

INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 04 de mayo del 2021

Nombre del tutor/a	Enrique Barrajon Catalán
Nombre del alumno/a	christopher williams
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	TRASTUZUMAB COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LA TERAPIA DIRIGIDA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA HER-2 POSITIVO
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	210503193515
Código de Investigación Responsable	TFG.GFA.EBC.CW.210503
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **TRASTUZUMAB COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LA TERAPIA DIRIGIDA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA HER-2 POSITIVO** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>





FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

**TRASTUZUMAB COMO
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA
EN LA TERAPIA DIRIGIDA CONTRA
EL CÁNCER DE MAMA HER-2
POSITIVO**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2021

Autor: Christopher Williams

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Enrique Barraón Catalán

ÍNDICE

RESUMEN	
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 SÍNTOMAS DEL CÁNCER DE MAMA:	2
1.2 MECANISMO DE ACCIÓN DEL TRASTUZUMAB	7
2. OBJETIVOS:	8
2.1 Objetivo general:	8
2.2 Objetivos específicos:	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS:	8
3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	9
4. RESULTADOS	10
4.1 TRASTUZUMAB UTILIZADO COMO AGENTE ÚNICO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO:	11
4.2 TRASTUZUMAB ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO:	18
5. DISCUSIÓN	34
6. CONCLUSIONES	39
7. BIBLIOGRAFÍA	40

RESUMEN:

En esta revisión bibliográfica se pretende valorar la evidencia disponible acerca del uso de trastuzumab (agente monoclonal humanizado) como agente único y como adyuvante en combinación con fármacos quimioterapéuticos estándares en el tratamiento del cáncer de mama HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2) positivo, ya que, en esta última década, ningún tratamiento sistémico ha alcanzado un beneficio tan elevado en el tratamiento de esta enfermedad como el trastuzumab. Para ello, se ha realizado una búsqueda en las principales bases de datos como PUBMED, The Cochrane Library, EMBASE y SCOPUS, incluyendo únicamente ensayos clínicos que se ajustasen a los criterios de inclusión. Después de analizar detalladamente todos los artículos incluidos en este estudio (3 ensayos clínicos con trastuzumab como agente único + 7 ensayos clínicos en el marco adyuvante con quimioterapia), se ha visto que el trastuzumab se asocia a una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia global (SG) así como en la calidad de vida de pacientes que sufren esta enfermedad. Además, el riesgo de recurrencia (local o distante) y de la mortalidad fue muy bajo en todos los estudios analizados, a pesar de la heterogeneidad de los mismos.

Sin embargo, se ha observado que la toxicidad cardíaca (descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca) asociada al uso de trastuzumab se repitió en más de la mitad de los estudios. Este efecto adverso se manifestó de manera muy variada entre las pacientes, observando una mayor incidencia en edades avanzadas, aunque podría revertirse al retirar el trastuzumab.

Por último, a pesar de que todavía existen dudas acerca de la pauta de tratamiento, los resultados de estos ensayos apuntan a que un año de trastuzumab es el tiempo estándar de administración.

PALABRAS CLAVES: cáncer de mama, HER2 positivo, terapia dirigida, trastuzumab, seguridad cardíaca, farmacocinética.

ABSTRACT

The main aim of this present review is to assess the available evidence regarding the use of trastuzumab (humanized monoclonal antibody) both as a single agent and as an adjuvant in combination with standard chemotherapeutic drugs in the treatment of HER2 positive breast cancer, since, in the last decade, no systemic treatment has reached such a high benefit in the treatment of this disease as trastuzumab. To do so, a search was made in the main databases such as PUBMED, The Cochrane Library, EMBASE and SCOPUS, including only clinical trials that fit the inclusion criteria. After analyzing in detail all the articles included in this study (3 clinical trials with trastuzumab as single agent + 7 clinical trials in the adjuvant setting with chemotherapy), trastuzumab has been found to be associated with a significant improvement in disease free survival (DFS), overall survival (OS) as well as the quality of life of patients suffering from this disease. Furthermore, the risk of recurrence (local or distant) and mortality was very low in all the analyzed studies, despite their heterogeneity.

However, it was objected that cardiac toxicity (decreased in the left ventricular ejection fraction and heart failure) associated with the use of trastuzumab was repeated in more than half of the studies. This adverse effect manifested itself in a very varied way among the patients, observing a higher incidence at advanced ages, although it could be reversed when the trastuzumab was withdrawn.

Lastly, although there are still doubts about the treatment regimen, the results of these trials suggest that one year of trastuzumab is the standard time of administration.

KEYWORDS: Breast neoplasm, HER2 positive, targeted agent, trastuzumab, cardiac toxicity, pharmacokinetics.

1. INTRODUCCIÓN

En términos generales, el cáncer es el resultado de mutaciones, o cambios anormales en los genes que regulan el crecimiento y la proliferación de las células. Es decir, de forma normal, las células del organismo se dividen, crecen y se organizan de una forma correcta y ordenada. Todo eso es gracias a que los genes que se encuentran en el núcleo de cada una de esas células actúan como una sala de regulación permitiendo el correcto crecimiento de dichas células. Normalmente, las células del cuerpo se renuevan mediante un proceso específico llamado crecimiento celular: las células nuevas y sanas ocupan el lugar de las células viejas que mueren. No obstante, cuando se produce una neoplasia, las células se dividen sin parar, crecen sin ningún control, viven más y pierden su función habitual. Estas células de división rápida cuando se aglomeran formando una masa se denominan tumor o cáncer. A su vez, un tumor puede ser benigno o maligno. Los tumores benignos, de manera estricta, no se consideran cancerosos, ya que sus células tienen un aspecto normal, crecen lentamente y no invaden tejidos próximos ni se propagan hacia otras partes del cuerpo, mientras que los tumores malignos son cancerosos. Por lo que, de no ser controladas, las células malignas pueden extenderse más allá del tumor original (local) hacia otras zonas del cuerpo (metástasis)¹.

Según el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC por sus siglas en inglés), el cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres, donde aproximadamente 2,3 millones de casos nuevos fueron diagnosticados en todo el mundo en el año 2020². En España, más de 32,000 mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama cada año según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)¹. Sin embargo, solo un 5-10% de los casos están vinculados a herencias genéticas. En cambio, el 85-90% de los casos de cáncer de mama tienen su origen en anomalías genéticas vinculadas al proceso de envejecimiento y el "desgaste natural" de la vida². Siguiendo esta línea, el cáncer de mama hace referencia a un tumor maligno (potencialmente peligroso) que se ha desarrollado a partir de células del tejido mamario^{1,3}. Generalmente, el cáncer de mama tiene lugar en las células de los lobulillos (glándulas productoras de leche) o en los conductos (vías que transportan la

leche desde los lobulillos hasta el pezón). De manera menos habitual, el tumor de mama puede originarse en los tejidos estromales, que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama (figura 1)¹. Con el paso del tiempo, las células cancerígenas pueden propagarse a los tejidos subyacentes de la pared torácica, dando lugar a lo que se denomina cáncer de mama localmente avanzado. Cuando éste se disemina a otras zonas del organismo, se denomina cáncer de mama metastásico⁴.

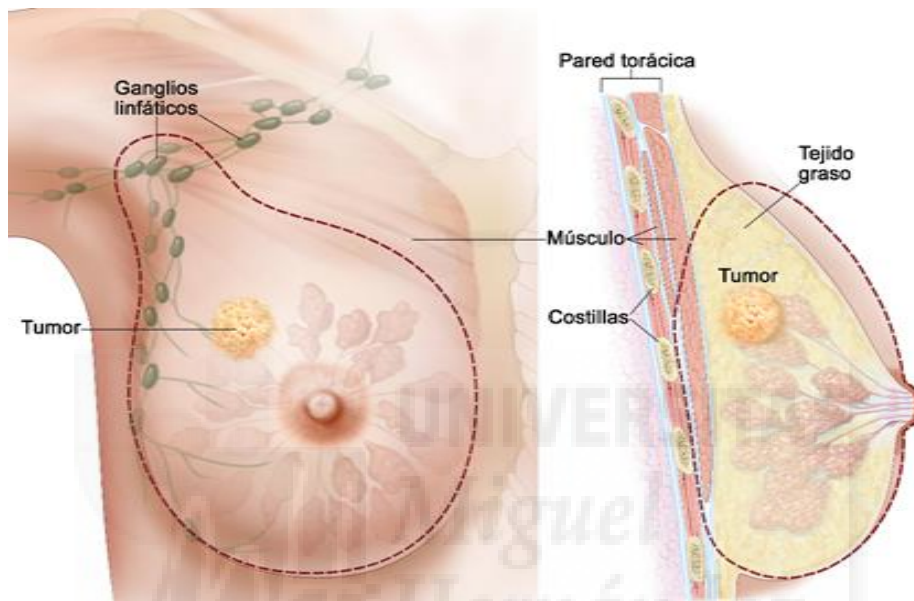


Figura 1. Anatomía de la mama femenina (Fuente: SEOM)¹.

1.1 SÍNTOMAS DEL CÁNCER DE MAMA:

Los síntomas típicos del cáncer de mama pueden incluir (figura 2)⁵:

- Un bulto o una masa dura en la mama o la axila (debajo del brazo). Normalmente suele ser indolora y puede aparecer en un solo lado.
- Un cambio en el tamaño o forma de la mama.
- Irritaciones en la piel de la mama, como arrugas, descamación en la zona del pezón o enrojecimiento.
- Alteraciones en el pezón, tales como una secreción extraña (incluso de sangre) o una inflamación alrededor de la zona del pezón.
- Cualquier hundimiento en el pezón o la aparición de dolor en cualquier zona de la mama.



Figura 2: Síntomas típicos en el cáncer de mama (fuente: Kern Pharma)⁵.

Actualmente se conoce bastante mejor el cáncer de mama gracias a la extraordinaria investigación en los últimos años sobre las características genéticas y biológicas de las células tumorales. De este conocimiento, y de la información que los patólogos proporcionan en su estudio de estos tumores, se puede extraer que existen distintos tipos de cáncer de mama, atendiendo de la expresión o no de ciertos receptores o proteínas⁶, tales como los receptores hormonales de estrógeno y de progesterona (ER/PR), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2) y el marcador proteico Ki-67⁶. Estos receptores específicos se encuentran en la superficie de las células donde diferentes moléculas se unen hasta llegar a las células tumorales a través de la sangre, y que son las responsables de activar funciones tan importantes en la célula tales como el crecimiento o la proliferación celular⁷. De hecho, cada vez más, estos receptores cobran un significado muy importante, ya que juegan un papel fundamental tanto en el pronóstico como en el tratamiento de los distintos tipos de cáncer de mama que existen. Hoy en día, estos receptores constituyen las principales dianas terapéuticas para tratar la enfermedad. Como consecuencia, la combinación de las características de estos receptores define los distintos tumores de mama⁶⁻⁸, pudiéndose dividir éstos desde un punto de vista molecular en (tabla 1):

SUBTIPO	RECEPTORES HORMONALES			INDICE DE PROLIFERACIÓN Ki-67	TRATAMIENTO	PRONÓSTICO
	RE	RP	HER2			
LUMINAL A	+	+	-	< 20%	Hormonal	Bueno
LUMINAL B	+	+	+ / -	15-20%	Hormonal	Bueno
HER-2 +	-	-	+		Terapia dirigida	Malo
TRIPLE NEGATIVO	-	-	-	> 15%	Quimioterapia	Peor pronóstico

Tabla 1. Expresión de los receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama y sus respectivos patrones de respuestas al tratamiento (basado en la referencia Losada-Echeberría M, et al⁶).

