

**Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas**

**ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LA TERAPIA DIRIGIDA DEL CÁNCER DE
MAMA HER2 POSITIVO**

Monografía

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Kevin Alejandro Ramírez Campos

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre del 2022

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que el estudiante:

1. KEVIN ALEJANDRO RAMÍREZ CAMPOS 201500651 2991094450101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía, titulado:

**ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LA TERAPIA
DIRIGIDA DEL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO**

Trabajo asesorado por la Dra. Agatha Mireya Reyes Morales y, revisado por el Dr. Walter Arturo Pérez Rodas, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el dieciséis de septiembre del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

**Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano**

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que el estudiante:

1. KEVIN ALEJANDRO RAMÍREZ CAMPOS 201500651 2991094450101

Presentó el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LA TERAPIA
DIRIGIDA DEL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO**

El cuál ha sido revisado y aprobado por el Lic. Óscar Hugo Machuca Coronado, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el dieciséis de septiembre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 16 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que yo:

.1. KEVIN ALEJANDRO RAMÍREZ CAMPOS 

Presenté el trabajo de graduación titulado:

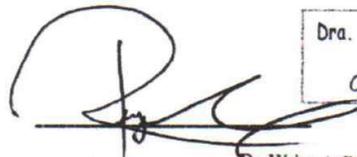
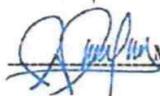
**ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LA TERAPIA DIRIGIDA DEL CÁNCER
DE MAMA HER2 POSITIVO**

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora:
Dra. Agatha Mireya Reyes Morales

Revisor:
Dr. Walter Arturo Pérez Rodas
Registro de personal: 20141399

Dra. Agatha M. Reyes Morales
Oncología Médica
Colegiado No. 15,498

Dr. Walter A. Pérez Rodas
Médico y Cirujano
MSc. Salud Pública énfasis Epidemiología
Col. 15,639

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor es el único responsable de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor deberá someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

DEDICATORIA

A mi familia, por su apoyo incondicional durante toda mi carrera, por haberme proporcionado la educación y los valores necesarios para triunfar en la vida y sobre todo por siempre haber confiado en que conseguiría mis objetivos.

A mis amigos, por haberme acompañado durante esta aventura y por haber compartido tantos momentos y experiencias juntos, sin los cuales no hubiera sido lo mismo.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesora y revisor, por haberme guiado en la realización de este trabajo, pudiendo culminar con éxito mi carrera.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, por haberme permitido formarme como médico y cirujano durante estos años, brindándome los conocimientos y herramientas necesarias para ser el mejor profesional posible.

ÍNDICE

Prólogo	i
Introducción	ii
Objetivos	v
Métodos y Técnicas	vi
Contenido Temático	
Capítulo 1. Anticuerpos Monoclonales en el Cáncer de Mama HER2 Positivo	1
Capítulo 2. Índices de Supervivencia en el Tratamiento con Anticuerpos Monoclonales	23
Capítulo 3. Efectos Secundarios y Seguridad del uso de Anticuerpos Monoclonales	29
Capítulo 4. Análisis	333
Conclusiones	35
Recomendaciones	36
Referencias Bibliográficas	37
Apéndices	47

PRÓLOGO

Hablar de oncología en medicina está asociado a hablar de avances. El darnos cuenta de que podemos modificar el pronóstico de un paciente a base de terapias dirigidas nos hace querer conocer y comprender mejor los comportamientos moleculares.

En Guatemala la incidencia de enfermedades oncológicas es significativa, como lo es a nivel mundial. El cáncer de mama actualmente ocupa el primer lugar en incidencia y cada día se ha logrado conocer más de la enfermedad. El poder determinar el fenotipo y su agresividad nos permite seleccionar mejores decisiones terapéuticas.

La enfermedad HER2 se considera uno de los fenotipos con mayor agresividad, sin embargo, en los últimos años se han logrado avances a nivel terapéutico. Hoy en día se cuenta con alternativas en neoadyuvancia, adyuvancia y enfermedad metastásica que han modificado su pronóstico y que han logrado mejorar supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Razón por la que dar a conocer la enfermedad y describir los anticuerpos monoclonales que se utilizan actualmente para la terapia dirigida del cáncer de mama HER2 positivo nos permite entender la enfermedad y las respuestas que se logran con terapias de precisión o medicina personalizada.

Dra. Agatha Reyes Morales

Oncología Clínica / Cáncer de Mama

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa la principal morbilidad oncológica dentro de la población femenina, siendo esta responsable de 1 de cada 4 casos de cáncer en dicha población. Durante el año 2020 el cáncer de mama se convirtió en la principal causa de incidencia de cáncer a nivel mundial con 2,3 millones de casos nuevos reportados superando al cáncer de pulmón (2.26 millones de casos nuevos). En un análisis realizado en 185 países por el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) se estimó que el cáncer de mama causó el 6.9% de la mortalidad total por cáncer durante el año 2020¹.

La caracterización del cáncer de mama se puede realizar por medio de distintos criterios, entre ellos la expresión de receptores específicos que permiten determinar su fenotipo². En este grupo de receptores se puede mencionar la expresión de la proteína HER2 (receptor del factor de crecimiento epidermal humano 2, por sus siglas en inglés) la cual se estima que se presenta en un porcentaje del 15 al 20% de los tumores, asociados a un mal pronóstico, una mayor progresión de la enfermedad y una menor tasa de supervivencia^{3,4}.

Los anticuerpos monoclonales se desarrollaron en el año 1975 por el biólogo Georges Köhler y el químico César Milstein, permitiendo de esta forma la realización de distintos fármacos que han conseguido un mejor diagnóstico, clasificación y tratamiento de procesos tumorales asociados a un blanco específico^{5,6}. Estos avances generaron lo que se conoce como la terapia dirigida del cáncer, la cual representa uno de los avances más importantes en el tratamiento del mismo⁶.

La novedosa técnica desarrollada por Köhler y Milstein para obtener estos anticuerpos, basada en la tecnología del hibridoma, les valió para obtener el premio Nobel de medicina en 1984, junto al inmunólogo Neils Jerne^{6,7}. El impacto de esta nueva tecnología fue aún mayor, gracias a que Köhler y Milstein no patentaron el método del hibridoma, permitiendo su uso de una manera libre para la ciencia y la medicina⁸.

El impacto de los anticuerpos monoclonales es notable específicamente en el subtipo de cáncer de mama que expresa la proteína HER2⁴. El uso de esta nueva modalidad de terapia es relativamente reciente, su primer exponente, el trastuzumab, fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) en 1998^{9,10}. A partir de este punto, se empezaron a implementar líneas de tratamiento que han permitido obtener una mejor respuesta y un mejor pronóstico durante y después del tratamiento^{4,10}. La combinación de trastuzumab y quimioterapia reemplazó el tratamiento que se basaba solamente en quimioterapia, obteniendo mejores resultados. Incluso la línea que utiliza dos anticuerpos monoclonales juntos, trastuzumab y pertuzumab, ha proporcionado aun mejores resultados en comparación con los tratamientos que usan solamente un anticuerpo⁹.

Asimismo, la supervivencia y la calidad de vida ha mejorado considerablemente en las pacientes tratadas con estos medicamentos, como lo demuestra un estudio publicado en el *New England Journal of Medicine* (NEJM) en el año 2001, donde se observó que adicionar trastuzumab al tratamiento con quimioterapia aumentó la supervivencia global de 20,3 meses a 25,1 meses⁴. En otro estudio donde se comparó un doble bloqueo HER2 con trastuzumab y pertuzumab más quimioterapia, se obtuvo una supervivencia global de 56,5 meses, superando los 40,8 obtenidos solo con trastuzumab y quimioterapia^{4,9,10}.

Actualmente, las opciones de tratamiento no están limitadas a un solo fármaco. Se han desarrollado nuevos tratamientos a partir de los anticuerpos monoclonales, como el pertuzumab; además, se están probando nuevos candidatos por medio de ensayos clínicos para determinar su uso a futuro^{9,10}. Estos nuevos fármacos no están exentos de presentar reacciones adversas en quienes lo utilizan, como la cardiotoxicidad inducida por el uso de trastuzumab en una serie de casos realizada en Uruguay¹¹. El estudio de las líneas actuales de tratamiento, sus características clínicas y farmacológicas, los efectos secundarios y el impacto en la salud y la vida de las pacientes representa un campo prometedor de investigación para el cáncer de mama HER2 positivo.

