

TRASTUZUMAB EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2+

Pérez López, S., Licenciada en Farmacia, Residente II; **Muros de Fuentes, B.**, Licenciada en Farmacia, Farmacéutica Adjunta; **Fernández-Ovies, J. M.**, Licenciado en Farmacia, Farmacéutico Adjunto; **Blanco Bermejo, C.**, Licenciada en Farmacia, Residente II; **Mora Santiago, R.**, Licenciada en Farmacia, Residente III; **Tutau Gómez, F.**, Licenciado en Farmacia, Residente III.

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Palabras clave:

Anticuerpo monoclonal. Trastuzumab. HER2/neu. Cáncer de mama metastásico.

Resumen:

Trastuzumab es un nuevo anticuerpo monoclonal utilizado en el cáncer de mama metastásico que sobreexpone el receptor HER2. La sobreexpresión de dicho receptor está presente entre el 20-30% de los tumores de mama y es un signo de mal pronóstico. Este tipo de tumores presenta como características comunes mayor velocidad de crecimiento, aumento de la capacidad invasiva e incremento del número de recaídas tras los tratamientos convencionales. Trastuzumab ha demostrado su eficacia en los ensayos clínicos para los tumores HER2+ administrado tanto en monoterapia como en terapia combinada. Dada la baja toxicidad del fármaco, se puede administrar en hospital de día. Los pacientes reciben dosis semanales hasta remisión de la enfermedad.

TRASTUZUMAB IN HER2+ METASTATIC BREAST CANCER

Key words:

Monoclonal antibody. Trastuzumab. HER2/neu. Metastatic breast cancer.

Summary:

Trastuzumab is a new monoclonal antibody used in metastatic breast cancer with overexpression

of HER2 receptors. HER2 receptor overexpression is present in 20-30% of breast tumors and is a sign of poor prognosis. More rapid growth rate, increased invasiveness, and more recurrences after conventional treatment characterize these tumors. Trastuzumab has demonstrated its effectiveness in clinical trials of HER2+ tumors as monotherapy or in combined therapy. The low toxicity of the drug allows its administration in day clinics. Patients receive weekly doses until disease remission occurs.

Farm Hosp 2000;24(2):83-87

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es uno de los problemas sanitarios más importantes de los países desarrollados y en vías de desarrollo, en los que se estima que una de cada ocho a quince mujeres (según el área geográfica) podrá desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida. En España se diagnostican cada año entre 15.000 a 20.000 nuevos casos, y según datos de una encuesta de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria fallecen anualmente unas 7.000 mujeres por esta causa.

El tratamiento eficaz para el cáncer de mama metastásico varía de acuerdo a las características de la enfermedad. En los últimos años, debido a un mayor conocimiento de su naturaleza, se han introducido agentes más selectivos que pueden mejorar la evolución de la patología en determinados grupos de pacientes.

Uno de los tratamientos más novedosos que existe actualmente es el trastuzumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal que ha demostrado efectividad en aquellos tumores de mama que sobreexpresen en su superficie celular el receptor HER2.

Correspondencia: Sandra Pérez López. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Campus Teatinos, s/n. 29010 Málaga. E-mail: humfarmaspl@hvv.sas.cica.es

Fecha de recepción: 16-11-99

Trastuzumab pertenece a un reducido grupo de anticuerpos monoclonales utilizados en oncología. Los anticuerpos monoclonales aparecieron en los años ochenta, teniendo a finales de los noventa su máxima expansión y abriendo un horizonte hacia una terapia oncológica más selectiva, menos tóxica y más eficaz (1, 2).

Papel del receptor HER2 (p185) en el cáncer de mama

El protooncogén HER2 (neu, c-erb2) codifica a un receptor proteico transmembrana llamado HER2 (p185) que está relacionado estructuralmente con los receptores de los factores de crecimiento epidérmicos (EGF) que poseen actividad tirosinkinasa. En condiciones normales, cuando el EGF se une a su receptor, éste se activa y envía información al núcleo, que es el que controla los procesos de división y diferenciación celular (3). La sobreexpresión del receptor HER2 (HER2+) está presente en muchos adenocarcinomas y conduce a la activación de diversos mecanismos celulares implicados en la actividad celular, y más concretamente a efectos a nivel de la síntesis de DNA, crecimiento tumoral, carcinogenicidad y potencial metastásico (4, 5).

