicholson S, Angus B, et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 65: 118-21.
 42. Hurley JFS, Vélez P, Doliny P, Gómez-Fernández C, Powell J, Lee Y. Primary therapy with Herceptin, Taxotere and Cisplatin in locally advanced and inflammatory breast cancer. University of Miami, Miami, FL. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 31b (Abstract 1871).
 43. Burstein HJ HL, Kaelin CM, et al. Preoperative Herceptin and Paclitaxel (Taxol) for HER2 Overexpressing (HER2+) Stage II/III Breast Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 26a (Abstract 100).
 44. Harris L BH, Gelman R, et al. Preoperative trastuzumab and vinorelbine (HN) is a highly active, well-tolerated regimen for HER2 3+/FISH+ Stage II/III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22 (Abstract 86).
 45. Buzdar AU HK, Smith T, et al. Significantly higher pathological complete remission (PCR) rate following neoadjuvant therapy with trastuzumab (H), paclitaxel (P), and anthracycline-containing chemotherapy (CT): Initial results of a randomized trial in operable breast cancer (BC) with HER2 positive disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22 (Abstract 520).
 46. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7811-9.