Esta investigación documental tuvo como objetivo general describir los distintos anticuerpos monoclonales que forman parte de la terapia dirigida actual contra el cáncer de mama HER2 positivo. Las distintas líneas de tratamiento disponibles con base en anticuerpos monoclonales, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global que proporciona este tipo de terapia y los distintos efectos secundarios que se presentan en las pacientes que los utilizan, son los temas que se abordan en el transcurso de esta investigación.

El diseño de estudio seguido en la investigación fue de tipo descriptivo. Se realizó una revisión sistemática del material científico que aborda los temas de cáncer de mama HER2 positivo y su tratamiento con anticuerpos monoclonales. La recopilación del material de referencia se consiguió a partir del uso de descriptores relevantes sobre el tema, entre los cuales figuran “cáncer de mama”, “anticuerpos monoclonales” y “*HER2 gene*”. Además de los descriptores, se emplearon distintos operadores lógicos para la búsqueda de la información en los principales motores de búsqueda científicos, figurando *Pubmed* y *Scielo* como los más destacados. Se complementó la información obtenida por medio de artículos científicos y guías de tratamientos actuales de las principales asociaciones de cancerología del mundo.

La información obtenida se presenta a través de cuatro capítulos. En el primer capítulo se contextualiza el cáncer de mama, el subtipo HER2 positivo y las características que lo hacen importante. Los anticuerpos monoclonales son el enfoque principal del segundo capítulo, iniciando con una descripción de su historia, seguido de la presentación

de los distintos anticuerpos disponibles actualmente y su uso en las distintas líneas de tratamiento; concluyendo con los efectos en la supervivencia de las pacientes. El tercer capítulo describe los efectos secundarios que provoca este tratamiento en los pacientes. En el capítulo final se realiza un análisis de la información presentada en la investigación.

La introducción de anticuerpos monoclonales como terapia dirigida del cáncer de mama HER2 positivo revolucionó el panorama de su tratamiento. La utilización de trastuzumab y pertuzumab cumplió el objetivo de proporcionar un tratamiento con mejores resultados, pronósticos y supervivencia dentro de la población objetivo. La presencia de estos anticuerpos se encuentra en distintas líneas de tratamiento, sin embargo, su empleo como primera línea sigue siendo la más efectiva. La utilización de este tratamiento es segura para la población, registrando bajos efectos secundarios. La cardiotoxicidad es el efecto secundario de mayor magnitud, sin embargo, suele ser de naturaleza reversible para la paciente. Esto permite que los anticuerpos monoclonales se puedan utilizar de una manera sostenida y estandarizada en el tratamiento del cáncer de mama^{9,10}.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir los anticuerpos monoclonales que se utilizan actualmente para la terapia dirigida del cáncer de mama HER2 positivo.

Objetivos Específicos

1. Determinar las líneas de tratamiento con base en anticuerpos monoclonales utilizadas en la terapia del cáncer de mama HER2 positivo.
2. Establecer la terapia con anticuerpos monoclonales que proporciona una mayor supervivencia libre de progresión y una mayor supervivencia global en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo.
3. Identificar los efectos secundarios experimentados con mayor frecuencia durante el uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Diseño

La presente investigación documental es una monografía con un diseño de tipo descriptivo.

Descriptores

La terminología médica y los calificadores utilizados en la búsqueda de información de esta monografía fueron estandarizados por medio de dos sitios principales: los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para terminología en el idioma español y los Encabezados de Temas Médicos (MeSH) para el idioma inglés (apéndice A).

Selección de fuentes de información

La selección bibliográfica se obtuvo por medio de búsquedas de documentos digitales, principalmente artículos médicos y científicos. Asimismo, se utilizaron las guías internacionales más recientes de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés). Las revistas, publicaciones y recursos se obtuvieron a través de gestores de búsqueda y metabuscadores incluyendo a: Google Académico, PubMed, Hinari, SciELO, UpToDate, Cochrane, BVS y la biblioteca en línea Dr. Julio de León Méndez de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Selección del material utilizado

Se seleccionaron artículos de tipo descriptivo, de cohortes, de casos y controles, ensayos clínicos y metaanálisis; disponibles en el idioma español e inglés. Se utilizó bibliografía médica y científica publicada principalmente con un rango máximo de 10 años de antigüedad, sin embargo, se tomó en cuenta las publicaciones y materiales de texto superiores a este rango en situaciones donde el aporte de información fue fundamental para el desarrollo y cumplimiento de los objetivos propuestos en la monografía. Los criterios de inclusión abarcaron al cáncer de mama HER2 positivo, la terapia dirigida con anticuerpos monoclonales, efectos secundarios del uso de anticuerpos monoclonales y la supervivencia libre de progresión y global con anticuerpos monoclonales.

Plan de análisis

Al finalizar la búsqueda de información se filtraron las fuentes bibliográficas de acuerdo con el contenido teórico de cada una y el aporte científico para la investigación. Se priorizó el uso de fuentes de información provenientes de autoridades en temas de cancerología y de estudios de investigación de fase 3 de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Se sintetizó la información recopilada en medios electrónicos y físicos. Se resaltaron las ideas principales a través de medios digitales y se agruparon por categorías, mientras que los conceptos claves se recabaron por medio de apuntes físicos. La información recopilada se analizó para obtener las respuestas y conclusiones de los objetivos propuestos. El análisis se aborda desde lo general hacia lo específico. La contextualización sobre el cáncer de mama y el subtipo HER2 positivo representan los aspectos generales del tema. El proceso continuó con el análisis de los anticuerpos monoclonales, sus presentaciones y líneas de tratamiento. Los temas específicos fueron la supervivencia y los efectos secundarios del tratamiento en las pacientes. Las referencias bibliográficas se gestionaron por medio del programa digital Mendeley. La información disponible sobre el tema de investigación se ordenó de acuerdo con el tipo de estudio (apéndice B).

CAPÍTULO 1. ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

Sumario

- Caracterización, delimitación y estadificación del cáncer de mama.
- Descripción e identificación del factor de crecimiento epidérmico humano 2.
- Historia y desarrollo de los anticuerpos monoclonales.
- Anticuerpos monoclonales anti-HER2.
- Líneas de tratamiento con base en anticuerpos monoclonales.

1.1. Cáncer de mama

La mama es una estructura glandular sudorípara modificada rodeada de una fascia fibrosa compuesta en su interior de tejido adiposo, tejido glandular, parénquima y estroma^{12,13}. El parénquima a su vez cuenta con la presencia de 12-20 lóbulos (que se dividen en lobulillos) que se conectan entre sí por medio de ductos^{12,14}. Los ductos convergen en otros ductos colectores que se conectan con el exterior a través del pezón, el cual se encuentra rodeado por la areola; estructura que contiene glándulas sebáceas, sudoríparas y de Montgomery^{12,14}. El estroma de la mama contiene una red de vasos sanguíneos, nervios, vasos linfáticos, nódulos linfáticos, tejido conectivo y ligamentos que realizan distintas funciones de transporte, nutrición, soporte y drenaje^{12,14}. La mama se encuentra unida a la piel y al tejido subcutáneo por medio de bandas fibrosas, denominados ligamentos de Cooper, manteniéndola en una posición erecta sobre la pared torácica¹³.

El cáncer de mama representa la entidad oncológica más frecuente dentro del sexo femenino, así como la principal causa de mortalidad por cáncer en esta población¹⁴. Este padecimiento hace referencia a un proceso celular degenerativo dentro de la glándula mamaria que culmina en su transformación tumoral, a través de un mecanismo de proliferación y multiplicación¹⁵. Su incidencia ha ido en aumento conforme el paso de los años, durante el año 2008 se detectaron 1.38 millones de casos nuevos alrededor del mundo¹⁴. Dicho número contrasta con los datos presentados por el *Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence* (GLOBOCAN, por sus siglas en inglés), el cual reporta durante el año 2020 un total de 2.26 millones de casos nuevos de cáncer de mama a nivel global, cifra que lo posiciona como la principal entidad oncológica en el mundo¹.