Este aspecto es especialmente importante en los cánceres de mama metastásicos en los que entre un 25-30% presentan sobreexpresión de HER2, esto se traduce en un peor pronóstico, mayor velocidad de proliferación tumoral, incremento del número de recaídas y mayor resistencia a la hormonoterapia con tamoxifeno (parece ser que una amplificación del gen HER2 va asociada al fenotipo de receptor estrogénico negativo) (6). También se ha estudiado la eficacia de los tratamientos con CMF (ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo); antraciclinas y docetaxel en los tumores metastásicos HER2+, pero los resultados son contradictorios (3, 5, 7).

MECANISMO DE ACCIÓN

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal murino con fragmentos humanos obtenido por técnicas de DNA recombinante que tiene elevada afinidad hacia un dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico HER2 que actúa como diana. Una vez unido al receptor ejerce su acción antitumoral a dos niveles:

- A nivel molecular se produce una interrupción del ciclo celular, incrementándose en número de células que se encuentran en la fase G₁ (fase postmitótica o presíntesis de DNA). *In vitro* se han observado otra serie de cambios como disminución en la modulación del receptor HER2, inhibición del crecimiento de células tumorales, reversión de la actividad tirosinkinasa y reducción de la expresión de los factores de crecimiento (4).
- Por otra parte, el trastuzumab es una inmunoglobulina G₁ kappa que induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en la que in-

tervienen células natural killer (NK), macrófagos y neutrófilos (8-10).

Cabe destacar que los efectos anteriores tan sólo se producen en aquellas células que sobreexpresen HER2, mientras que la acción del fármaco sobre los tejidos sanos es mínima.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica del trastuzumab se ha estudiado en varios ensayos clínicos, se ha evaluado tanto en monoterapia como en terapia combinada, de primera o segunda línea para el tratamiento de la enfermedad metastásica asociada a tumor HER2+. Un requisito imprescindible que debían cumplir las pacientes incluidas en estos ensayos era que el grado de expresión de HER2 en la superficie celular de las células tumorales fuera de 2+, 3+ (escala del 0 al 3+), determinado por técnicas de inmunohistoquímica (11, 12).

Trastuzumab más cisplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ (tratamiento de segunda línea)

En este ensayo (13) (fase II) se incluyeron 46 pacientes que habían recibido quimioterapia para el cáncer de mama avanzado, pero que presentaron una progresión de la enfermedad durante el tratamiento estándar. Inicialmente se les administró una dosis de trastuzumab de 250 mg (día 0), seguido de dosis semanales de 100 mg durante nueve semanas. A su vez, las pacientes fueron tratadas con cisplatino (75 mg/m²) los días 1, 29 y 57. Al evaluar los resultados obtenidos se observó que la combinación de estos dos fármacos aumentaba su eficacia con respecto a la administración de ambos en monoterapia (13).

Trastuzumab como agente único en el tratamiento de cáncer metastásico HER2+ (tratamiento de segunda línea)

El objetivo de este ensayo (14) (fase II) fue determinar la eficacia y tolerancia del trastuzumab en monoterapia. Se trataba de un ensayo multicéntrico, abierto, con un único brazo, en el que se incluyeron a 222 pacientes con cáncer metastásico HER2+, que habían presentado recaídas tras tratamiento quimioterápico anterior con uno o más antineoplásicos para la enfermedad avanzada. Para ello se administró trastuzumab con una dosis inicial de 4 mg/kg, seguida de dosis semanales de 2 mg/kg hasta remisión de la enfermedad. Los resultados fueron evaluados por un comité independiente de evaluación de respuesta. El porcentaje de respuesta global (RG), considerando el grupo inicial de pacientes incluidos en el tratamiento, fue de un 15%: ocho con respuesta completa (RC) y 26 con respuesta parcial (RP).