- I. **Tumores con receptores hormonales positivos (Luminal A):** este tipo de tumores son hormonas dependientes, donde los receptores hormonales son positivos, lo que significa que son negativos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2) y la expresión del marcador Ki-67 es menor del 20%. Sin embargo, este tipo presenta mejor pronóstico de la enfermedad y con mayor supervivencia.
- II. **Tumores con receptores hormonales positivos,** pero con HER2 +/--. Estos son los denominados tumores **Luminal B**, donde se puede observar mayor expresión del marcador Ki-67 (15-20%) y mayor tamaño tumoral. Debido a sus características, presenta peor pronóstico en comparación con el Luminal A y representa el 15-25% de los tumores de mama.
- III. **Tumores HER2 positivo:** este tipo de tumor de mama carece de receptores hormonales (ER/PR-negativo) y presenta una sobreexpresión de HER2. Este tipo representa el 5-15% de los tumores de mama.
- IV. **Tumores Triple Negativo (TN):** como su nombre indica, estos receptores carecen los tres tipos de receptores (ER/PR-negativo y HER2 negativo). Representan el 10-20% de los tumores de mama y sus células suelen tener más alteraciones genéticas, lo que se traduce en mayor capacidad invasiva y, por tanto, mayor facilidad para producir metástasis.

Para el tratamiento del cáncer de mama, actualmente se puede encontrar la cirugía, quimioterapia, radioterapia, tratamiento hormonal y terapias dirigidas, y

pueden utilizarse solos o combinados^{9,10}. En muchas ocasiones la elección del tratamiento depende del tipo de tumor, el estadio tumoral, su tamaño y localización, la propagación a otras zonas del organismo, y también, de la capacidad física de la paciente.

Como se ha comentado anteriormente, entre el 5-15% de las mujeres con tumores de mama presentan una sobreexpresión del gen HER2. Estos tumores con sobreexpresión de receptores HER2 son los que dan lugar al tipo de cáncer de mama denominado HER2 positivo¹¹⁻¹². Hay numerosos estudios que han sido capaces de demostrar que la proteína HER2 se amplifica en 15-20% de los carcinomas de mama¹¹⁻¹⁷. Este aumento en la expresión de HER2 está asociado con un aumento de la cantidad de receptor HER2 en la superficie de las células tumorales^{18,19}. Este hecho provoca un crecimiento descontrolado de estas células, ya que el receptor HER2, cuando se activa, lo que hace es enviar señales a los centros de regulación de las células, indicándoles que crezcan y se dividan. Por tanto, una mayor cantidad del receptor HER2 puede hacer que las células se dividan de forma anormal y sin ningún tipo de control. Si no se detecta y se trata a tiempo, el cáncer de mama HER2 positivo tiende a empeorar con mayor rapidez, crecer y propagarse de manera más agresiva que otros tipos de cáncer de mama^{11,12,20}.

Como se indica en el título, en el presente trabajo, se va a estudiar fundamentalmente el tratamiento dirigido contra el receptor HER2. Estos tratamientos biológicos, están diseñados de manera específica para intervenir con precisión en determinados procesos moleculares que necesita el tumor para crecer así como para su progresión²¹. Este hecho contrasta con tratamientos como las quimioterapias tradicionales, que afectan a todas las células con capacidad para dividirse rápidamente, ya sean células sanas o tumorales^{22,23}. Por ello, los tratamientos biológicos o terapias dirigidas pueden ser mucho más eficaces que otros tipos de tratamiento y menos perjudiciales para las células sanas^{21,24}. Gracias a estos tratamientos, ahora los resultados son más prometedores que hace unos años y se ha conseguido aumentar significativamente los porcentajes de supervivencia y curación.

Los tratamientos biológicos se administran habitualmente por vía intravenosa, ya que a través de esta vía normalmente se consigue la eficacia deseada salvando los problemas de su baja biodisponibilidad por otras vías. Este tratamiento se ve prolongado en el tiempo en la mayoría de las ocasiones y se necesita una administración intravenosa periódica, que muchas veces supone una gran carga asistencial para los profesionales y para los centros oncológicos, además de la necesidad de usar mayor recursos médicos. Por lo que, algunas técnicas estudiadas recientemente permiten administrar determinados tratamientos oncológicos mediante la vía subcutánea^{25,26} con una dosis fija, lo que supone un gran avance para la administración de estos tratamientos teniendo en cuenta el coste-beneficio, la preferencia de las pacientes y la facilidad de administración. Entre los tratamientos dirigidos frente a HER2 se incluyen los siguientes:

- Ado-trastuzumab emtansina
- Pertuzumab (Perjeta)
- Trastuzumab (Herceptin)

Dentro de este selecto grupo de moléculas biológicas, destaca principalmente el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, que ha demostrado una gran eficacia en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo²¹. De hecho, en la actualidad se ha convertido en el tratamiento de referencia para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo^{6,21}. Numerosos ensayos han demostrado que el trastuzumab tiene un efecto importante en la reducción de la recurrencia y en la muerte en pacientes con este tipo de cáncer de mama^{14,20,27-30}. El trastuzumab se puede usar para tratar tanto el cáncer de mama en etapa inicial como en etapa avanzada^{9,10,22}. Cuando se inicia antes (neoadyuvante) o después (adyuvante) de la cirugía para tratar el cáncer de mama en etapa inicial, el trastuzumab generalmente se administra por un total de seis meses a un año³¹ como duración estándar de tratamiento. Por tanto, este fármaco está aprobado para el tratamiento de mujeres con esta enfermedad como agente único o en combinación con quimioterapia en el entorno adyuvante o después de la cirugía^{9,10,21,28-30}.

1.2 MECANISMO DE ACCIÓN DEL TRASTUZUMAB

Como se ha comentado, el trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, diseñado para unirse selectivamente al dominio extracelular del receptor HER2^{17,18,27}. Aunque su mecanismo de acción no está totalmente claro³², los mecanismos potenciales mediante los cuales el trastuzumab ejerce sus efectos antitumorales son múltiples y se están investigando actualmente. Los datos sugieren que los mecanismos principales del trastuzumab son (figura 3)³³:

- Inhibe las propiedades constitutivas de señalización del crecimiento de la ruta de HER2 dando como resultado la detención del ciclo celular.
- Acelera o promueve la degradación de los receptores de la proteína HER2.
- Promueve el reclutamiento de células del sistema inmune con el fin de atacar y eliminar las células tumorales diana, mediante la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos.
- También, se ha visto que regula el factor de crecimiento endotelial vascular y otros factores angiogénicos.

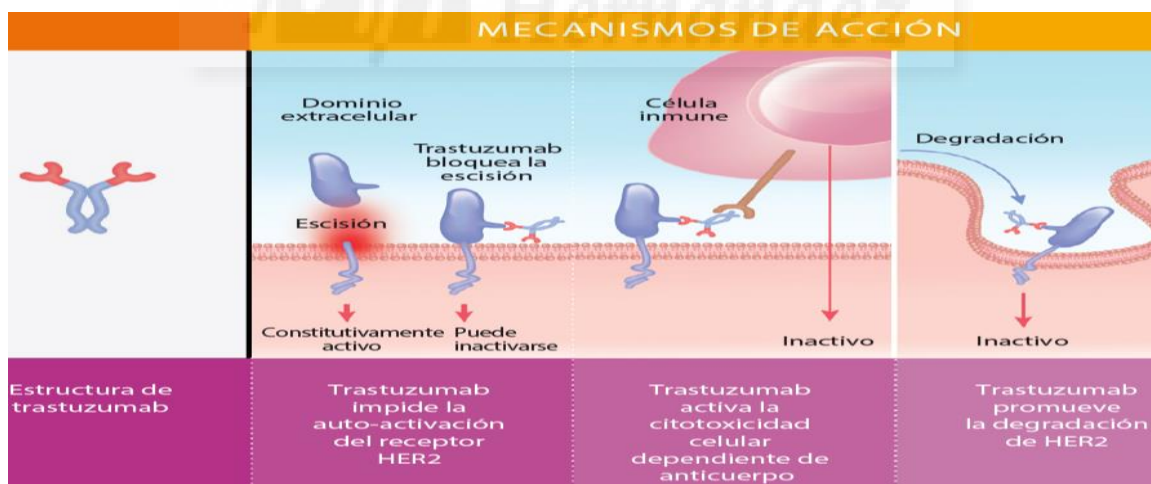


Figura 3: Mecanismo de acción del trastuzumab (Fuente: Kern Pharma)³³.

Una vez explicado brevemente en qué consiste el cáncer de mama y que no se trata de una única enfermedad, sino que engloba otros subtipos con comportamientos fisiológicos distintos, así como las estrategias terapéuticas que se utilizan para combatirlas, la presente memoria se centrará en el principal

objetivo de este trabajo: estudiar el valor añadido del trastuzumab en el tratamiento dirigido contra el cáncer de mama HER2+ e intentar explicar porqué se ha convertido en el tratamiento estándar para luchar contra el cáncer de mama HER2 positivo. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica de los artículos publicados en los últimos 20 años acerca del trastuzumab como tratamiento de referencia contra el cáncer de mama HER2 positivo.

2. OBJETIVOS:

Para el presente estudio, se han marcado una serie de objetivos:

2.1 Objetivo general:

- Estudiar la eficacia y seguridad del trastuzumab tanto en la monoterapia como en el tratamiento adyuvante.

2.2 Objetivos específicos:

- Identificar la fase donde el trastuzumab podría beneficiar de manera significativa a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
- Estudiar el valor añadido del trastuzumab en comparación con otros tratamientos aprobados como la quimioterapia o la radioterapia utilizados en esta enfermedad.
- Determinar la estrategia, la duración y la vía más adecuada basándose en los últimos estudios relacionados con el tema planteado.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

En el presente trabajo se ha llevado a cabo una exhaustiva búsqueda en las principales bases de datos biomédicas: Medline (Pubmed), The Cochrane Library, Embase, Web of Science y Scopus. Además, se ha llevado a cabo una búsqueda electrónica (Google, Vademecum, BotPlus, AEMPS, FDA, SEOM y mediante citas bibliográficas) sobre aspectos relacionados con el trabajo. También, se ha obtenido otros artículos de gran calidad a través de las referencias bibliográficas de los artículos incluidos en este estudio y a través de mi tutor.

En primer lugar, se realizó una búsqueda de las palabras clave según el método PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados): “HER2 positive”, “breast neoplasm” y “Trastuzumab” para luego convertirlas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) con el fin de saber las palabras clave equivalentes en castellano: “Cáncer de Mama HER2 positivo” y “Trastuzumab”. Posteriormente, a través de los Medical Subject Heading (MeSH) se llevó a cabo la búsqueda de las palabras claves en las distintas bases de datos. Los operadores booleanos utilizados fueron: “AND” y “OR”. Se combinaron las palabras claves con dichos conectores con el fin de poder encontrar artículos válidos para cumplir con el objetivo del trabajo. Cabe señalar que el operador booleano “NOT” no se ha utilizado para evitar confusiones en el buscador de base de datos, mientras que el conector “OR” se utilizó para encontrar aquellos artículos que contienen las palabras claves en su título o en el resumen.

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se han incluido los artículos que cumplen los siguientes requisitos:

- Incluyen resultados de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (fase II o fase III) y publicados en los últimos 20 años.
- Aquellos artículos libres de pago, completos, hechos exclusivamente en humanos y en inglés.
- Artículos que incluyen mujeres con edades a partir de 35 años.
- Se incluyeron estudios que proporcionaron resultados de efectividad en términos de exactitud diagnóstica para el trastuzumab.
- Artículos donde se llevaron a cabo un seguimiento mayor de 6 meses de los pacientes para valorar el impacto clínico del trastuzumab en la evolución del paciente.
- También, se tuvo en consideración aquellos artículos que proporcionan datos sobre la seguridad y fiabilidad del tratamiento.