La mayoría de las personas afectadas por esta enfermedad pertenecen al sexo femenino, causando la muerte de aproximadamente 500,000 personas en esta población cada año¹⁶. El sexo masculino representa un pequeño porcentaje de los pacientes afectados, siendo estos menos del 1% de la totalidad de cánceres dentro de esta población, representando un 0.1% de las mortalidades por cáncer en este sexo¹⁷. La mortalidad sigue

siendo mayor en ciertas poblaciones, como en las mujeres afrodescendientes, con un 40% más alta en comparación con las cifras registradas en mujeres anglosajonas¹⁸. La mortalidad se correlaciona con la etapa del cáncer en la que se encuentran los pacientes, siendo la supervivencia a 5 años de un 98% en el estadio I, un 92% para el estadio II, 75% para el estadio III y de 27% para el estadio IV¹⁸.

La etiología del cáncer de mama no se conoce con exactitud, atribuyéndose una serie de factores interrelacionados que culminan en su formación¹⁹. En la mayoría de los casos la proliferación inicial tiene lugar en la región de los ductos, desarrollándose en tumores benignos o malignos desde este punto²⁰. Existen dos teorías para explicar el inicio del cáncer de mama²⁰. La primera hace referencia a la teoría de la célula madre cancerosa, donde se postula que todos los tumores se derivan de la misma célula madre progenitora; mientras que la segunda se basa en la teoría estocástica, la cual explica que cada tipo de tumor se deriva de una única célula, ya sea una célula madre, una progenitora o una diferenciada²⁰.

Al abordar el tema referente al cáncer de mama es importante mencionar los factores de riesgo que incrementan la posibilidad de desarrollar esta patología en una mujer. La edad representa uno de los principales factores, ya que la probabilidad de desarrollar esta enfermedad aumenta con la edad¹⁵. La mayoría de los casos se diagnostican entre las edades de 45 a 65 años¹⁶. La incidencia del cáncer en pacientes menores a 40 años es menor (5-7%), sin embargo, la agresividad de la enfermedad suele ser mayor debido a la expresión de subtipos más agresivos²¹.

Los antecedentes propios de la mujer juegan un papel importante como factores de riesgo para este cáncer. Una menarquia temprana así como una menopausia tardía son factores importantes, ya que representan una mayor exposición a estrógenos para la paciente^{2,16,22}. Además, se pueden mencionar como factores predisponentes a desarrollar cáncer de mama, a la nuliparidad, un embarazo en edades avanzadas, lactancia materna por tiempo reducido y algunos tratamientos con carga hormonal^{2,16,22}. Los estilos de vida forman una parte importante de los factores de riesgo, mencionando entre estos al sedentarismo, la dieta, el sobrepeso y la ingesta de alcohol^{16,23}.

El componente hereditario es clave y muy importante, ya que el antecedente familiar de cáncer de mama o de ovario es un factor importante de riesgo, especialmente en grados de relación familiar mayor¹⁶. Se ha estimado que aproximadamente el 5-10% de los cánceres de mama son de carácter hereditario¹⁷. Existen dos genes supresores tumorales que se han visto involucrados frecuentemente en el componente hereditario de este cáncer. Estos son los genes BRCA1 y BRCA2, codificados dentro de los cromosomas 17 y 13 respectivamente^{17,24}. El riesgo de desarrollar cáncer de mama se encuentra en un rango de 65-81% en portadoras del gen BRCA1 y entre 45-85% en las mujeres con gen BRCA2

mutado; en hombres el riesgo se incrementa a 1% en el gen BRCA1 y a 7% en el gen BRCA2^{23,24}. Es importante el escrutinio de estos genes, ya que por lo general su presencia se relaciona con cánceres de mama con grado histológico de intermedio a alto¹⁷.

Desafortunadamente, el cáncer de mama no es una enfermedad que se caracteriza por presentar una sintomatología clínica importante hasta no encontrarse en etapas avanzadas^{16,25}. Los signos y síntomas que se pueden manifestar en etapas iniciales son la presencia de una tumoración en la mama solitaria y dolorosa a la palpación; mientras que, en etapas avanzadas los cambios en la piel (como el fruncimiento), alteraciones en el pezón (como secreción o retracción) o la presencia de bultos en la axila o cerca de esta representa la sintomatología más común^{16,25}. La presencia de estos cambios se pueden detectar por medio de un auto examen de mamas^{14,15}. Se recomienda que este examen se realice una vez por mes y siete días después de la menstruación^{14,15}.

El cáncer de mama se puede dividir, de forma sencilla, en carcinoma invasivo y no invasivo. Los cánceres no invasivos no se extienden fuera del sitio donde se originaron, pudiendo ser estos un carcinoma lobular *in situ* o uno ductal *in situ*^{14,26}. El cáncer invasivo se refiere a una neoplasia que se extiende fuera de su lugar de origen, ya sea por medio de la circulación sistémica o por el sistema inmune^{14,15}. Los sitios más frecuentes de invasión incluyen el cerebro, el hueso, pulmón y el hígado¹⁶. Los carcinomas invasivos incluyen el ductal (siendo este tipo el más común; registrado en el 50-80% de los casos), el lobular, medular, mucinoso, apócrino, metaplásico, tubular e inflamatorio^{14,27}. Otros tipos de cáncer de mama incluyen a la enfermedad de Paget y el tumor filoides¹⁴. La enfermedad de Paget inicia en el pezón y progresa desde este punto¹⁴. El tumor filoides generalmente es una patología benigna que se desarrolla en el tejido conectivo de la mama¹⁴.

La estadificación actual del cáncer de mama se basa en el sistema TNM, el cual utiliza tres componentes para realizar la clasificación: el tamaño y extensión del tumor (T); el número de nódulos linfáticos afectados por el cáncer (N); y la presencia de metástasis (M)^{16,28}. La clasificación para el cáncer de mama es extensa, sin embargo, se puede dividir por estadios para una interpretación más accesible, como se presenta a continuación:

- Estadio 0: el cáncer se encuentra *in situ* sin evidencia de invasión de las células cancerosas a tejidos circundantes^{28,29}.
- Estadio IA: tumor menor a 2 cm, sin extensión más allá de la mama o afectación ganglionar^{28,29}.
- Estadio IB: existe o no la presencia de un tumor en la mama menor a 2 cm con la presencia de un grupo de células cancerígenas mayores a 0.2mm y menores a 2 mm en los nódulos linfáticos^{28,29}.

- Estadio IIA: presencia de células cancerígenas en 1 a 3 nódulos axilares o presencia de un tumor mamario menor a 2 cm con diseminación a nódulos axilares o la presencia de un tumor mamario entre 2 y 5 cm sin afectación a nódulos axilares^{28,29}.
- Estadio IIB: tumor en la mama con tamaño entre 2 y 5 cm con afectación a nódulos axilares o bien un tumor mayor a 5 cm sin afectar a nódulos axilares^{28,29}.
- Estadio IIIA: no existe un tumor en la mama, sin embargo, se encuentra su presencia en 4 a 9 nódulos linfáticos axilares o centinelas, o existe la presencia de un tumor mayor a 5 cm con invasión a 1-3 nódulos axilares^{28,29}.
- Estadio IIIB: tumor en la mama de cualquier tamaño que ha causado inflamación o ulceración de la piel de la mama con diseminación hasta 9 ganglios linfáticos o ganglios centinela^{28,29}.
- Estadio IIIC: presencia de un tumor de cualquier tamaño con afectación de 10 o más nódulos axilares o centinelas, asimismo incluye afectación de nódulos por arriba y debajo de la clavícula^{28,29}.
- Estadio IV: propagación del cáncer hacia otros sitios, como el cerebro, pulmón, hueso e hígado^{28,29}.