La mayoría de las RC se obtuvieron varios meses después de haber alcanzado la RP. El tiempo medio de duración de la respuesta fue de 9,1 meses (intervalo: 1,6-26 meses). El tiempo medio hasta la progresión fue de 3,1 meses (0-28 meses) y el tiempo medio de supervivencia fue de trece meses (0,5-30 meses). Dos pacientes tuvieron que dejar el tratamiento a causa de los efectos adversos (14, 15).

En este estudio se puso de manifiesto que el grado de sobreexpresión del receptor tenía un valor pronóstico sobre la efectividad del tratamiento (6). Los resultados fueron más satisfactorios en las pacientes HER3+ frente a las HER2+ (15).

Trastuzumab en combinación con quimioterapia (tratamiento de primera línea)

Se trata de un ensayo (5) en fase III para valorar la eficacia del trastuzumab con quimioterapia asociada. El ensayo era multicéntrico, aleatorizado, en el que se incluyeron a 469 pacientes que no habían estado previamente tratadas con quimioterapia para la enfermedad metastásica. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir quimioterapia sola o en combinación con trastuzumab con una dosis inicial de 4 mg/kg, seguida por dosis semanales de 2 mg/kg. A las pacientes que habían recibido un tratamiento adyuvante anterior con antraciclina se les administraba paclitaxel (175 mg/m²) cada veintidós días al menos seis ciclos. Para el resto de pacientes incluidos la quimioterapia consistía en antraciclina + ciclofosfamida (AC) (adriamicina: 60 mg/m², o epirrubicina: 75 mg/m²) con ciclofosfamida: 600 mg/m², administrada igualmente cada veintidós días por seis ciclos.

Una vez finalizado el ensayo se compararon los pacientes incluidos en los dos grupos y se observó que los que habían recibido quimioterapia más trastuzumab presentaban mayor porcentaje de respuesta completa, incremento de la duración media de la respuesta, un intervalo de supervivencia superior a un año y aumento del tiempo de progresión de la enfermedad (TPE). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 1 (5, 8).

Tabla 1. Eficacia clínica del trastuzumab en terapia combinada (5)

	N	RG	TPE
QT	234	32	4,6
QT + T	235	49	7,6
AC	138	43	6,1
AC + T	143	52	8,1
P	96	16	3,0
P + T	92	42	6,9

QT: quimioterapia. T: trastuzumab. P: paclitaxel. AC: antraciclina + ciclofosfamida. RG: respuesta global. TPE: tiempo progresión de la enfermedad. N: número de pacientes.

En este ensayo también se evaluó la calidad de vida de las pacientes a las que se administraba trastuzumab. Para ello se diseñaron unos cuestionarios de calidad de vida (QLQ-30) que debieron responder antes de la aleatorización y posteriormente, en las semanas 8, 20 y 32. Se establecieron cinco campos prospectivos primarios de calidad de vida: física, estado personal, social, global y fatiga. Todos los demás parámetros se consideraron secundarios: dolor, náuseas/vómitos, apetito sexual, perspectivas futuras, síntomas en los brazos, síntomas asociados a la mama, efectos adversos asociados a la terapia sistémica y comienzo de la caída del pelo. Al analizar los resultados se comprobó que a partir de la semana 32 los pacientes tratados con trastuzumab presentaban una mejoría tanto en los campos primarios como secundarios (10, 17).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética del trastuzumab ha sido estudiada en pacientes con cáncer de mama metastásico. En un primer estudio se les administraba infusiones cortas del fármaco con dosis semanales que iban desde los 10 mg hasta los 500 mg, y que demostraron una cinética dosis dependiente. Al aumentar la dosis se incrementaba el tiempo de vida media ($t_{1/2}$) debido a una disminución del aclaramiento. El $t_{1/2}$ oscilaba entre 1,7 días y doce días con dosis de 10 y 500 mg, respectivamente. En cuanto al volumen de distribución, fue similar al volumen sérico (44 ml/kg).