Criterios de exclusión:

- Aquellos estudios con tamaño muestral por debajo de 100 pacientes, ya que se considerarían no representativos.
- Se excluyen aquellos artículos que son casos clínicos, editoriales u opiniones de expertos.
- Se excluyen estudios meta-analíticos.

Finalmente, a continuación se detalla el proceso de selección de los artículos mediante un diagrama de flujo (figura 4).

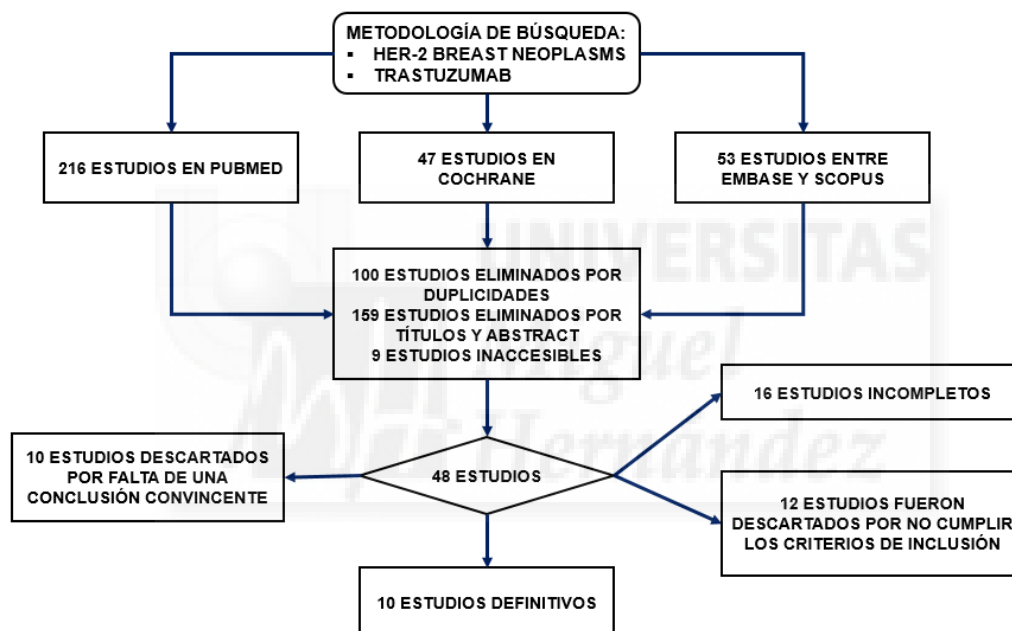


Figura 4. Diagrama de flujo: proceso de selección de los estudios.

4. RESULTADOS

Tras todas las búsquedas realizadas y siguiendo el procedimiento comentado anteriormente, al final se obtuvieron un total de 48 artículos. Una vez seleccionados todos los artículos potencialmente interesantes siguiendo estrictamente los criterios de inclusión y de exclusión, se inició la adquisición de todos aquellos artículos que se encuentran completos. En este paso se descartaron un total de 16 artículos (5 no fueron encontrados en su totalidad, y los otros 11 no cumplían los criterios de inclusión). De los 32 artículos restantes,

12 no fueron utilizados para analizar los resultados puesto que no cumplían los criterios de inclusión relacionados con el diseño, tamaño muestral y seguimiento de los pacientes, aunque sí fueron útiles para realizar la introducción. Al final, otros 10 tampoco fueron tenidos en cuenta para los resultados por no aportar información relevante sobre el tratamiento con trastuzumab o por no tener una conclusión convincente. Con todo esto, la presente revisión bibliográfica se ha llevado a cabo basándose en un total de 10 artículos (3 artículos donde el trastuzumab es utilizado como agente único + 7 artículos uso adyuvante con quimioterapia) que sí que cumplen con los criterios de inclusión establecidos.

4.1 TRASTUZUMAB UTILIZADO COMO AGENTE ÚNICO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO:

Después del análisis de varios artículos^{28,34-38}, al final se ha seleccionado tres de los principales ensayos³⁴⁻³⁶ (tabla 2) que han demostrado la eficacia y seguridad del trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo y que cumplen con los criterios de inclusión. Además, estos estudios han demostrado el enorme beneficio del trastuzumab en la enfermedad metastásica. Analizando los tres estudios, se han obtenido datos de un total de 394 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo avanzado o metastásico. En estos estudios, el trastuzumab es utilizado como tratamiento de primera línea o como agente único. Tanto Vogel CL, et al³⁵ como Baselga J, et al³⁶ incluyeron pacientes con metástasis mientras que en el estudio de Schmid S, et al³⁴ únicamente se incluyó los resultados de aquellas pacientes que obtuvieron un beneficio clínico tanto a largo plazo como a corto plazo y sin metástasis. El objetivo primario de los tres estudios fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia global (SG) o el tiempo hasta la progresión de la enfermedad. Mientras que los objetivos secundarios fueron la duración de la respuesta, la toxicidad cardíaca y la calidad de vida.

ESTUDIO	OBJETIVOS	DISEÑO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	TOXICIDAD CARDÍACA
Schmid S et al³⁴, 2019	Caracterizar un subconjunto específico de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento en monoterapia con trastuzumab e identificar posibles factores predictivos de respuesta a largo plazo.	Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, multicéntrico y no cegado. La media de seguimiento fue de 77 meses.	175 Pacientes con cáncer de mama HER2 + avanzado.	Realizar un análisis Post-hoc entre los dos grupos que recibieron trastuzumab en monoterapia: pacientes que respondieron a largo plazo (con un beneficio duradero) y las que lo hicieron a corto plazo (sin un beneficio a largo plazo).	24 pacientes (28%) respondieron a largo plazo con un beneficio clínico duradero (BCD) y 62 (72%) respondieron a corto plazo con una SG a 5 años de 54% y 18% respectivamente. La falta de expresión de los RE/RP y presencia de una enfermedad visceral podrían ser posibles NPF para un BCD.	
Vogel CL et al³⁵, 2002	Evaluar la eficacia y seguridad del trastuzumab como agente único y de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2 + metastásico.	Ensayo multicéntrico realizado en centros clínicos entre EE.UU. y Canadá. La media de seguimiento fue de 19 meses.	114 mujeres con cáncer de mama HER2 + metastásico.	- 4 mg/kg como dosis de carga seguido de 2 mg/kg semanalmente. - 8 mg/kg dosis de carga y 4 mg/kg semanal.	Las tasas de respuesta en los 2 grupos fueron similares independientemente de la dosis de trastuzumab. La media de tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue también similar entre los 2 grupos. Tampoco hubo mucha diferencia en cuanto a la media duración para la supervivencia global.	3 pacientes tuvieron disfunción cardíaca, aunque 2 de estas tenían antecedentes de alguna afección coronaria. Este efecto adverso fue motivo de suspensión del tratamiento en estas pacientes.

Baselga J et al³⁶, 2005	Investigar sobre la eficacia, seguridad y la farmacocinética del trastuzumab administrado como tratamiento de primera línea en monoterapia.	Ensayo clínico abierto, multicéntrico, de un solo grupo y de fase II. El periodo de seguimiento fue de 30 meses.	105 mujeres con cáncer de mama HER2 + metastásico.	Dosis de carga de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas.	En el análisis de las 105 pacientes que recibieron el tratamiento, la tasa de respuesta global fue de 19% con una tasa de beneficio clínico de 33% (este beneficio incluye la respuesta parcial y completa así como la estabilidad de la enfermedad por al menos 6 meses). Además, la media de tiempo de progresión de la enfermedad fue de 3,4 meses mientras que la media de duración de la respuesta fue de 8,3 meses.	Solo una paciente sufrió una insuficiencia cardiaca sintomática con descenso de la FEVI.
---	---	--	--	--	---	--

- HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2
- BCD: beneficio clínico duradero
- SG: supervivencia global
- RE/RP: receptores de estrógenos y de progesteronas
- NFP: factor predictivo negativo
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Tabla 2. Evidencia sobre el uso del trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER2 + en monoterapia.

I. **Schmid S, et al³⁴.**

El estudio de Schmid S, et al es un ensayo aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, no cegado de fase III. El objetivo del estudio se centra específicamente en pacientes tratadas en monoterapia con trastuzumab, de manera que se podría caracterizar el subconjunto específico de pacientes que podrían beneficiarse de esta estrategia e identificar posibles factores predictivos de respuesta a largo plazo. El estudio se realizó en 175 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo avanzado y fueron asignados aleatoriamente (1:1) en dos grupos. De los 175 pacientes incluidos en el ensayo, 86 fueron asignados al azar para recibir monoterapia con trastuzumab hasta observar la progresión de la enfermedad (PE). De estos, 24 pacientes (28%) respondieron a largo plazo con un beneficio clínico duradero (BCD) y 62 (72%) respondieron a corto plazo. Las características basales como la edad, la terapia endocrina previa y la expresión de receptores de estrógenos o de progesterona (ER/PR) no fueron diferentes entre los dos grupos. Sin embargo, la presencia de enfermedad visceral fue la única variable correlacionada con el beneficio clínico duradero, con solo el 46% de los pacientes con enfermedad visceral en el momento de la aleatorización fueron respondedores a largo plazo en comparación por el 76% en el grupo de respondedores a corto plazo ($p = 0,01$).

Además, al analizar la combinación de posibles factores predictivos negativos (NPF) como la ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona (ER/PR), la presencia de enfermedad visceral y asociarlos con la duración del beneficio de la monoterapia con trastuzumab, la proporción de las pacientes que habían respondido a largo plazo disminuyó con la presencia de cada NPF adicional: 0 NPF 42%; 1 NPF 40%; 2 NPFs 35%; 3 NPFs 17%. Además, al realizar una estimación a largo plazo donde se excluyó a las pacientes que murieron dentro de los primeros 6 meses, el grupo de respondedores a largo plazo a la monoterapia con trastuzumab mostró una tasa de supervivencia global a 5 años de 54% (IC 95% de 31-72) en comparación con sólo el 18% (IC 95% de 10-30) entre los respondedores a corto plazo ($p = 0,02$). Para finalizar, en un análisis para la enfermedad visceral, el beneficio clínico duradero de la monoterapia con trastuzumab se mantuvo significativamente

asociado con la supervivencia global, obteniendo un cociente de riesgo (HR) de 0,54 (IC 95% de 0,30-0,97 con un valor $p= 0,04$), lo que sugiere que una respuesta duradera a la monoterapia con trastuzumab se correlaciona con mayor supervivencia a largo plazo.

Por lo tanto, la ausencia de expresión de receptores de estrógenos (ER) o de progesterona (PR) y la presencia de enfermedad visceral surgieron como posibles factores predictivos negativos para un beneficio clínico duradero, aunque se puede lograr un beneficio clínico a largo plazo utilizando el trastuzumab en monoterapia en un subgrupo de pacientes HER2 positivos con enfermedad avanzada.

- **SEGURIDAD**

Durante el análisis, los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento fueron escalofríos, astenia, fiebre, dolor y náuseas, aunque no hubo asociación estadísticamente significativa entre la dosis de trastuzumab y la aparición de estos eventos adversos.