Esta clasificación por estadios resulta útil para decidir el tratamiento de cada paciente, sin embargo, no es el único tipo de caracterización que se realiza para esta enfermedad. Para una mejor delimitación de la enfermedad se debe determinar el componente molecular del cáncer de cada paciente. El estudio del componente molecular se realiza a través de la inmunohistoquímica, identificando la presencia de biomarcadores específicos^{27,30}. Los cuatro marcadores más utilizados son el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP), el factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y el marcador de proliferación Ki-67^{27,30}. Con los resultados de estos marcadores se clasifican cuatro subtipos distintos de cáncer de mama:

- Luminal A: RE+, RP+, HER2- y un Ki-67 con baja actividad (menor a 14%)³¹⁻³³. Este representa el subtipo más común y el que posee mejor pronóstico al contar con un grado histológico bajo y menor expresión de genes relacionados con la proliferación tumoral^{27,32}.
- Luminal B: RE+, RP-, HER2- y Ki-67 alto (arriba de 14%) o RE+, RP+/-, HER2+ y cualquier nivel de Ki-67³¹⁻³³. A pesar de ser más agresivo que el luminal A, es todavía considerado de buen pronóstico, presentando un grado histológico

moderado; sin embargo, presenta un número mayor de genes relacionados con la proliferación celular^{27,32}.

- HER2 positivo: RE-, RP-, HER2+ y un Ki-67 con actividad elevada³¹⁻³³. Es uno de los subtipos más agresivos, presentando un alto nivel histológico, una proliferación aumentada y una tendencia a hacer metástasis^{27,32}.
- Triple negativo: RE-, RP-, HER2- y un índice Ki-67 elevado³¹⁻³³. Considerados como los de peor pronóstico por no contar con un receptor específico para dirigir el tratamiento, a su vez de contar con un alto grado de proliferación^{27,32}. Al triple negativo se le conoce en ocasiones como basal, sin embargo, es una mala interpretación³⁰. El subtipo basal expresa marcadores basales (como el CK5 o el CK6) que no están presentes en el triple negativo³⁰.

El diagnóstico correcto del cáncer de mama es un proceso que involucra distintas etapas. Generalmente, la primera etapa es la identificación de una anomalía en la mama detectada durante el auto examen^{23,34}. El proceso continúa con la consulta con un clínico capacitado quien interroga la sintomatología, antecedentes y realiza el examen físico necesario^{23,26}. La visita médica se acompaña de estudios de imagen, siendo la mamografía el estándar de oro para esta patología²³. La mamografía permite identificar la presencia de masas, microcalcificaciones y lesiones en la mama²³. Asimismo, permite identificar las alteraciones en la mama que no se evidencian durante el examen físico²³. Los resultados de la mamografía se presentan de acuerdo con la clasificación del *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS), desarrollada por el Colegio Americano de Radiología (ACR)³⁵. La clasificación se describe de la siguiente manera:

- BI-RADS 0: no concluyente por lectura incompleta, necesidad de pruebas de imagen adicionales^{23,35}.
- BI-RADS 1: negativo o mama normal, repetir en 2 años^{23,35}.
- BI-RADS 2: mama benigna, repetir en 2 años^{23,35}.
- BI-RADS 3: hallazgos probablemente benignos, realizar seguimiento a corto plazo^{23,35}.
- BI-RADS 4: hallazgos probablemente malignos, considerar realizar biopsia^{21,35}.
- BI-RADS 5: hallazgos altamente sugestivos de malignidad, realizar biopsia^{23,35}.
- BI-RADS 6: malignidad confirmada por medio de biopsia^{23,35}.

La principal desventaja de la mamografía es la sobre detección del cáncer de mama, (puede ser hasta en un 33%); la cual se refiere a la identificación de una lesión tumoral sin potencial de desarrollo durante la vida de la paciente³⁶. Otros estudios de imagen, como el ultrasonido, evalúan el componente sólido o líquido de las masas o anomalías encontradas en la evaluación clínica^{23,26}. La resonancia magnética evalúa la extensión de la lesión tumoral y la respuesta al tratamiento^{23,26}. La resonancia magnética se utiliza también cuando los estudios de imagen previos muestran resultados inconclusos o en pacientes que tienen riesgo elevado de presentar cáncer de mama por antecedentes familiares o genéticos^{23,26}. Es importante acompañar la evaluación clínica y radiológica con el examen patológico de la lesión, realizada por medio de la extracción de una muestra tumoral a través de biopsia^{26,34}. Esta técnica permite identificar los tipos y subtipos moleculares del cáncer de mama de cada paciente^{26,34}.

El tratamiento del cáncer de mama estará dictado por su estadio clínico, el subtipo molecular al que pertenece y la evaluación del potencial de riesgo para cada paciente²⁶. Existen distintas alternativas de tratamiento, desde el médico hasta el quirúrgico. La quimioterapia juega un papel importante como tratamiento neo-adyuvante y adyuvante, al igual que las terapias dirigidas que se encargan de bloquear vías de señalización específicas²⁶. El abordaje quirúrgico es un pilar fundamental del tratamiento y prevención, ya que muchas pacientes con factores de riesgo deciden realizarse mastectomía profiláctica^{26,37}. Dicha práctica se ha mejorado con el paso del tiempo y hoy en día se puede realizar conservando el aspecto estético de la mama, que resulta una de las principales preocupaciones de las pacientes³⁷. No se debe olvidar que la radioterapia es fundamental para el tratamiento complementario en el control local de la enfermedad y en la disminución del riesgo de complicaciones y recurrencias^{26,34}.

1.2. Factor de crecimiento epidérmico humano 2

El factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), conocido también como clúster de diferenciación 340 (CD340), es un gen que se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, específicamente en la región 12 (17q12)^{10,38,39}. Este receptor es una glicoproteína de transmembrana la cual posee una actividad tirosina cinasa, donde participa en el crecimiento epitelial celular y diferenciación⁴⁰. El receptor está compuesto por tres dominios fundamentales: el primero es una región extracelular donde ocurre la unión de ligandos; el segundo es un dominio transmembrana lipofílico; el último dominio es una región intracelular que posee actividad de tirosina cinasa^{41,42}. Esta distribución es idéntica en los cuatro miembros de esta familia de receptores, siendo el resto identificados como HER1, HER3 y Her4³⁸.

Se estima que alrededor de un 20-30% de los cánceres de mama presentan una amplificación de este gen y una sobreexpresión de la proteína que codifica⁴³. Las mutaciones del HER2 se encuentran en una amplia variedad de cánceres, siendo la mama uno de los sitios menos frecuentes (4%), y la vejiga el sitio con mayor prevalencia de estas mutaciones (9-18%)²⁹. En condiciones normales, una célula productora de este receptor posee dos copias del gen y alrededor de 50,000 copias de la proteína⁴³. En procesos cancerígenos existen más de dos copias del gen, pudiendo incluso llegar a 25-50 copias y una expresión entre 1 a 2 millones de receptores de la proteína; provocando un aumento de la proliferación y crecimiento celular^{38,43}.

Para activar sus vías de señalización estos receptores deben de pasar por un proceso de dimerización a través de un subdominio específico que se ubica en la región extracelular del mismo⁴³. Este proceso se puede realizar entre dos receptores idénticos (homodimerización) o entre dos receptores distintos (heterodimerización)^{40,43}. Dichos receptores existen en una conformación cerrada, ocultando el subdominio dimerización, necesitando de la unión de un ligando para exponer dicho dominio para que se inicie el proceso de dimerización e iniciar la cascada de señalización⁴³. Sin embargo, HER2 es el único receptor que se encuentra en una conformación abierta, por lo tanto, no necesita de la intervención de un ligando, hecho que lo deja listo para dimerizarse; por lo que, es el receptor de elección para heterodimerizarse por otros receptores de esta familia^{39,41,43}. Al iniciarse este proceso, ya sea por medio de otro receptor de la familia o por otro HER2 cuando se expresan altos niveles de copias, se activan vías de señalización dentro de la célula que culminan en proliferación, diferenciación, supervivencia e invasión celular^{38,41,42}. Dentro de estas vías, las más importantes incluyen a las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa C (PKC)^{38,40}. Dentro de todos estos procesos cabe mencionar que se da la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo cual mantiene la angiogénesis tumoral⁴³.

La activación oncogénica de esta proteína se ha relacionado con tres mecanismos principales: amplificación y sobreexpresión; alteración molecular del receptor; y la inhibición de la actividad fosfatasa⁴⁴. Las mutaciones dentro del gen y la proteína también pueden causar una mayor activación y expresión de esta proteína, siendo los siguientes: inserción o mutación en el dominio cinasa, mutaciones sin sentido en el dominio extracelular o la eliminación de una porción del dominio extracelular⁴⁴. La expresión aumentada de este receptor se correlaciona con tumores más agresivos, con mayor potencial de metástasis (especialmente la cerebral), menor supervivencia libre de progresión (SLP) y menor supervivencia global (SG)^{38,45}.