En otro estudio a las pacientes se les administraba una dosis inicial de 4 mg/kg, seguida de dosis semanales de mantenimiento de 2 mg/kg. En este caso el $t_{1/2}$ era de 5,8 días (intervalo de uno a treinta y dos días). Entre las semanas 16 y 32 se alcanzaba el estado estacionario con picos respectivos de 79 y 123 µg/ml. Un dato peculiar que se observó fue que el tiempo de vida media dependía de los niveles circulantes del dominio extracelular del receptor p-185 que son liberados por el tumor; niveles bajos de estos dominios alargaban el tiempo de vida media del fármaco (17).

Asimismo se ha comprobado que la administración simultánea de trastuzumab con paclitaxel produce un aumento de las concentraciones séricas del primero por una disminución de su aclaramiento, mientras que al administrarse con antraciclina y ciclofosfamida no parece haber ninguna interacción (4). Los mecanismos por los cuales se metaboliza y elimina son todavía desconocidos. Se recomienda no administrar el fármaco durante la lactancia y no iniciar ésta hasta un mínimo de seis meses desde la última dosis, ya que al ser una IgG puede excretarse por la leche materna (18).

INDICACIONES

Trastuzumab está comercializado en Estados Unidos con las siguientes indicaciones según la FDA:

- Trastuzumab como agente monoterápico, en aquellos tumores metastásicos de mama que sobreexpresen HER2 y que sean refractarios a tratamiento con quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.
- Trastuzumab combinado con paclitaxel como tratamiento de primera línea en la enfermedad metastásica de mama con las mismas características que la anterior.

En Europa no está todavía aprobado por la Agencia Europea del Medicamento.

POSOLOGÍA. FORMA DE ADMINISTRACIÓN. ESTABILIDAD

Trastuzumab se administra a pacientes en hospital de día con una dosis inicial de 4 mg/kg en una infusión de noventa minutos. No debe administrarse en bolo. Las dosis semanales de mantenimiento son de 2 mg/kg en treinta minutos si la primera infusión fue bien tolerada.

Los viales son multidosis y contienen 440 mg de polvo liofilizado. Cada vial se reconstituye con 20 ml de agua bacteriostática para inyección, obteniéndose una concentración de 21 mg/ml. La estabilidad del vial reconstituido es de veintiocho días a una temperatura entre 2° y 8° C.

Como el agua bacteriostática contiene alcohol bencílico, en caso de que haya hipersensibilidad al componente, el vial se reconstituirá con agua para inyección, reduciéndose la estabilidad a veinticuatro horas.

Una vez determinada la dosis del fármaco se diluye el volumen correspondiente en 250 ml de cloruro sódico al 0,9%. La estabilidad de la dilución es de veinticuatro horas conservada a una temperatura entre 2° y 8° C. No se recomienda utilizar soluciones glucosadas para su administración.

EFFECTO ADVERSOS

Cardiotoxicidad

Los efectos adversos más importantes observados en los pacientes a los que se administra el trastuzumab son los relacionados con la función cardíaca. Un 28% de los pacientes del ensayo clínico de terapia combinada que recibieron AC + T presentaron algún tipo de disfunción cardíaca, de los cuales un 19% correspondían a un grado III-IV NYHA. Este porcentaje disminuía a 7% en los pacientes tratados con AC. Debido a estos efectos, los pacientes candidatos a tratarse con el fármaco deberán superar un examen cardiológico en el que se les hará un ecocardiograma, electrocardiograma y una ventriculografía isotópica en equilibrio (MUGA scan) que analiza la función ventricular izquierda. A su vez estarán sujetos a controles periódicos durante el tratamiento. La probabilidad de tener un fallo cardíaco aumenta en aquellos pacientes que han recibido tratamiento pre-

vio con antraciclinas. La necesidad de abandonar el tratamiento debe de ser considerada en los pacientes que presenten fallo cardíaco y disminución significativa de la función ventricular izquierda (17, 19).

Anemia y leucopenia

Se observó un incremento de anemia y leucopenia en el grupo tratado con AC + T con respecto al grupo que recibía sólo AC. Se trataba de cuadros de intensidad media, reversibles, que no provocaron ningún abandono en el tratamiento.