II. **Vogel CL, et al³⁵.**

Este estudio es un ensayo multicéntrico, que se realizó en 18 centros entre Estados Unidos (n =17) y Canadá (n =1). En el ensayo, 114 mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de la proteína HER2 fueron aleatorizadas en dos grupos para recibir tratamiento con trastuzumab con una dosis de carga de 4 mg/kg, seguido de 2 mg/kg semanalmente (grupo 1), o una dosis de carga de 8 mg/kg, seguido de 4 mg/kg por semana (grupo 2) con el objetivo de evaluar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad del trastuzumab como agente único en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo metastásico. Las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico que no habían recibido quimioterapia para la enfermedad fueron elegibles para este estudio. Además, fueron excluidos todas las pacientes que habían recibido radioterapia, pacientes con cáncer de mama bilateral, enfermedad metastásico cerebral, metástasis óseas, metástasis con más del 30% del parénquima

hepático o cualquier enfermedad cardíaca clínicamente significativa, función pulmonar anormal u otra afección médica significativa, así como pacientes embarazadas o lactantes. El objetivo primario se fijó como la respuesta completa, parcial o enfermedad estable durante más de 6 meses. Por otro lado, los objetivos secundarios fueron la duración de la respuesta, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, la supervivencia y la calidad de vida. La media de seguimiento para todos los pacientes fue de 19 meses. En el análisis por intención de tratar de las 114 pacientes, se observaron 7 respuestas completas y 23 respuestas parciales, obteniendo una tasa de respuesta objetiva al tratamiento del 26% (IC 95% de 18,2% a 34,4%). Otras 13 pacientes tuvieron una respuesta menor o enfermedad estable durante más de 6 meses para un beneficio clínico de 38% (IC 95% de 28,8% a 46,9%). Además, las tasas de respuesta en los dos grupos fueron similares independientemente de la dosis de trastuzumab. Por otro lado, también se observaron respuestas en pacientes con tumores hormonales positivos y negativos, metástasis pulmonares o hepáticas, con un intervalo libre de enfermedad de 12 meses, aunque dichas respuestas se observaron sólo en pacientes cuyos tumores sobreexpresaron la proteína HER2 en el nivel 3+ y no en el nivel 2+ para la prueba inmunohistoquímica (IHQ). 17 (57%) de 30 pacientes con una respuesta objetiva al tratamiento y 22 (51%) de 43 pacientes con beneficio clínico no habían experimentado progresión de la enfermedad tras más de 12 meses de seguimiento. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue similar para las pacientes tratadas con trastuzumab 4 ó 2 mg/kg por semana (3,8 meses [IC 95%, 2,4 a 5,5 meses] frente a 3,5 meses [IC 95%, 3,3 a 5,1 meses]). También, la mediana de duración de la supervivencia global fue similar para todas las pacientes que recibieron trastuzumab 4 ó 2 mg/kg semanalmente (25,8 meses [IC 95%, 13,3 a 34,7 meses] frente a 22,9 meses [IC 95%, 16,0 a 37,1 meses]).

Por lo tanto, con estos resultados se pone de manifiesto que la utilización de trastuzumab como agente único es significativamente activa y bien tolerada en pacientes cuyos tumores se observa mayor expresión de la proteína HER2 en el nivel 3+ para la prueba IHQ y podría servir como tratamiento de primera línea.

- **SEGURIDAD**

Los 114 pacientes que recibieron al menos una dosis de trastuzumab se incluyeron en un análisis de seguridad. Los eventos adversos ocurrieron en todos menos en un paciente. En el análisis de los eventos adversos, los efectos más comunes relacionados con el tratamiento fueron fiebre, escalofríos, dolor, náuseas y vómitos. Solo 10 pacientes (9%) tuvieron eventos graves, de los cuales, tres tenían disfunción cardíaca. Dos de las pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio, hipertensión, enfermedad coronaria y cerebrovascular. Posteriormente, después de 1 año de terapia con trastuzumab, desarrollaron derrames pleurales intermitentes, agrandamiento auricular y ventricular derecho bilateral. Se interrumpió el tratamiento con trastuzumab en estos dos pacientes, y no se necesitó ninguna intervención adicional para los eventos cardíacos.

III. **Baselga J, et al³⁶.**

Este estudio de fase II es un ensayo abierto, multicéntrico, de un solo grupo de 105 pacientes, diseñado para investigar la eficacia y seguridad del trastuzumab como agente único (dosis de carga de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas) en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo metastásico hasta la progresión de la enfermedad (respuesta parcial o completa y enfermedad estable), toxicidad inmanejable o por solicitud del paciente. Las pacientes con sobreexpresión del receptor HER2 en el nivel 3+ para la prueba IHQ o amplificación del gen HER2 para la prueba hibridación fluorescente in situ (FISH) fueron elegibles para entrar en el estudio.

En el análisis de la población con intención de tratar después de una media de 18 meses de tratamiento, se observó una tasa de respuesta global de 19% y una tasa de beneficio clínico de 33% (aunque la enfermedad estable fue la mejor respuesta) en todas las pacientes que recibieron al menos una dosis de trastuzumab como agente único. Además, la mediana del tiempo hasta la

progresión de la enfermedad fue de 3,4 meses, mientras que la media para la duración de la respuesta fue de 8,3 meses en todas las pacientes.

Por lo tanto, los resultados obtenidos en este estudio ponen de manifiesto que la administración de una dosis alta cada 3 semanas no supone ningún compromiso para la eficacia y seguridad del trastuzumab, ya que en ambos grupos los resultados fueron muy similares. Por lo que, un régimen de tratamiento con trastuzumab cada 3 semanas podría ser una alternativa adecuada para el tratamiento semanal con trastuzumab.

- **SEGURIDAD**

La monoterapia con trastuzumab fue generalmente bien tolerada y no se observaron toxicidades inesperadas. Sin embargo, los efectos adversos más comunes relacionados con el tratamiento fueron escalofríos, pirexia, dolor de cabeza, náuseas y fatiga. En cuanto a los efectos cardíacos observados, solo una sola paciente sufrió una insuficiencia cardíaca sintomática con descenso de la FEVI. Otros efectos cardíacos relacionados con trastuzumab fueron la hipertensión y la taquicardia.

4.2 TRASTUZUMAB ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO:

En la actualidad, el mayor beneficio que se ha obtenido con trastuzumab en la práctica clínica es cuando se administra junto o después de la quimioterapia como tratamiento estándar o de primera línea. Gracias a esta asociación, numerosos estudios clínicos han intentado demostrar esta eficacia tanto para la supervivencia de las pacientes así como la calidad de vida. Por esta razón, hay 7 grandes estudios clínicos controlados (6 ensayos clínicos de fase III³⁹⁻⁴⁴ y uno de fase II⁴⁵) que han publicado sus resultados acerca del uso de trastuzumab como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama (tabla 3): el ensayo HERceptin Adyuvante (HERA)³⁹, el ensayo Slamon DJ, et al⁴⁰, el ensayo conjunto de los grupos NSABP (B-31) y NCCTG (N9831)⁴¹, el ensayo del Centro

Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (BCIRG-006)⁴², el ensayo NAOH⁴³, el ensayo finland Herceptin (FinHer)⁴⁴ y, por último, el ensayo M77001⁴⁵. Por tanto, cada uno de estos ensayos ha utilizado el trastuzumab desde distintas perspectivas, algunos como tratamiento para el cáncer de mama precoz^{39,41,42,44} y otros en la enfermedad metastásica^{40,43,45}. Los objetivos primarios de la mayoría de estos estudios fueron la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad. Todos difieren ligeramente en los objetivos secundarios. Aunque, los objetivos principales eran determinar la eficacia y la seguridad del trastuzumab adyuvante y evaluar su implicación en la práctica clínica.



ESTUDIOS	OBJETIVOS	DISEÑO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	TOXICIDAD CARDÍACA
HERA ³⁹ , 2017	Evaluar la eficacia y seguridad de trastuzumab adyuvante durante dos periodos de tratamiento: 1 año y 2 años.	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto y de fase III. La media de seguimiento fue de 11 años.	5102 mujeres con cáncer de mama HER2 + precoz.	- Grupo de observación. - 1 año vs 2 años de trastuzumab adyuvante (dosis de carga de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas) administrado después de completar toda la terapia primaria que incluye radiografía, quimioterapia y cirugía.	1 año de trastuzumab adyuvante redujo significativamente el riesgo de un evento de SLE y muerte en comparación con el grupo de observación. No hubo evidencia de beneficio con 2 años de trastuzumab en comparación con 1 año de trastuzumab adyuvante. Las estimaciones de SLE a los 10 años fueron 63% para el grupo de observación y 69% para el grupo de 1 y 2 años de trastuzumab adyuvante.	Hubo más casos de toxicidad cardiaca en el grupo con trastuzumab a 2 años (7,3 %) que el grupo a 1 año (4,4%) o el grupo de observación (0,9%).
Slamon JD et al ⁴⁰ , 2001	Evaluar la eficacia y seguridad de trastuzumab adyuvante.	Ensayo clínico aleatorizado y controlado de fase III. La media de seguimiento fue de 30 meses.	234 mujeres con cáncer de mama HER2 + metastásico.	- Quimioterapia solo (una vez cada 3 semanas): antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel. - Quimioterapia más trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg seguido de 2 mg/kg semanal).	La adición de trastuzumab a la quimioterapia fue asociada a un mayor tiempo hasta la PE (7,4 meses frente a los 4,6 meses), mayor duración de respuesta al tratamiento (9,1 meses frente a los 6,1 meses), mayor respuesta global (50% frente al 32%), mayor tiempo de supervivencia y 20% menos riesgo de muerte.	Hubo casos de disfunción cardiaca en un 40% de las pacientes que recibieron trastuzumab frente a un 9% de las pacientes que recibieron quimioterapia únicamente.

<p>NSABP B-31 / NCCTG N9831⁴¹, 2005</p>	<p>Comparar la quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab.</p>	<p>Son 2 ensayos clínicos aleatorizados y controlados. La media de seguimiento fue de 24 meses.</p>	<p>3676 mujeres con cáncer de mama HER2 + extirpado quirúrgicamente.</p>	<p>Análisis conjunto diseñado por ambos ensayos para combinar los datos obtenidos entre el grupo control (grupo 1 y brazo A) y el grupo de trastuzumab (grupo 2 y el brazo C). El grupo control consiste en 4 ciclos de doxorubicina más ciclofosfamida seguido de paclitaxel. Mientras que el otro grupo consiste en el mismo régimen de quimioterapia pero con trastuzumab.</p>	<p>Tras analizar los resultados a los 3 años, la SLE fue de 75,4% en el grupo control y 87,1% en el grupo trastuzumab. Mientras que a los 4 años, los porcentajes fueron 67,1% y 87,3%, respectivamente. La tasa de supervivencia absoluta a los 3 años fue del 94,3% en el grupo de trastuzumab y del 91,7% en el grupo control. La terapia con trastuzumab se asoció con una reducción del 33% en el riesgo de muerte.</p>	<p>La incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva de clase III, IV o muerte en el grupo de trastuzumab fue del 4,1% en el ensayo NASBP y del 2,9% en el ensayo NCCTG.</p>
<p>BCIRG-006⁴², 2011</p>	<p>Evaluar la eficacia y seguridad de un régimen no basado en antraciclina más trastuzumab.</p>	<p>Un ensayo internacional, multicéntrico y controlado. La media de seguimiento fue de 65 meses.</p>	<p>3222 mujeres con cáncer de mama HER2 + precoz.</p>	<p>3 regímenes de tratamiento: doxorubicina más ciclofosfamida seguido de docetaxel (grupo 1 o control), el mismo régimen de quimio más trastuzumab (grupo</p>	<p>La tasa de SLE en el grupo control fue de 75%, 85% en el grupo 2 y 81% en el grupo 3. Las estimaciones para la SG fueron: 87% (grupo control), 92% (grupo 2) y 91% (grupo 3). No hubo diferencias en cuanto a la eficacia (SLE Y SG) entre los 2 grupos que contenían</p>	<p>Hubo más casos de insuficiencia cardiaca en los dos grupos que contenían trastuzumab: 2% en el grupo 2 y 0,4%</p>