Actualmente la detección de la presencia de la proteína HER2 se realiza principalmente por dos tipos de pruebas: el análisis de inmunohistoquímica (IH) y la

hibridación fluorescente *in situ* (FISH)^{46,47}. El análisis por medio de la técnica de inmunohistoquímica permite evaluar la sobreexpresión de la proteína HER2 en la superficie celular, permitiendo tres resultados posibles⁴⁶:

- 3+: un resultado positivo para la expresión de HER2, con una coloración intensa y uniforme de la membrana en más del 30% de las células tumorales^{38,47}. Anteriormente se usaba un valor de corte del 10%, sin embargo, se cambió este punto de referencia al 30% para disminuir la interpretación de falsos positivos⁴⁷.
- 2+: resultado indeterminado para HER2, existiendo una coloración de la membrana de manera débil o poco uniforme en intensidad en al menos 10% de las células tumorales; dicho resultado necesita de nueva evaluación por medio de FISH^{38,47}.
- 0/1+: resultado negativo para la expresión de HER2 en la muestra de células tumorales^{38,47}.

Si los resultados de la inmunohistoquímica son indeterminados (2+), es necesario hacer una evaluación por medio de FISH, la cual determina el número de copias del gen que codifica a la proteína HER2⁴⁶. Los resultados de estas pruebas, al igual que para la inmunohistoquímica, se dividen en tres categorías:

- Positivo: se confirma la amplificación de HER2 al obtener un ratio mayor a 2.2 o una copia de genes de HER2 que sea mayor a 6.0^{38,47}.
- Equívoco: un resultado indeterminado, donde el ratio se encuentra entre 1.8 y 2.2, con un número de copias de HER2 entre 4.0-6.0; generalmente este resultado amerita mayor evaluación^{38,47}.
- Negativo: se descarta la amplificación de HER2 al tener un ratio menor a 1.8 y un número de copias del gen de HER2 menor a 4.0^{38,47}. Es importante mencionar que un resultado negativo (tanto en IH como en FISH) puede modificarse conforme progresa la enfermedad, adquiriéndose la amplificación HER2 en un momento futuro⁴⁸.

Debido al impacto y la importancia de esta variante del cáncer de mama surgieron terapias dirigidas contra este receptor, como los anticuerpos monoclonales (trastuzumab, pertuzumab) los cuales actúan inhibiendo su actividad en sitios como el dominio extracelular del receptor o al bloquear el proceso de dimerización para evitar la acción de los mismos^{38,43}. Otros tratamientos que se han desarrollado con el paso del tiempo, son los inhibidores de la tirosina cinasa (lapatinib), los cuales interrumpen las vías del HER2 y del receptor del factor

de crecimiento epidermal³⁸. Dichos tratamientos han logrado mejorar la sobrevida global de las pacientes en los últimos diez años, como se reportó en el estudio de Slamon, realizado entre los años de 1995 a 1997 y publicado en 2001⁹. Este estudio fue realizado por un grupo de investigadores a nivel mundial con el objetivo de evaluar el tiempo de progresión de enfermedad y la incidencia de efectos adversos al incluir trastuzumab en el tratamiento del cáncer⁹. Se contó con la participación de 469 pacientes durante el estudio, el cual tuvo como resultado una sobrevida global de 25.1 meses al agregar trastuzumab a la quimioterapia⁹. Cuando se utilizó únicamente quimioterapia los registros de sobrevida fueron menores (20.3 meses)⁹.

A pesar de los métodos de detección y de los tratamientos que se han desarrollado, existen distintos mecanismos de resistencia que han adquirido estos receptores para contrarrestar los nuevos avances^{38,48}. Entre estos se puede mencionar a la versión aberrante p95 del HER2, la cual carece de un dominio extracelular donde puedan unirse y actuar estas terapias³⁸. Otros mecanismos de resistencia incluyen la alteración del dominio extracelular que impidan su reconocimiento, la expresión de otros miembros de la familia HER, el uso de receptores alternativos para su señalización como el receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF1R) o la activación de la señalización por medio de otras mutaciones concurrentes^{42,44,49}.

1.3. Historia y Desarrollo de los Anticuerpos Monoclonales

El sistema inmune posee distintos mecanismos para defenderse contra la agresión de amenazas externas, empleando principalmente la producción de anticuerpos, los cuales son glucoproteínas producidos por los linfocitos B que se encargan de reconocer antígenos específicos para posteriormente realizar una defensa específica contra los mismos⁵⁰. Debido a su capacidad de reconocer antígenos específicos, los anticuerpos monoclonales se han utilizado para diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades⁵⁰. Con los avances científicos se desarrollaron los anticuerpos monoclonales, los cuales son glucoproteínas especializadas creadas a través de la tecnología del hibridoma, que tiene como producto final la producción de un anticuerpo en específico de una manera prácticamente ilimitada^{6,50}.

Los inicios de la terapia basada en anticuerpos se remontan al final del siglo diecinueve, cuando Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato introducen la terapia del suero⁷. A partir de este punto los avances en este tipo de terapia se desarrollaron de manera progresiva hasta que Georges Köhler y Cesar Milstein descubren los anticuerpos monoclonales en Cambridge en 1975, año en el que publican sus descubrimientos en el artículo "*Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity*"^{50,51}.

Estructuralmente un anticuerpo monoclonal es una molécula que se compone de cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas idénticas entre sí, unidas por puentes disulfuro que forman una estructura similar a la letra "Y"^{6,52}. Cada cadena está compuesta por regiones constantes y variables^{6,51}. En las cadenas ligeras existe una región variable y una constante^{6,51}. Las cadenas pesadas cuentan con tres regiones constantes y una región variable^{6,51}. Se pueden identificar dos funciones fundamentales en los anticuerpos, siendo estas el reconocimiento y unión a un antígeno específico y la modulación de mecanismos de defensa por medio de la interacción con proteínas y células inmunes⁵¹. La primera se realiza por medio de la región del fragmento de unión al antígeno (FAB, por sus siglas en inglés) en el extremo aminoterminal de las cadenas; mientras que, la segunda se realiza en la fracción cristalizable (FC) localizada en los extremos carboxiterminales de las cadenas pesadas^{6,52}. Existen cinco tipos principales de anticuerpos producidos: IgA (subdividido en IgA1 e IgA2), IgE, IgD, IgG (subdividido en IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) e IgM^{51,52}.

La producción de los anticuerpos monoclonales es un proceso complejo que involucra distintas etapas a lo largo de un tiempo determinado, necesitando el uso de cultivos y de ratones de laboratorio para su elaboración⁵⁰. Se inicia con la purificación de una cantidad adecuada del antígeno deseado, que posteriormente será utilizado para inmunizar a un ratón⁵⁰. A su vez, se realiza el cultivo de células de mieloma que presenten deficiencia de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT), la cual es necesaria para la vía de recuperación de los ácidos nucleicos, evitando de esta forma el crecimiento no deseado de las células del mieloma^{6,50}. Posteriormente, se obtiene las células inmunizadas del bazo del ratón y se fusionan con las células del mieloma⁵⁰. Dicha fusión se puede producir utilizando distintos agentes, tanto físicos (electro-fusión) o químicos, como el polietilenglicol (PEG); el cual permite la fusión de una gran cantidad de células en un corto período de tiempo⁵⁰.

Una vez realizada la fusión, se procede a la fase de crecimiento, la cual se realiza en un medio de cultivo rico en hipoxantina, aminopterina y timidina (HAT); junto con la adición de interleucina 6 (IL-6), el factor de crecimiento del hibridoma^{6,50,53}. En este medio solo las células fusionadas pueden crecer, las células de mieloma no fusionadas no crecen debido a la falta de la enzima HGPRT; mientras que, las células esplénicas no fusionadas se mueren en un corto período de tiempo^{6,50,53}. Por lo tanto, se necesita de una sinergia entre las dos células para sobrevivir en este medio^{6,50,53}. En el sobrenadante que se produce se busca identificar la calidad y la cantidad de anticuerpos producidos y su habilidad de unión a antígenos por medio de citometría de flujo o por ELISA, con esto se busca identificar la línea celular más pura para seguir con el proceso de clonación por medio de dilución limitante^{6,50}. Los hibridomas resultantes se preservan en nitrógeno líquido en un ambiente congelado,

para poder usarse posteriormente en la producción de anticuerpos de una manera *in vivo* o *in vitro*, dependiendo de la cantidad que se deseen obtener^{50,53}.