Síndrome pseudogripal

Es frecuente (40% de pacientes) que durante la primera perfusión se observen síntomas de resfriado con o sin fiebre. El tratamiento de elección para estos casos es paracetamol y difenhidramina. Otros síntomas que pueden aparecer en la primera perfusión son náuseas, vómitos, dolor, disnea, hipotensión, exantema y astenia.

Diarrea

Un 25% de los pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia tienen diarrea de moderada a grave (8, 17).

CONCLUSIÓN

A medida que se amplían los conocimientos sobre el cáncer de mama van apareciendo nuevos agentes que tienen mayor selectividad e inducen a una respuesta farmacológica más satisfactoria con una disminución de los efectos secundarios, comparándolos con la quimioterapia clásica (20). Trastuzumab es el primer anticuerpo monoclonal que tiene como diana el receptor extracelular HER2, que se encuentra sobreexpresado en un 30% de las pacientes con cáncer de mama. Este tipo de tumores responden clínicamente de forma distinta a la quimioterapia con respecto a los HER2 negativos. Los ensayos clínicos con trastuzumab han puesto de manifiesto su eficacia en tumores metastásicos de mama HER+ en los que han fallado tratamientos previos para la enfermedad avanzada. Cabe destacar que en estos estudios se han evaluado los resultados tanto desde el punto de vista de eficacia farmacológica como de calidad de vida de las pacientes durante el tratamiento, considerándose que hoy día el tratamiento óptimo es aquel que consigue un equilibrio entre ambas (7, 17, 21).

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiner LM. An overview of monoclonal antibody therapy of cancer. *Sem Oncol* 1999;26:41-50.

2. Dillman RO. Perceptions of Herceptin®: a monoclonal antibody for the treatment of breast cancer. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 1999;14:5-9.
3. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene: prognosis factor, predictive factor and target for therapy. *Cancer Biology* 1999;9:125-8.
4. Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, Hotaling TE, Fendly BM, Fox JA. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 1999;26:60-70.
5. Slamon D. Predicting outcome using HER2 status. European Cancer Conference. Viena, 12-16 septiembre; 1999.
6. Baselga J, Van der Vijver M. HER2 monograph. Roche; 1999.
7. Beuzeboc P, Scholl S, Garau XS, Vincent-Salomon A, Cremoux PD, Couturier, et al. Herceptin, a monoclonal humanized antibody anti-HER2: a major therapeutic progress in breast cancers overexpressing this oncogene? *Bull Cancer* 1999;86:544-9.
8. Genentech Product Information; 1998.
9. Baselga J. Adjuvant therapy HER2 overexpression anti-HER2 therapy. Breast Cancer. 21st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, 12-15 diciembre; 1998.
10. Baselga J. Health-related quality of life (HRQL) in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) in phase III study of Herceptin® plus chemotherapy versus chemotherapy alone. European Cancer Conference. Viena, 12-16 septiembre; 1999;abstract 1276.
11. Shak S. Overview trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Herceptin Multinational Investigator Study Group. *Semin Oncol* 1999;26:71-7.
12. Fleming TR. Issues in the design of clinical trials: insights from the trastuzumab (Herceptin) experience. *Semin Oncol* 1999;26:102-7.
13. Pegram MD, Lipton A, Hayes D, Weber B, Baselga J, Tripathy D, et al. Phase II Study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185 monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER²/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:2659-71.
14. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L. 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;9:2639-48.
15. Goldenberg M. Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Therap* 1999;21:309-17.
16. Osoba D, Burchmore M. Health-related quality of life in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab (Herceptin). *Oncologist* 1999;4:17-33.
17. Wendy WM. Trastuzumab: anti-HER2 antibody for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Practice* 1999;7:48-9.
18. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information System. Denver, Colorado: Micromedex Inc. Drug Evaluation Monograph, vol 102: Trastuzumab; 1999.
19. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Benjamin RS. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? *Semin Oncol* 1999;26:96-101.
20. Kauffman M. Treating breast cancer today. European Cancer Conference. Viena, 12-16 septiembre; 1999.
21. Pérez EA. Current management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999;26:1-10.