				2) y por último, docetaxel y carboplatino más trastuzumab (grupo 3).	trastuzumab aunque esta eficacia fue mayor que el grupo control (sin trastuzumab).	en el grupo 3. En el grupo control esta incidencia fue de 0,7%.
NOAH⁴³, 2010	Evaluar la eficacia de trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante y adyuvante.	Ensayo clínico abierto, internacional y de fase III. La media de seguimiento fue de 3,2 años.	235 mujeres con cáncer de mama HER2 + localmente avanzado.	- 118 pacientes para recibir solo quimioterapia (doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo). - 117 pacientes recibieron quimioterapia (mismo régimen) más trastuzumab neoadyuvante y adyuvante.	La supervivencia libre de eventos a los 3 años fueron 71% para el grupo recibió trastuzumab y 56% para el grupo recibió quimioterapia únicamente. Hubo una reducción de 41% del riesgo de recurrencias en el grupo con trastuzumab. Además, la SG a los 3 años fue de 87% para el grupo con trastuzumab y 79% en el grupo sin.	En el grupo que contenía trastuzumab, 2 pacientes sufrieron una insuficiencia cardíaca sintomática.
FinHer⁴⁴, 2009	Evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo del trastuzumab adyuvante administrado simultáneamente	Es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, prospectivo, multicéntrico y de fase III. La media de	232 mujeres con cáncer de mama HER2 +.	3 ciclos de docetaxel (grupo 1) o vinorelbina (grupo 2) seguido de fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida. Posteriormente, 116 mujeres de las 232 fueron	Los resultados fueron muy claros en cuanto a la eficacia del trastuzumab, ya que las pacientes que recibieron trastuzumab tuvieron una respuesta significativamente alta respecto a la SLED que aquellas que recibieron quimioterapia únicamente. Además, en	Solo una paciente tratada con trastuzumab sufrió insuficiencia cardíaca.

	con la quimioterapia.	seguimiento fue de 62 meses.		asignadas para recibir trastuzumab.	un análisis exploratorio, la combinación docetaxel más trastuzumab fue más favorable que la combinación vinorelbina plus trastuzumab.	
M77001⁴⁵, 2005	Evaluar la eficacia y seguridad del trastuzumab adyuvante.	Ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico, multinacional y de fase II. La media de seguimiento fue de 40,9 meses.	186 mujeres con cáncer de mama HER2 + metastásico.	- Grupo 1: docetaxel (100 mg/m ²). - Grupo 2: docetaxel más trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg seguido de 2 mg/kg semanal) hasta observar la progresión de la enfermedad.	La adición de trastuzumab a la quimioterapia (grupo 2) dio resultados significativamente superiores en comparación al grupo que únicamente recibió docetaxel: respuesta global (61% frente a 34%), SG (31,2 frente a 22,7 meses) y tiempo hasta la progresión de la enfermedad (11,7 frente a 6,1 meses).	Detectaron insuficiencia cardiaca sintomática en una paciente en el grupo con trastuzumab.
<ul style="list-style-type: none"> • HERA: HERceptin Adyuvante • SLE: supervivencia libre de enfermedad • PE: progresión de la enfermedad • SLED: supervivencia libre de enfermedad distante • SG: supervivencia global 						

Tabla 3. Evidencia sobre el uso del trastuzumab adyuvante en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo.

I. Ensayo HERA³⁹

HERA es un ensayo aleatorizado, internacional, multicéntrico, abierto y de fase III. 5102 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo precoz fueron asignadas aleatoriamente (3 de ellas fueron excluidas del estudio por no firmar el consentimiento informado) en tres grupos (1:1:1): observación (sin trastuzumab), tratamiento adyuvante de trastuzumab durante 1 año o durante 2 años después de completar toda la terapia primaria (que incluye la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia según lo indicado) con el objetivo de comparar 1 año o 2 años de trastuzumab (dosis inicial de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas) con el grupo control. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad de la población con intención de tratar. Mientras que los objetivos secundarios fueron el tiempo hasta la recurrencia de la enfermedad local o distante y la supervivencia global. Los tres grupos estaban bien equilibrados respecto a la demografía y las características basales de la enfermedad, incluido el tamaño del tumor y el estado de los receptores hormonales.

Después del análisis de la población con intención de tratar de 5099 pacientes (1697 en observación, 1702 en trastuzumab a 1 año y 1700 en trastuzumab a 2 años) y tras 11 años de seguimiento, el grupo con trastuzumab a 1 año redujo significativamente (24%) el riesgo de un evento de supervivencia libre de enfermedad (HR = 0,76; IC 95%: 0,68 a 0,86) y muerte (HR = 0,74, IC 95%: 0,64 a 0,86) en comparación con el grupo de observación. Por otro lado, 2 años de trastuzumab adyuvante no mejoraron los resultados de supervivencia libre de enfermedad en comparación con 1 año de trastuzumab (HR = 1,02, IC 95%: 0,89 a 1,17). Para ello, se realizó un análisis de las 3105 mujeres que estuvieron vivas y sin enfermedad durante al menos 12 meses entre estos dos grupos (1 año o 2 años). Tras el mismo, no hubo evidencia de beneficio a largo plazo con 2 años de trastuzumab en comparación con 1 año de trastuzumab cuando se administró como tratamiento secuencial después de la quimioterapia. Las estimaciones de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años fueron 63% para observación y 69% para 1 año y 2 años de trastuzumab, respectivamente. De manera que, la adición de trastuzumab a la quimioterapia confiere un beneficio absoluto del

6,8% de mejora en la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años en mujeres asignadas al grupo de trastuzumab a 1 año en comparación con el grupo de observación. Se observaron los mismos resultados para la supervivencia global donde obtuvieron una mejora considerable.

- **SEGURIDAD:**

En cuanto a la seguridad, los casos de toxicidad cardíaca ocurrieron principalmente durante la fase de tratamiento y sobre todo en los grupos con trastuzumab. Durante el ensayo, hubo pacientes que tuvieron al menos un efecto adverso en los grupos que llevaban trastuzumab: (18% en trastuzumab a 1 año; 22% a 2 años y un 9% en el grupo de observación). En la valoración de las incidencias cardíacas, hubo mayor toxicidad en el grupo de trastuzumab de 2 años (122 [7,3%]) que en el grupo de trastuzumab a 1 año (74 [4,4%]) y el grupo de observación (15 [0,9%]).

II. **Slamon JD, et al**⁴⁰.

Este un ensayo aleatorizado, controlado y de fase III, donde asignaron al azar a 234 pacientes para recibir solo quimioterapia y a 235 pacientes para recibir quimioterapia más trastuzumab, en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo metastásico, y que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica. La quimioterapia consistió en una antraciclina (doxorubicina o epirubicina) más ciclofosfamida para pacientes que nunca antes habían recibido una antraciclina, o paclitaxel para pacientes que habían recibido antraciclina adyuvante (postoperatoria). Administraron seis ciclos de doxorubicina o epirubicina más ciclofosfamida o paclitaxel una vez cada tres semanas. El trastuzumab se administró por vía intravenosa con una dosis de carga de 4 mg/kg seguido de 2 mg/kg una vez por semana, hasta que hubo evidencia de progresión de la enfermedad. El objetivo primario del estudio fue el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, mientras que los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva, el tiempo de duración de la respuesta, la supervivencia y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (esto

incluye la progresión de la enfermedad, muerte o interrupción del tratamiento). La mediana de tiempo en el estudio fue de 40 semanas para el grupo que recibió quimioterapia más trastuzumab y 25 semanas para el grupo que recibió quimioterapia únicamente. Esta diferencia de tiempo refleja claramente el mayor tiempo de progresión de la enfermedad en el grupo que recibió tratamiento combinado. Las características básicas de las pacientes fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Los resultados obtenidos fueron muy claros en los dos grupos de tratamiento: el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo asignado a quimioterapia más trastuzumab fue de 7,4 meses, mientras que en el grupo que recibió únicamente quimioterapia fue de 4,6 meses ($p < 0,001$). Esta diferencia fue aún más evidente en los subgrupos, ya que el tiempo medio de progresión de la enfermedad fue de 7,8 meses en el grupo que recibió antraciclina, ciclofosfamida y trastuzumab, en comparación con los 6,1 meses en el subgrupo que recibió solo antraciclina y ciclofosfamida ($p < 0,001$). Lo mismo se observó para el subgrupo que recibió paclitaxel y trastuzumab (mediana del tiempo hasta la progresión fue de 6,9 meses, en comparación con los 3 meses en el grupo que recibió paclitaxel solo $p < 0,001$). La eficacia de trastuzumab se observó de manera consistente en ambos grupos.

Por un lado, la adición de trastuzumab a la quimioterapia se asoció con una tasa más alta de la respuesta global (50% frente al 32%, $p < 0,001$), mayor duración de la respuesta del tratamiento (mediana de 9,1 frente al 6,1 meses, $p < 0,001$), menor tiempo de fracaso del tratamiento (mediana de 6,9 frente al 4,5 meses; $p < 0,001$) y menor tasa de mortalidad (22% frente al 33%, $p = 0,008$), en comparación con el grupo que recibió quimioterapia únicamente. Por otro lado, la media de supervivencia global fue de 25,1 meses en el grupo que recibió quimioterapia más trastuzumab y 20,3 meses en el grupo que recibió quimioterapia solo ($p = 0,046$).

- **SEGURIDAD:**

En cuanto a los efectos adversos observados, aproximadamente el 25% de las pacientes tuvieron escalofríos, fiebre, hipotensión moderada y

broncoespasmo leve durante la infusión del trastuzumab. Sin embargo, el efecto adverso más importante fue la disfunción cardíaca, que tuvo lugar en el 27% de las pacientes del grupo que recibió antraciclina, ciclofosfamida y trastuzumab; 8% del grupo que recibió únicamente antraciclina y ciclofosfamida; 13% del grupo que recibió paclitaxel y trastuzumab y un 1% del grupo que recibió paclitaxel solamente. Además, se atribuyeron dos eventos adversos adicionales al tratamiento con trastuzumab: un accidente cerebrovascular embólico como posible complicación de la disfunción cardíaca y dolor de pecho después de 49 dosis de trastuzumab.

III. Ensayos NSABP B-31/NCCTG N9831⁴¹

Los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 son dos ensayos clínicos llevados a cabo para comparar la quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo extirpado quirúrgicamente.

- A. Por un lado, el ensayo NSABP B-31 compuesta por 2043 pacientes comparó cuatro ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel (**grupo 1**) cada 3 semanas con el mismo régimen de quimioterapia más 52 semanas de trastuzumab en el momento de la administración del primer ciclo de Paclitaxel (**grupo 2**).
- B. Por otro lado, el ensayo N9831 dividió 1633 pacientes en tres grupos: comparó cuatro ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de 12 dosis semanales de paclitaxel (**brazo A**), con cuatro ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de 52 semanas de trastuzumab después de completar la terapia con paclitaxel (**brazo B**), y con cuatro ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de 52 semanas de trastuzumab en el momento de comienzo con el primer ciclo Paclitaxel (**brazo C**).