El primer anticuerpo monoclonal de origen murino aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 1986 fue el muromonab, el cual tenía como objetivo los receptores CD3 de los linfocitos T, utilizado para tratar el rechazo de trasplantes^{7,54}. Sin embargo, la naturaleza murina de estos anticuerpos provocó la generación de reacciones alérgicas y shock anafiláctico secundario a la producción de anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA)^{7,50,55}. Para evitar estas reacciones y la pérdida de la funcionalidad del medicamento se desarrollaron nuevos tipos de anticuerpos monoclonales. De este proceso surgen los anticuerpos monoclonales quiméricos, los cuales combinan el dominio variable murino con el dominio constante de un anticuerpo humano^{7,50,54}. El primer anticuerpo monoclonal quimérico, abciximab, se aprobó en 1994 por la FDA para la inhibición de la agregación plaquetaria en enfermedades cardiovasculares^{7,50,54}. No obstante, se observó la presencia de anticuerpos humanos anti-quiméricos (HACA) en un 40% de los pacientes; por lo que, se desarrollaron los anticuerpos monoclonales humanizados⁷.

Por medio de la técnica del injerto de la región determinante de complementariedad (CDR) se crearon los anticuerpos monoclonales humanizados, donde solamente la región hipervariable es de origen murino; obteniendo de esta forma un anticuerpo 95% de origen humano^{7,50,54}. El primer fármaco de este tipo fue el daclizumab, aprobado en 1997 para el uso contra el rechazo de injertos por su acción contra el receptor de interleucina 2 (IL-2)⁵⁴. La última etapa de innovación en este campo fue el desarrollo de anticuerpos monoclonales totalmente humanos, los cuales se pueden obtener de tres maneras distintas: por la tecnología de presentación de anticuerpos en la superficie de fagos; el uso de ratones transgénicos; y la línea celular B única de anticuerpos^{54,55}. El primero de este tipo en ser aprobado por la FDA en el año 2002 fue el adalimumab, un anticuerpo anti factor de necrosis tumoral alfa utilizado en la artritis reumatoide⁵⁴.

La distribución actual de los anticuerpos monoclonales aprobados para su uso está dominada por los de tipo humano, representando este grupo un 50% de todos los anticuerpos monoclonales disponibles^{7,54}. Le siguen los anticuerpos humanizados con un 34.7%, luego los anticuerpos quiméricos con un 12.5%, y por último, los anticuerpos de origen murino con un 2.8% del total^{7,54}. Para nombrar a estos medicamentos se utiliza una serie de nomenclatura específica: el sufijo universal “-mab” se refiere a un anticuerpo monoclonal⁵. Los que son de origen murino anteponen la letra “o” a este sufijo, convirtiéndose la terminación en “-omab”; mientras que, los de origen quimérico añaden la sílaba “xi” a la terminación original, por lo tanto, “-ximab” será el sufijo final⁵. Los anticuerpos de origen humanizado anteponen la sílaba “zu” al sufijo original, siendo de esta manera “-

zumab” su terminación⁵. Por último, los anticuerpos que son de origen humano anteponen la letra “u” al sufijo inicial, terminando de esta manera con “-umab” su nombre⁵.

El desarrollo de estos nuevos fármacos ha revolucionado el tratamiento en distintos ámbitos de la medicina. Los anticuerpos monoclonales se utilizan en diversas enfermedades, siendo el campo oncológico el dominante (38.9%), seguido por las enfermedades autoinmunes (25%), las genéticas (6.9%) y las infecciosas (5.5%)^{7,55}. En las enfermedades tumorales se ha descrito la participación que tiene el sistema inmune en el desarrollo, progresión y control de la misma⁵⁶. La presencia de inflamación crónica, el microambiente tumoral ocupado por células que inhiben el sistema inmune y la presencia de proteínas y células específicas diana que permiten el desarrollo y proliferación tumoral, son ejemplos del rol negativo que realiza el sistema inmune en estas enfermedades⁵⁶. Sin embargo, el advenimiento de los anticuerpos monoclonales ha cambiado la manera de abordar el tratamiento.

Para el tratamiento del cáncer, el desarrollo de los anticuerpos monoclonales ha significado la opción de poder atacar de manera selectiva a las células tumorales y sus componentes, evitando la poca selectividad y la mayor toxicidad sistémica de la quimioterapia tradicional⁵⁷. La terapia dirigida tiene como objetivo el bloqueo de vías específicas que permiten la proliferación tumoral, como es el caso del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la vía HER2, la angiogénesis por VEGF, la proteína de muerte celular programada 1 (PD1) y su ligando (PD-L1) o la actividad osteoclástica⁵⁷. En el cáncer de mama el uso de la terapia dirigida no es de carácter reciente³. En la década de los sesenta se empezó a utilizar el tamoxifen como terapia anti-estrogénica, siendo este fármaco el que marcó el inicio de la terapia dirigida en el cáncer³. A partir de este punto se desarrollaron nuevas terapias de este tipo, como los inhibidores de aromatasa (fulvestrant) y las terapias contra la proteína HER2³. Los anticuerpos monoclonales contra este receptor incluyen al trastuzumab (su principal exponente), pertuzumab, margetuximab y los anticuerpos conjugados (ADC), como el trastuzumab emtansina (T-DM1)⁵⁸.

1.4. Fármacos con base en anticuerpos monoclonales

La terapia dirigida contra el cáncer de mama HER2 positivo cuenta con distintos fármacos con base en anticuerpos monoclonales. El primer fármaco en ser utilizado para este propósito fue el trastuzumab en 1998, seguido en 2012 por el pertuzumab y en 2013 por el anticuerpo conjugado trastuzumab emtansina⁴. Adicionalmente, en el año 2020 se aprobó un nuevo medicamento, margetuximab; mientras que, nuevos prospectos se encuentran actualmente en estudios clínicos para evaluar su utilidad.

1.4.1. Trastuzumab

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinado humanizado de tipo IgG1, aprobado en el año 1998 para el tratamiento contra el receptor HER2 de una manera dirigida^{59,60}. Su mecanismo de acción incluye la unión a la porción extracelular del receptor HER2, impidiendo su activación⁵⁹⁻⁶¹. En la región extracelular de los receptores HER se encuentran cuatro dominios (I-IV), el dominio II tiene la función de promover la interacción entre receptores, mientras que, el resto están involucrados en la unión con ligandos⁶². Trastuzumab se une al dominio IV de la membrana extracelular de esos receptores, por lo tanto, evita que entre al proceso de dimerización, limitando de esta manera la activación intrínseca de la tirosina cinasa y sus vías de mantenimiento tumoral^{61,62}. Debido a este mecanismo de acción, trastuzumab actúa preferentemente contra la creación de homodímeros HER2, teniendo una menor actividad contra los heterodímeros de esta familia^{60,61}.

Además de este mecanismo de acción, se ha propuesto que trastuzumab facilita la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) al unirse al receptor HER2, atrayendo de esta manera a células del sistema inmune, como las células asesinas (NK), provocando la lisis celular tumoral^{60,61,63}. Asimismo, se cree que facilita la internalización y degradación del receptor y participa en el bloqueo de la angiogénesis^{61,63}. Se administra por vía intravenosa en un tiempo de 30 a 90 minutos dependiendo de la dosis utilizada⁶⁰. Existen dos regímenes que se pueden utilizar, el primero es de administraciones semanales, con una dosis inicial de carga de 4 mg/kg y una de 2 mg/kg cada semana posteriormente; mientras que el de tres semanas utiliza una dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguida de dosis de 6 mg/kg cada tres semanas⁵⁹.