Como se puede observar en ambos estudios, no hubo mucha diferencia en cuanto al tratamiento en general. Sin embargo, tanto en el grupo control de ambos ensayos como en el grupo 2 (ensayo NSABP) y el brazo C (ensayo NCCTG) sí hubo una diferencia en cuanto a la programación del tratamiento con

paclitaxel. Como consecuencia, debido a que el **grupo 1 y 2** del ensayo B-31 son similares a los **brazos A y C** del ensayo NCCTG, el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) en Estados Unidos y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) dieron el permiso de un análisis conjunto diseñado por ambos ensayos (NSABP B-31 y NCCTG N9831) que permitiera combinar los datos obtenidos del grupo 1 (ensayo NSABP) y del brazo A (ensayo NCCTG) (referidos como grupos control) para compararlos con el grupo 2 y brazo C (referidos como grupos de trastuzumab). El **brazo B** del ensayo N9831 fue excluido del análisis porque el trastuzumab no se administró simultáneamente con Paclitaxel. En ambos ensayos, sólo aquellas pacientes con una puntuación de 3+ o más de los tumores para HER2 en la prueba IHQ o con una amplificación génica comprobada por la prueba FISH fueron elegibles. El objetivo primario fue la supervivencia libre de enfermedad. Mientras que los objetivos secundarios fueron la supervivencia general, el tiempo hasta la recurrencia de la enfermedad o la muerte por cáncer de mama. La media de seguimiento combinada fue de dos años (2,4 años para NSABP y 1,5 años para NCCTG).

En el análisis por intención de tratar, y después de analizar a todas las pacientes vivas y sin enfermedad a los tres años, la supervivencia libre de enfermedad fue del 75,4% en el grupo control (grupo 1 y brazo A) y del 87,1% en el grupo trastuzumab (grupo 2 y brazo C). Mientras que a los cuatro años, los respectivos porcentajes fueron 67,1% y 85,3%. La tasa de supervivencia absoluta a los tres años fue del 94,3% en el grupo trastuzumab y del 91,7% en el grupo control (HR = 0,67). Mientras que a los cuatro años, estas tasas fueron 91,4% y 86,6% respectivamente.

A pesar de que hubo 62 muertes en el grupo trastuzumab, por las 92 muertes en el grupo control con una tasa de riesgo (HR) de 0,67; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0,48 - 0,93; $p = 0,015$), la terapia con trastuzumab se asoció con una reducción del 33% en el riesgo de muerte ($p = 0,015$). Además, hubo una reducción del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad con trastuzumab secuencial.

- **SEGURIDAD:**

En cuanto a los efectos adversos observados, se informaron casos raros de neumonitis intersticial que en algunos casos parecían estar relacionados con la terapia con trastuzumab. En el ensayo NSABP, cuatro pacientes del grupo trastuzumab tenían neumonitis intersticial, mientras que en el ensayo NCCTG, cinco pacientes del grupo trastuzumab presentaron esta patología. Sin embargo, el principal evento adverso asociado con la terapia con trastuzumab entre pacientes con exposición previa a antraciclina fue de nuevo la disfunción cardíaca. La incidencia acumulada a los tres años de la insuficiencia cardíaca congestiva de clase III, IV o muerte por causas cardíacas en el grupo trastuzumab fue del 4,1% en el ensayo NSABP y del 2,9% en el ensayo NCCTG.

IV. Ensayo BCIRG-006⁴²

El ensayo BCIRG-006 es un ensayo internacional, multicéntrico y controlado donde asignaron al azar a 3222 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo invasivo y con ganglios positivos o negativos (o de alto riesgo) para recibir tres regímenes de tratamiento: doxorubicina y ciclofosfamida seguidas de docetaxel cada 3 semanas (grupo 1 o control), el mismo régimen de tratamiento más 52 semanas de trastuzumab (grupo 2) y, por último, docetaxel y carboplatino más 52 semanas de trastuzumab (grupo 3). El objetivo principal de este estudio era evaluar la eficacia y la seguridad de un nuevo régimen de tratamiento (grupo 3) no basado en antraciclina con la adición de trastuzumab. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Mientras que los objetivos secundarios fueron la supervivencia global y la seguridad cardíaca.

En el análisis de la población con intención de tratar, se observó un beneficio significativo con respecto a la supervivencia libre de enfermedad y global en ambos grupos tratados con regímenes que contenían trastuzumab, en comparación con el grupo que recibió únicamente quimioterapia (grupo 1 o control) (HR para la SLE de 0,49 y 0,61 para el grupo 2 y 3, respectivamente), después de una mediana de seguimiento de 65 meses. Sin embargo, no hubo

diferencias significativas entre los dos brazos que contienen trastuzumab. Las estimaciones para la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, había una tasa de supervivencia sin enfermedad del 75% entre las pacientes que formaban el grupo control (doxorubicina y ciclofosfamida seguidas de docetaxel), el 84% para aquellas que recibieron doxorubicina y ciclofosfamida seguidas de docetaxel más trastuzumab y el 81% entre los que recibieron docetaxel y carboplatino más trastuzumab. Además, las tasas estimadas para la supervivencia global fueron 87%, 92% y 91%, respectivamente para los tres grupos. Como se puede observar con los datos, no se encontraron diferencias significativas en la eficacia (supervivencia libre de enfermedad o global) entre los dos regímenes de trastuzumab, aunque ambos fueron superiores al grupo control.

- **SEGURIDAD:**

En el momento de análisis de la función cardíaca, la incidencia de la insuficiencia cardíaca congestiva en los dos regímenes que contienen trastuzumab fue mayor en el grupo 2 (2%) (recibió doxorubicina y ciclofosfamida seguidas de docetaxel más trastuzumab) que en el grupo 3 (0,4%) que recibió docetaxel y carboplatino más trastuzumab ($p < 0,001$). Esta incidencia también fue mucho menor en el grupo control (0,7%).

V. Ensayo NOAH⁴³

El ensayo Neoadyuvante Herceptin (NOAH) es un ensayo internacional, abierto y de fase III, donde evaluaron la eficacia de 1 año de trastuzumab neoadyuvante y adyuvante en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado. Para ello, asignaron al azar 235 pacientes con sobreexpresión del receptor HER2 para recibir solo quimioterapia (doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo) (grupo 1) y el mismo régimen de quimioterapia más trastuzumab neoadyuvante seguido de 1 año de trastuzumab adyuvante (grupo 2). El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad. Mientras que los objetivos secundarios

fueron la respuesta patológica completa y total (tanto en la mama como en la axila), respuesta clínica general, la seguridad cardíaca y la supervivencia global.

Después de una media de 3,2 años de seguimiento, se informaron de mejoras significativas en el grupo que llevaba trastuzumab adyuvante respecto al grupo que recibió quimioterapia únicamente. Los resultados observados para la supervivencia libre de eventos a los 3 años fueron del 71% (IC 95% de 61-78) en el grupo de trastuzumab y del 56% (IC 95% de 46-65) en el grupo sin trastuzumab. El cociente de riesgo (HR) para el objetivo primario en el grupo trastuzumab fue de 0,59 (IC 95% de 0,38-0,90) en comparación con el grupo que recibió quimioterapia únicamente. Además, se observó una reducción del 41% del riesgo de recurrencia, progresión o muerte con la adición de trastuzumab. Por lo que, las recurrencias locales y distantes fueron menos frecuentes para las pacientes tratadas con trastuzumab que aquellas tratadas con quimioterapia solo. Para finalizar, la supervivencia global a los 3 años fue del 87% (IC 95% de 79-92) y 79% (IC 95% de 70-86), respectivamente. Como se puede observar con los resultados, la adición de trastuzumab mejoró significativamente las tasas de respuesta patológica completa en pacientes con enfermedad HER2 positiva.

- **SEGURIDAD:**

Los efectos adversos observados no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, aunque más pacientes en el grupo con trastuzumab sufrieron una reducción de grado 1 de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Durante el periodo de tratamiento y seguimiento, sólo 2 pacientes sufrieron un descenso de grado 2 de la FEVI y otras dos sufrieron una insuficiencia cardíaca congestiva.

VI. Ensayo FinHer⁴⁴

El ensayo Finland Herceptin (FinHer) es un ensayo abierto, prospectivo, multicéntrico, de fase III y realizado en Finlandia. En él, 232 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo fueron asignadas aleatoriamente en dos grupos para recibir tres ciclos de docetaxel (**grupo 1**) o vinorelbina (**grupo 2**), seguidos de

tres ciclos de fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida en ambos grupos. Posteriormente, todas fueron asignadas para recibir o no trastuzumab (116 mujeres en cada grupo). El objetivo primario fue la supervivencia libre de enfermedad a distancia y la supervivencia libre de recurrencia; mientras que los objetivos secundarios fueron la supervivencia global y la seguridad cardiaca (con especial atención a la FEVI).

Tras una media de seguimiento de 62 meses, los resultados sobre la eficacia y la seguridad relacionado con el trastuzumab fueron muy claros, ya que todas las pacientes tratadas con trastuzumab experimentaron una mejoría muy significativa respecto a la supervivencia libre de enfermedad distante (SLED) que aquellas mujeres que recibieron quimioterapia solamente (HR = 0,65; IC 95% del 0,38 a 1,12; $p = 0,12$). De hecho, cuando se hizo un análisis para aquellas mujeres con metástasis ganglionares axilares, los resultados observados también fueron mejores, ya que las pacientes tratadas con trastuzumab obtuvieron una supervivencia libre de enfermedad distante más favorable (HR 0,57; IC 95% del 0,33 a 0,99; $p = 0,047$). Además, la supervivencia libre de enfermedad distante (SLED) fue superior para aquellas pacientes que recibieron docetaxel seguido de fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida más trastuzumab adyuvante, en comparación con aquellas que recibieron docetaxel y fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida sin trastuzumab (HR = 0,32; IC 95% del 0,12 a 0,89; $P = 0,029$) y vinorelbina, fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida y trastuzumab (HR = 0,31; IC 95% del 0,11 a 0,83; $p = 0,020$). Además, el grupo de pacientes que recibieron trastuzumab tuvieron mayor supervivencia global y menos recurrencia a distancia.

- **SEGURIDAD**

Durante el tratamiento, se observó un pequeño aumento de la toxicidad cardiaca, aunque no hubo una diferencia significativa entre los grupos que recibieron trastuzumab y los que no. Igualmente, no se observó un descenso de la FEVI en las pacientes tratadas con trastuzumab (65%) en comparación con las mujeres tratadas con quimioterapia sin trastuzumab

(66% a 62%). Sólo una paciente tratada con trastuzumab fue diagnosticada con insuficiencia cardíaca sintomática.

VII. Ensayo M77001⁴⁵

El estudio M77001 es un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico, multinacional y de Fase II. En él, 186 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo metastásico fueron asignadas al azar en dos grupos (93 pacientes en cada grupo), con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del trastuzumab. Para ello, compararon el grupo 1 o control (seis ciclos de docetaxel de 100 mg/m² cada 3 semanas) con el grupo 2 (recibieron el mismo régimen de quimioterapia más trastuzumab: dosis de carga de 4 mg/kg seguido de 2 mg/kg cada semana) hasta observar la progresión de la enfermedad. Las características basales de las pacientes estaban bien equilibradas entre los dos grupos, aunque había más pacientes con enfermedad con los receptores de estrógeno y progesterona (ER/PR) positiva en el grupo que solo recibió docetaxel en comparación con el grupo que llevaba trastuzumab (56% frente a 41%). Las pacientes que tenían metástasis cerebral, insuficiencia cardíaca significativa, infarto de miocardio, angina de pecho inestable, arritmia incontrolada o enfermedad pulmonar avanzada o disnea severa no fueron elegibles para el ensayo.

Después de una mediana de seguimiento de 40,9 meses del grupo con trastuzumab más docetaxel y 35,9 meses del grupo control, la adición de trastuzumab tuvo una ventaja muy superior en comparación del grupo que no recibió trastuzumab en términos de respuesta global (61% frente al 34%; $p = 0,0002$), supervivencia global (media de 31,2 frente a 22,7 meses; $p = 0,0325$), tiempo hasta la progresión de la enfermedad (media de 11,7 frente a 6,1 meses; $p = 0,0001$), tiempo hasta el fracaso del tratamiento (media de 9,8 frente a 5,3 meses; $p = 0,0001$) y duración de la respuesta (media de 11,7 frente a 5,7 meses; $p = 0,009$).

- **SEGURIDAD:**

El ensayo también tuvo como objetivo analizar el perfil de seguridad de trastuzumab en combinación con docetaxel frente a docetaxel solo. De forma general, hubo poca diferencia en el número y gravedad de los efectos adversos entre los grupos. Se observaron casos de neutropenia con mayor frecuencia en el grupo con trastuzumab (32%) que el grupo sin trastuzumab (22%), y hubo una incidencia ligeramente mayor de neutropenia febril en el grupo con trastuzumab (23% frente al 17%). Además, una paciente en el grupo con trastuzumab sufrió insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento, y otra paciente experimentó insuficiencia cardíaca 5 meses después del tratamiento con trastuzumab.

5. DISCUSIÓN

El trastuzumab es uno de los anti-HER2 más investigados en el entorno clínico, tanto en monoterapia como en combinación con fármacos quimioterapéuticos estándar. Gracias a estos estudios, ahora la supervivencia global así como la supervivencia libre de enfermedad o de recaídas para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo han sido mejoradas de forma significativa. A pesar de este hecho, la duración, la dosis óptima y la estrategia más adecuada de administración del trastuzumab todavía siguen sin tener una definición clara.

Los ensayos de monoterapia con trastuzumab semanal como tratamiento de primera línea^{28,35} han demostrado que es activa y bien tolerada en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo metastásico. Del mismo modo, el ensayo Schmid S, et al³⁴ ha demostrado que, aproximadamente una cuarta parte de las pacientes con cáncer de mama HER2 positiva tenían al menos 6 meses de control de la enfermedad con trastuzumab como agente único. En este hecho coinciden casi todos los ensayos, donde se observaron respuestas objetivas en pacientes con diferentes factores pronósticos, como el estado del receptor hormonal, el lugar de metástasis, la duración de la respuesta y la duración del tiempo libre de enfermedad. Además, en los ensayos que llevaron a la aprobación de trastuzumab como tratamiento para pacientes con cáncer de

mama HER2 positivo^{28,35}, el trastuzumab se administró con una dosis de carga de 4 mg/kg por vía intravenosa seguida de una dosis semanal de 2 mg/kg, pauta que actualmente es la estándar. No obstante, ensayos recientes como el realizado por Baselga J, et al³⁶, en el que se usaron dosificaciones más altas (dosis de carga de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas) han podido demostrar que se obtiene la misma eficacia y tolerabilidad con trastuzumab. A pesar de esta eficacia mostrada, esta alta dosis de trastuzumab no mostró ningún beneficio respecto a la dosis estándar en cuanto a la eficacia se refiere. Por lo contrario, lo que sí observaron fue que la terapia semanal con trastuzumab tiene un perfil de seguridad mucho más favorable.

Estos hallazgos favorables de estos ensayos, sugieren que no existe una desventaja para aquellas pacientes que reciben trastuzumab como agente único como terapia de primera línea tanto en estadio temprano como para la enfermedad metastásica. Del mismo modo, como se demostró en un subconjunto de pacientes del ensayo Schmid S, et al³⁴, se puede tener un control de la enfermedad a largo plazo solo con trastuzumab, evitando o al menos aplazando la toxicidad asociada a la quimioterapia sin comprometer los resultados. Sin embargo, se necesita más investigación sobre los biomarcadores para mejorar el valor predictivo de ciertos factores clínicos que permitirán la identificación precoz y de manera efectiva de estos grupos específicos de pacientes que podrían beneficiarse de esta estrategia con trastuzumab. Pero, a rasgos generales, estos ensayos han demostrado que pacientes tratadas con trastuzumab en la monoterapia no tuvieron una reducción de la calidad de vida sino que pareció mejorar en pacientes con respuestas objetivas. Por lo que, los resultados colectivos de estos ensayos justifican la necesidad de realizar exploraciones adicionales con trastuzumab como agente único para determinar si sería adecuado administrar este fármaco solo u optar por otra estrategia.

Siguiendo la misma línea que los ensayos con trastuzumab en monoterapia, los ensayos adyuvantes de trastuzumab también han proporcionado información útil sobre la eficacia y la seguridad de combinar trastuzumab con agentes específicos de quimioterapia en la práctica clínica. Los ensayos Slamon JD et

al⁴⁰ y NSABP B-31/NCCTG N9831⁴¹, han demostrado que el trastuzumab se puede combinar con un régimen estándar de antraciclina seguido de paclitaxel. El ensayo BCIRG-006⁴² demostró que el trastuzumab se puede combinar con un régimen estándar de antraciclina seguido de docetaxel y un régimen no basado en antraciclina, y lo mismo hizo el ensayo M7700⁴⁵. Mientras tanto, los ensayos HERA³⁹ y NOAH⁴³ han podido demostrar la eficacia de trastuzumab con un régimen estándar de quimioterapia en una duración de 1 año.

Adicionalmente, a pesar de las diferencias en las poblaciones de pacientes, tales como la presencia o no de enfermedad con los ganglios negativos, regímenes de quimioterapia, y el tiempo de seguimiento, la terapia adyuvante con trastuzumab está asociada con un efecto beneficioso tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo. Además, los estudios han mostrado de manera eficaz una reducción del riesgo de recurrencia en mujeres con cáncer de mama precoz con alto riesgo de recaída, aunque este beneficio no es muy alto en pacientes con metástasis. Los datos obtenidos de los grupos de trastuzumab de 1 y 2 años del estudio HERA³⁹ han proporcionado información valiosa sobre si extender el tratamiento más allá de 1 año ofrece un beneficio adicional. Interpretando estos resultados, se ha visto que se obtiene la misma eficacia entre 1 y 2 años de trastuzumab adyuvante para pacientes con cáncer de mama HER2; y que, 2 años de trastuzumab no proporciona ningún beneficio adicional sino mayor toxicidad en comparación con trastuzumab de 1 año. Además, al observar los resultados de otros ensayos, se ve que hubo un tiempo de supervivencia global significativamente más largo con 1 año de trastuzumab adyuvante en el ensayo NOAH⁴³, y en el análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31/NCCTG N9831⁴¹. A pesar de esta evidencia, sería muy conveniente realizar más estudios y de forma detallada sobre este aspecto. Por tanto, los resultados de los estudios HERA³⁹ y NSABP B-31/NCCTG N9831⁴¹ confirman que la adición de un año de trastuzumab a los regímenes de quimioterapia adyuvante que contienen antraciclina y taxanos proporciona un beneficio aceptable para mujeres con cáncer de mama HER2 positivo, tanto en términos de recurrencia como de supervivencia. Por lo que, estos datos de los ensayos proporcionan una variedad

de opciones de tratamiento efectivas basadas en trastuzumab para los especialistas. Además, si bien existe creencia sobre el beneficio del trastuzumab, todavía varias preguntas siguen sin respuesta sobre cuestiones como la vía o los regímenes óptimos de tratamiento. Asimismo, todos los resultados de los estudios presentados en esta revisión utilizaron la vía intravenosa como vía principal de administración del trastuzumab, ya que a través de esta vía, la eficacia y la seguridad del fármaco está totalmente demostrada. Sin embargo, en la actualidad hay ensayos en curso para comprobar otras vías de administración como puede ser la vía subcutánea, ya que esta vía podría ser una opción con garantías en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo debido a factores como la comodidad, la utilización de los recursos, tanto humanos como materiales y así como la preferencia de las propias pacientes.

En la actualidad, no se sabe con certeza qué régimen basado en trastuzumab es el más efectivo en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo porque, como se ha comentado anteriormente, las diferencias en el diseño de los estudios no permiten establecer comparaciones entre los diferentes ensayos clínicos adyuvantes. Sin embargo, lo que sí está claro, es que la eficacia de trastuzumab no parece variar en relación con la duración y la administración simultánea o secuencial. El seguimiento llevado a cabo por el ensayo BCIRG-006⁴² ha ayudado a comprender que el trastuzumab es muy efectivo cuando es administrado en combinación con un régimen de quimioterapia que no contenga antraciclina, ya que se observó menos efectos adversos y menos cardiotoxicidad. Esto puede ser debido a que la combinación de trastuzumab y taxanos más quimioterapia basada en antraciclina aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV. No obstante, cabe destacar que es recomendable interpretar estos datos con mucha precaución, ya que es probable que ningún régimen sea óptimo en todas las situaciones. En el tratamiento de las pacientes se debe de considerar la tasa de beneficio-riesgo en base a cada paciente individual.

En cuanto a los efectos adversos, el perfil de seguridad de trastuzumab es diferente al de la mayoría de los agentes de quimioterapia estándar. Ensayos como Vogel CL, et al³⁵, y los ensayos adyuvantes con trastuzumab, coinciden en que la mayoría de los efectos adversos más comunes relacionados con el tratamiento tuvieron lugar después de la primera infusión, y estos efectos son mucho menos frecuentes después de la segunda y posteriores infusiones. Los más comunes se caracterizaron por escalofríos, fiebre y náuseas. Sin embargo, no se vió una evidencia clara de una relación directa entre la dosis, la gravedad o la frecuencia de estos efectos adversos. También, es importante destacar que no se observaron efectos adversos nuevos o inesperados en los ensayos clínicos adyuvantes, y el trastuzumab fue generalmente bien tolerado en todos los estudios. Por el contrario, el efecto adverso más significativo atribuido al trastuzumab ha sido la disfunción cardíaca, que ocurrió en el 2-5% de las pacientes en los ensayos de monoterapia con trastuzumab^{35,36} y entre el 3-17% en los ensayos adyuvantes^{40,41,44}. Dentro de estas toxicidades, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) fue más homogénea entre los ensayos que el descenso de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Otro punto a tener en cuenta, es que el mecanismo concreto por el cual se produce la disfunción cardíaca asociado con trastuzumab no se conoce muy bien, pero se han propuesto varias hipótesis, aunque, cada vez hay más pruebas experimentales que respaldan un efecto tóxico directo por bloqueo del receptor HER2 en el corazón.

Además, la evaluación de la seguridad cardíaca y la duración del seguimiento difieren entre los ensayos adyuvantes, por eso, es recomendable que las comparaciones con respecto a la seguridad cardíaca se afronten con muchísima precaución. Actualmente, se necesita una atención meticulosa en la selección de pacientes y se debe controlar la función cardíaca de todas las pacientes que comienzan el tratamiento con trastuzumab, ya que el beneficio de trastuzumab podría ser eclipsado por la toxicidad cardíaca, sobretodo en pacientes con mayor riesgo cardiovascular. Los riesgos de disminución de la FEVI parecían mayores en pacientes que recibieron trastuzumab de manera secuencial, que en las pacientes que lo recibieron simultáneamente. A pesar de todo, un seguimiento

más prolongado de las pacientes podría proporcionar más información sobre la seguridad a largo plazo y la relevancia clínica de los efectos cardíacos asociados con trastuzumab y determinar qué régimen de administración de trastuzumab junto con los agentes quimioterapéuticos es más favorable. Ciertamente es que, hay mayor incidencia de toxicidades cardíacas en los regímenes en los que se administró trastuzumab durante un período más prolongado³⁹.