Otras características del fármaco incluyen una semi vida de 28 días y una eliminación total del cuerpo después de 24 semanas de la última administración del medicamento⁵⁹. Su eliminación esta mediada por células epiteliales, al ser metabolizado en péptidos y aminoácidos; la excreción renal de este fármaco es mínima⁵⁹. Está contraindicado en personas que tengan historia de hipersensibilidad a este medicamento o a proteínas murinas, así como a personas que presenten disnea severa en reposo y necesiten oxígeno complementario⁵⁹. Su administración no se aconseja en pacientes embarazadas debido a que se ha asociado con el desarrollo de oligohidramnios, situación que pone en riesgo la vida del feto; por estos motivos se aconseja que las pacientes en edad fértil que estén bajo este tratamiento utilicen algún método anticonceptivo⁶⁰.

1.4.2. Pertuzumab

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado de tipo IgG1, aprobado en 2012 por la FDA para su uso en cáncer de mama metastásico HER2 positivo^{64,65}. Este anticuerpo tiene su blanco específico en la porción II de la superficie extracelular de los receptores HER2, inhibiendo de esta manera la heterodimerización de este receptor con otros miembros de su familia, así como con otros receptores (IGF1R)^{64,66}. Esta inhibición es particularmente importante en la presencia de la interacción entre HER2/HER3, ya que la misma representa el heterodímero con mayor fuerza en la activación de vías de mantenimiento tumoral^{62,63}. HER3 posee un ligando específico para su activación, heregulina (HG), pero posee poca actividad cinasa; sin embargo, al dimerizarse con HER2 (que posee actividad cinasa) crea la pareja con la actividad más potente que no necesita un ligando directo en el receptor HER2 para su activación⁶²⁻⁶⁴.

Así como trastuzumab, pertuzumab induce la activación de la ADCC, induciendo la destrucción tumoral al atraer células NK que presentan actividad lítica contra las células tumorales^{62,64}. La potencia con que se activa esta vía es comparable con la de trastuzumab, sin embargo, se ha estudiado que la combinación de estas no aumenta ni disminuye la actividad citotóxica tumoral⁶². Su administración es por vía intravenosa, con una semivida de aproximadamente 10 días⁶⁵. Su dosis está dada por una carga inicial de 840 mg seguida de una dosis de 420 mg cada tres semanas, esta última equivale a una dosis de 6 mg/kg en un paciente con peso de 70 kg^{65,66}. Su uso se contraindica en mujeres embarazadas por la posibilidad de causar daño o incluso muerte fetal, por lo tanto, se recomienda el uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento con pertuzumab, y hasta 7 meses después de recibir la última dosis del tratamiento⁶⁴.

1.4.3. Margetuximab

Margetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1k, el cual fue aprobado el 16 de diciembre del 2020 para su uso en procesos oncológicos⁶⁷. Este fármaco se deriva del anticuerpo padre del trastuzumab, el anticuerpo 4D5; por lo tanto, se une al mismo epítipo que trastuzumab^{67,68}. Sin embargo, este anticuerpo presenta una optimización en el dominio de la fracción cristalizante debido a una sustitución de cinco aminoácidos en esta región, lo cual confiere mayor afinidad y unión a ambas isoformas del receptor CD16A, el cual es el encargado de la activación de la región Fc^{67,68}.

Su efecto consiste en suprimir de manera directa el crecimiento de las líneas celulares tumorales, además de inducir la actividad lítica por parte de los ADCC; ambas

acciones se presentan con mayor intensidad al ser comparadas con trastuzumab⁶⁸. La distribución media en el organismo se realiza al cabo de 1.12 días, mientras que su semivida se ha estimado en 15.5 días⁶⁸. Es el anticuerpo monoclonal más reciente en ser aprobado para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, presentando resultados satisfactorios en los estudios clínicos realizados⁶⁷.

1.4.4. Trastuzumab Emtansina

Trastuzumab emtansina (T-DM1) pertenece a un tipo de fármacos llamados anticuerpos conjugados, donde un anticuerpo monoclonal específico se une a un fármaco citotóxico para desarrollar su acción⁶⁹. Este tipo de fármacos necesitan de un anticuerpo monoclonal de tipo humano o humanizado que pueda transportar y liberar un agente citotóxico por medio de endocitosis para matar la célula cancerígena, ambos componentes se unen por medio de un ligando específico⁷⁰. Este fármaco en específico utiliza como agente citotóxico a la maitansina, un derivado de la corteza del arbusto *Maytenus ovatus*, la cual es un potente inhibidor de la polimerización de la tubulina^{71,72}. Se escogió a este agente debido a que los cánceres de mama suelen ser sensibles a la actividad de fármacos que actúan contra la tubulina, además de presentar una fuerte actividad y una buena estabilidad y solubilidad en soluciones acuosas⁷¹.

Para lograr la unión entre el trastuzumab y la emtansina se utilizó un enlace no reducible de tioeter, N-succinimidil-4-(N-maleimidometil) ciclohexano-carboxilato (SMCC), el cual se denomina MCC posterior a su conjugación^{69,70}. El nivel óptimo de moléculas de maitensina por cada molécula de trastuzumab se estableció en 3.5 DM1, permitiendo una buena actividad de la maitensina y una cantidad mínima de anticuerpo sin conjugarse^{70,71}. Estos dos componentes se unieron por medio de un enlace de tioeter^{70,71}. El mecanismo de acción del T-DM1 se basa en el proceso de endocitosis que realiza la célula del receptor HER2 al unirse por medio de trastuzumab, una vez dentro de la célula la degradación proteolítica del anticuerpo hace que se libere el DM1 en el lisosoma⁷⁰. Posterior a esta liberación, el DM1 inhibirá el ensamblaje de los microtúbulos, provocando la muerte celular⁷⁰.

Esta conjugación no afecta el funcionamiento ni la acción de trastuzumab, por lo que, mantiene su actividad contra el HER2 de la misma manera que se ha mencionado anteriormente^{70,71}. La actividad de la emtansina está dada por distintos mecanismos, siendo estos la alteración de las redes de microtúbulos, lo que provoca la detención del ciclo celular en la fase G₂/M y la apoptosis; además, se ha descubierto que la exposición prolongada a esta fármaco ocasiona la apoptosis y la catástrofe mitótica celular⁷⁰.

Su semivida se estima de 4.5 días en promedio, con una excreción principalmente a través del tracto gastrointestinal y biliar; encontrando un 80% de los metabolitos en las

heces^{69,72}. No se ha encontrado evidencia que la función renal sea un factor importante a tomar en cuenta para su eliminación, ya que posee poco o nulo impacto en dicho mecanismo^{69,72}. La dosis que se ha establecido es de 3.6 mg/kg cada tres semanas por vía intravenosa, en caso de ser necesario una reducción de la dosis se calculará a 3 mg/kg, y si fuera necesaria una segunda reducción se haría a 2.4 mg/kg^{69,72}.

1.4.5. Futuros fármacos

El panorama sobre el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo es prometedor debido a los múltiples fármacos que se encuentran actualmente en desarrollo y en fases de estudio, siendo estos de distintos tipos, desde anticuerpos conjugados como anticuerpos biespecíficos⁷³. A continuación se describen algunos fármacos con base en anticuerpos que se encuentran en desarrollo e investigación.

- Trastuzumab deruxtecan (T-DXd): un anticuerpo conjugado que une a trastuzumab con el inhibidor de topoisomerasa I deruxtecan por medio de un ligando escindible⁷³. La relación de fármaco-anticuerpo se encuentra de 8:1, siendo esta superior a la encontrada en T-DM1⁷³. Su dosis recomendada es de 5.4 mg/kg cada tres semanas como reportó el estudio DESTINY-Breast 01 trial; mismo estudio donde se obtuvieron resultados prometedores⁷³. Este estudio se realizó del año 2017 al 2018 en dos partes, la primera estableció la dosis mencionada anteriormente⁷³. En la segunda parte se evaluó la respuesta de este tratamiento, con una supervivencia libre de progresión de 16.4 meses y una supervivencia global del 93.9% a los 6 meses y 86.2% a los 12 meses⁷³. Actualmente se encuentra aprobado por la FDA para tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo irreseccable o metastásico en pacientes que han recibido dos o más terapias contra HER2 anteriormente⁷³.
- Trastuzumab duocarmazina (SYD985): este anticuerpo conjugado es producto de la unión de trastuzumab por medio de un ligando escindible con un profármaco alquilante, el secoduocarmicina-hidroxibenzamida-azaindol (seco-DUBA)⁷³. Actualmente se encuentra en fase de estudio, concretamente en un ensayo clínico de fase 3 llamado TULIP, donde se está evaluando su uso en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico que han sido tratadas con T-DM1 previamente⁷³.
- Zenocutuzumab (MCLA 128): este fármaco es un anticuerpo biespecífico de tipo IgG1 el cual tiene a los receptores HER2 y HER3 como objetivos de unión⁷³. Cuenta también con un aumento de la citotoxicidad mediada por ADCC, así como el bloqueo de la unión del ligando heregulina, evitando el crecimiento tumoral por esta vía⁷³. Su doble unión a estos receptores permite evitar la resistencia HER2 a base

de heterodímeros con HER3, por lo que, resulta ser un fármaco prometedor para el tratamiento de estas pacientes⁷³.