En suma, a vista de los resultados, el trastuzumab como agente único es una opción para el tratamiento de primera línea de mujeres con cáncer de mama HER2 positivo, aunque faltarían más estudios sobre la toxicidad cardíaca. A parte, la mayoría de las pacientes que sufrieron ICC sintomática mejoraron con tratamientos cardíacos y, la continuación del tratamiento con trastuzumab o la reanudación del tratamiento después de la resolución de las anomalías cardíacas pueden ser seguras en algunas mujeres con cáncer de mama metastásico que desarrollan signos de disfunción cardíaca en las fases iniciales. Por lo tanto, en el contexto adyuvante, el tratamiento continuado con trastuzumab está contraindicado si hay alguna evidencia de disfunción cardíaca, y es importante vigilar el descenso de la FEVI.

6. CONCLUSIONES

Como se ha podido observar con los resultados de los principales estudios clínicos, la fase donde se ha obtenido mayor beneficio con trastuzumab es en el marco adyuvante, ya que su utilización ha supuesto una importante reducción del riesgo de recaídas, ha aumentado el tiempo de supervivencia libre de enfermedad así como la reducción de la mortalidad en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo. Así mismo, la administración de trastuzumab como agente único ha mostrado una tasa de respuesta patológica completa significativamente elevada y es activa y bien tolerada. A pesar de esta evidencia, todavía el uso del trastuzumab como agente único no es del todo recomendado ya que hacen falta más estudios en ese sentido.

Por otro lado, los resultados demuestran que el trastuzumab ha supuesto un valor importante a las opciones terapéuticas existentes para el tratamiento del

cáncer de mama HER2 positivo tanto a nivel local como a nivel metastásico, y proporciona enormes beneficios clínicos que incluyen el aumento de la supervivencia global y la mejora de la calidad de vida de las pacientes, comparada a la tasa de supervivencia encontrada con la utilización de quimioterapia únicamente.

Además, basándose en la gran cantidad de evidencia existente sobre el uso de trastuzumab en ensayos clínicos, un año de trastuzumab es la duración estándar de tratamiento en función de la tasa de beneficio-riesgo. Actualmente, la estrategia de tratamiento que más se utiliza a nivel clínico es la asociación de trastuzumab a la quimioterapia, ya que proporciona un beneficio clínico enorme con aumento de la supervivencia global. Sin embargo, como se ha podido observar en algunos estudios clínicos, la administración de trastuzumab junto a la quimioterapia de forma concurrente o secuencialmente, puede suponer un daño cardíaco, que por otro lado, es reversible habitualmente con la suspensión del tratamiento.

Para terminar, la administración del trastuzumab se suele hacer normalmente por vía intravenosa. Sin embargo, el tratamiento prolongado en la mayoría de los casos, y la necesidad de una administración intravenosa periódica, ha supuesto una gran carga asistencial en los hospitales, por lo que la formulación subcutánea de trastuzumab con una dosis fija de 600 mg, supone un gran avance y una alternativa a tener en cuenta.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Puente J, Velasco de G. El cáncer y su desarrollo. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2019. Disponible en: <http://www.seom.org>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel LR, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 0:1-41.DOI:[10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660) o disponible en: <https://www.iarc.who.int/infographics/world-cancer-day-2021/>
3. Sociedad Americana para el Cáncer. Acerca del Cáncer de mama. 2019. Disponible en: <http://www.cancer.org/es/cancer>
4. BREASTCANCER.ORG. Cancer de mama metastásico y recurrente. 1999-2017. Disponible en: <http://www.breastcancer.org/es/>

5. Kern Pharm biologics. Cáncer de mama: signos y síntomas. 2020. Disponible: <https://kernpharmbiologics.com/pacientes/unamigaatulado/sintomas/>
6. Losada-Echeberría M, Herranz-López M, Micol V, Barraón-Catalán E. Polyphenols as Promising Drugs against Main Breast Cancer Signatures. *Antioxidants*. 2017; 6 (4): 88. DOI: [10.3390/antiox6040088](https://doi.org/10.3390/antiox6040088)
7. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 2015; 5 (10): 2929-43. PMID: [PMC4656721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26146567/) (PUBMED)
8. Tang P, Wang J, Bourne P. Molecular classifications of breast carcinoma with similar terminology and different definitions: are they the same?. *Hum Pathol*. 2008; 39(4): 506-513. DOI: [10.1016/j.humpath.2007.09.005](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.09.005)
9. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. First-line Herceptin Monotherapy in Metastatic Breast Cancer. *Oncology*. 2001; 61 Suppl 2: 37-42. DOI: [10.1159/000055400](https://doi.org/10.1159/000055400)
10. Baselga J. Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trials. *Oncology*. 2001; 61 Suppl 2:14-21. DOI: [10.1159/000055397](https://doi.org/10.1159/000055397)
11. Mittendorf A. E, Yun W, Scaltriti M, Meric-Bernstam F, Hunt K. K, Dawood S, et al. Loss of HER2 Amplification Following Trastuzumab-Based Neoadjuvant Systemic Therapy and Survival Outcomes. *Clin Cancer Res*. 2009; 15 (23): 7381-8. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1735](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1735)
12. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989; 244 (4905): 707-712. DOI: [10.1126/science.2470152](https://doi.org/10.1126/science.2470152)
13. Paik S, Hazan R, Fisher R E, Sass E R, Fisher B, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 1990; 8 (1): 103-112. DOI: [10.1200/JCO.1990.8.1.103](https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.1.103)
14. Norton N, Fox N, McCarl AC, Tenner SK, Ballman C, Erskine LC, et al. Generation of HER2-specific antibody immunity during trastuzumab adjuvant therapy associates with reduced relapse in resected HER2 breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2018; 20 (52). DOI: [10.1186/s13058-018-0989-8](https://doi.org/10.1186/s13058-018-0989-8)
15. Sonnenblick A, Brohée S, Fumagalli D, Rothé F, Vincent D, Ignatiadis M, et al. Integrative proteomic and gene expression analysis identify potential biomarkers for adjuvant trastuzumab resistance: analysis from the Fin-her phase III randomized trial. *Oncotarget*. 2015; 6: 30306-30316. DOI: [10.18632/oncotarget.5080](https://doi.org/10.18632/oncotarget.5080)
16. Knutson LK, Clynes R, Shreeder B, Yeramian P, Kemp pK, Ballman K, et al. Improved Survival of HER2+ Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab and Chemotherapy Is Associated with Host Antibody Immunity against the HER2 Intracellular Domain. *Cancer Res*. 2016; 76 (13): 3702-3710. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-15-3091](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3091)
17. Prasad A, Sunil C, Manoj N, Shashank D, Jamila J. A comparative phase III clinical study to evaluate efficacy and safety of TrastuRel™ (biosimilar trastuzumab) and innovator trastuzumab in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-overexpressing breast cancer. *Indian J Cancer*. 2017; 54 (4): 664-668: DOI: [10.4103/ijc.IJC_449_17](https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_449_17)
18. Gschwind A, Fischer O, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4 (5): 361-370. DOI: [10.1038/nrc1360](https://doi.org/10.1038/nrc1360)
19. Yarden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2, 127–137 (2001). DOI: <https://doi.org/10.1038/35052073>
20. 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 oncogene. *Science*. 1987; 235 (4785): 177-182. DOI: [10.1126/science.3798106](https://doi.org/10.1126/science.3798106)
21. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemother Res Pract*. 2012; 2012: 743193. DOI: [10.1155/2012/743193](https://doi.org/10.1155/2012/743193)
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365 (9472): 1687-1717. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0)

23. Ring AE, Ellis PA. Taxanes in the treatment of early breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2005; 31 (8): 618-627. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.09.005>
24. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2019; 4: 34. DOI:[10.1038/s41392-019-0069-2](https://doi.org/10.1038/s41392-019-0069-2)
25. Quartino AL, Li J, Visich J, Li C, Jin YJ, Lum BL, et al. Population pharmacokinetic and exposure–response analysis for trastuzumab administered using a subcutaneous “manual syringe” injection or intravenously in women with HER2-positive early breast cancer. *Cancer ChemotherPharmacol.*2016;77:77–88. DOI:<https://doi.org/10.1007/s00280-015-2922-5>
26. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivovarov X, Ahn JS, Melichar B, Chen SC, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HannaH Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.*2019;5(5):e190339. DOI:[10.1001/jamaoncol.2019.0339](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0339)
27. Albanell J, Codony J, Rovira A, Mellado B, Gascón P. Mechanism of Action of Anti-HER2 Monoclonal Antibodies: Scientific Update on Trastuzumab and 2C4. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 532: 253-68. DOI:https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0081-0_21
28. Cobleigh AM, Vogel LC, Tripathy D, Robert JN, Scholl S, Fehrenbacher L, 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(9): 2639-2639. DOI:[10.1200/JCO.1999.17.9.2639](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.9.2639)
29. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Annals of Oncology.* 2008; 19 (6): 1090-1096. DOI:[10.1093/annonc/mdn005](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn005)
30. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1273-1283. DOI:[10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383)
31. Earl MH, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2019; 393 (10191): 2599-2612. DOI:[10.1016/S0140-6736\(19\)30650-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30650-6)
32. Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (34): 5838-47. DOI:[10.1200/JCO.2009.22.1507](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.1507)
33. Kern Pharma biologics. Cáncer de mama: signos y síntomas. 2020. Disponible en: <https://kernpharmabiologics.com/herzuma-es-trastuzumab/>
34. Schmid S, Klingbiel D, Aebi S, Goldhirsch A, Mamot C, Munzone E, et al. Long-term responders to trastuzumab monotherapy in first-line HER-2+ advanced breast cancer: characteristics and survival data. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 902. DOI: [10.1186/s12885-019-6105-3](https://doi.org/10.1186/s12885-019-6105-3)
35. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, 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 (3): 719-26. DOI:[10.1200/JCO.2002.20.3.719](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.3.719)
36. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly Schedule. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (10): 2162-2171. DOI: [10.1200/JCO.2005.01.014](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.014)
37. Rossi M, Carioli G, Bonifazi M, Zambelli A, Franchi M, Moja L, et al. Trastuzumab for HER2+ metastatic breast cancer in clinical practice: Cardiotoxicity and overall survival. *Eur J Cancer.* 2016; 52: 41-49. DOI:[10.1016/j.ejca.2015.09.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.012)
38. Bonifazi M, Franchi M, Rossi M, Zambelli A, Moja L, Zamboni A, et al. Long term survival of HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab-based adjuvant regimen: a large cohort study from clinical practice. *Breast.* 2014; 23 (5): 573-578. DOI: [10.1016/j.breast.2014.05.022](https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.05.022)

39. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelder RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017; 389 (10075): 1195-1205. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
40. Slamon JD, Leyland-Jones B, Shark S, Fuchs H, Paton V, Pharma D, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344 (11): 783-792. DOI: [10.1056/NEJM200103153441101](https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101)
41. Romond H.E, Perez A.E, Bryant J, Suman J.V, Geyer E.C, Davidson E.N, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J med*. 2005; 353: 1673-1684. DOI:[10.1056/NEJMoa052122](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122)
42. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365 (14): 1273-83. DOI: [10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383)
43. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010; 375 (9712): 377-384. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4)
44. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide With Either Docetaxel or Vinorelbine, With or Without Trastuzumab, As Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (34): 5685-92. DOI:[10.1200/JCO.2008.21.4577](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4577)
45. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, 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 (19): 4265-4274. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.173](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.173)