- Azymetric (ZW25): otro anticuerpo biespecífico el cual se une a dos porciones distintas del dominio extracelular del HER2, siendo las porciones II y IV los sitios de unión⁷³. Su acción permite una mayor afinidad por la célula tumoral y un mayor efecto citotóxico al bloquear las vías de crecimiento tumoral dependientes e independientes de ligandos⁷³. Actualmente se encuentra en fases de estudio por medio de distintos ensayos clínicos de fase 1 y 2, con lo que se busca evaluar su uso en esta enfermedad⁷³.

1.5. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

La inclusión de la terapia dirigida en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo ha significado un cambio en su abordaje, teniendo a los anticuerpos monoclonales como protagonistas de estas líneas. La combinación de uno o dos de estos fármacos junto con la quimioterapia tradicional representan el esquema general de los tratamientos actuales, los cuales están descritos en las guías realizadas por los entes profesionales del tema. En las secciones siguientes se detallan las recomendaciones establecidas por tres entidades distintas: la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* y la *European Society for Medical Oncology (ESMO)*⁷³.

1.5.1. Tratamiento en estadios iniciales

El tratamiento en estadios iniciales del cáncer de mama HER2 positivo se basa en la terapia adyuvante y neo-adyuvante. La terapia neo-adyuvante hace referencia al uso de una terapia sistémica previo a un tratamiento definitivo de tipo quirúrgico, con el cual se busca facilitar el procedimiento quirúrgico de un tumor o convertir en operable un tumor que previamente no lo era^{74,75}. Se debe de ofrecer la opción de trastuzumab en toda paciente que tenga un subtipo molecular confirmado de HER2 positivo y que cuenten con nódulos positivos; así como en pacientes que cuenten con HER2 positivo y nódulos negativos donde el tumor sea mayor a 1 cm de tamaño^{74,76}. En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, nódulos negativos y un tamaño tumoral menor a 1 cm se debe de valorar individualmente el ofrecer un tratamiento con base en quimioterapia y anticuerpos monoclonales, por lo general, no se recomienda el uso de estos tratamientos a menos que sean en un ensayo o estudio clínico^{74,76}.

Las líneas de tratamiento incluyen por lo general a trastuzumab como el anticuerpo monoclonal de elección, al que se le puede agregar pertuzumab como segundo fármaco^{74,76}. Junto a estos, se debe de agregar terapia sistémica a base de quimioterapia, siendo los más recomendados los taxanos (docetaxel, paclitaxel) y un derivado del platino (carboplatino)⁷⁴⁻⁷⁶. Los primeros basan su mecanismo de acción en la interacción que tienen con los microtúbulos y la alteración de la mitosis, mientras que los segundos actúan al crear enlaces covalentes dentro del ADN, específicamente con adenina y guanina⁷⁷. El uso de antraciclinas no se recomienda de manera conjunta debido al riesgo incrementado de provocar cardiotoxicidad al combinarse con trastuzumab^{76,78}.

El esquema de tratamiento, fármacos y sus dosis respectivas se resume de la siguiente manera.

- Paclitaxel más trastuzumab: se administra paclitaxel en dosis de 80 mg/m² por vía intravenosa cada semana por 12 semanas, junto con trastuzumab en dosis inicial de 4 mg/kg por vía intravenosa⁷⁹. Posteriormente, se continua con un régimen de trastuzumab con dosis de 2 mg/kg intravenoso cada semana; la dosificación se puede cambiar a 6 mg/kg intravenoso cada tres semanas al completar el tratamiento con paclitaxel; ambas dosificaciones se continúan hasta completar el año de tratamiento⁷⁹.
- Docetaxel, carboplatino y trastuzumab: para el docetaxel la dosis se sitúa en 75 mg/m² en el día uno, mientras que, para el carboplatino se utiliza un AUC (área debajo de la curva) objetivo de 6 en el día uno⁷⁹. Ambos medicamentos se administran cada tres semanas en seis ciclos⁷⁹. La administración de trastuzumab se puede dar de dos maneras, siendo la primera una dosis inicial de 4 mg/kg en la semana uno; seguido de 17 semanas con dosis de 2 mg/kg para terminar con una dosis de 6 mg/kg cada tres semanas hasta cumplir el año de tratamiento⁷⁹. La segunda opción es administrar una dosis de 8 mg/kg en la primera semana y luego dosificar a 6 mg/kg cada tres semanas hasta completar el año de tratamiento⁷⁹.
- Docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab: en este régimen, la quimioterapia se administra con la misma dosis y duración de ciclos que en el inciso anterior, a la cual se le agrega trastuzumab en dosis de 8 mg/kg y una dosis inicial de 840 mg de pertuzumab⁷⁹. Posteriormente, se administra trastuzumab en dosis de 6 mg/kg y pertuzumab en dosis de 420 mg/kg cada tres semanas hasta completar el año de terapia⁷⁹.
- Trastuzumab emtansina: la administración de este medicamento se limita a los casos en el que exista enfermedad residual después de la terapia preoperatoria y dirigida^{74,76}. Se administra una dosis de 3.6 mg/kg de T-DM1 cada tres semanas en

un total de 14 ciclos^{74,76}. Si existiera toxicidad por este medicamento, se continua el tratamiento con trastuzumab con o sin pertuzumab hasta completar un año de tratamiento⁷⁹.

Es importante iniciar el tratamiento en los tiempos adecuados para poder obtener el mayor beneficio. En la modalidad neo-adyuvante se recomienda que se inicie de 2 a 4 semanas desde el primer contacto (mientras se identifica la estadificación); mientras que, en terapia adyuvante se recomienda que se inicie el tratamiento de 3 a 6 semanas después de la cirugía⁷⁸. El uso de estos medicamentos durante estas etapas promete un mejor desarrollo y una mejor respuesta clínica para la paciente, solo con la integración de trastuzumab a los esquemas de tratamiento se ha observado un incremento del doble e incluso el tripe de respuesta patológica completa; este incremento es mayor con la adición de un segundo fármaco HER2 específico^{74,75}. Pertuzumab es el fármaco por excelencia que generalmente se añade como segundo agente anti-HER2, sin embargo, su uso se recomienda cuando exista la presencia de nódulos positivos, receptores hormonales negativos y un riesgo tumoral alto de recurrencia⁸⁰. Es importante hacer énfasis en la evaluación obligatoria de la función cardíaca antes, durante y después del uso de estos medicamentos⁷⁸.

1.5.2. Tratamiento en estadios avanzados

Durante etapas avanzadas del cáncer de mama, ya sea por infiltración local, regional o a distancia, se recomienda utilizar la terapia HER2 de manera temprana (primera línea) a menos que exista una contraindicación, como es el caso de insuficiencia cardíaca congestiva importante^{81,82}. La duración óptima del tratamiento en estadios avanzados del cáncer de mama es actualmente desconocida, generalmente se basa en la toxicidad presentada, así como en la progresión y logísticas (costo económico) de la terapia⁸². Se debe usar la terapia dirigida anti-HER2 en todas las pacientes, a excepción de aquellas que además de expresar HER2 expresen algún marcador hormonal (estrógeno, progesterona o ambos)⁸¹. En estas pacientes se puede valorar el uso de monoterapia endócrina, terapia endócrina más anti-HER2 o quimioterapia más terapia dirigida⁸¹.

La recomendación de fármacos para usar en estas líneas de tratamiento sigue la misma estructura que lo descrito para etapas iniciales del cáncer, con el uso de trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 y los taxanos como protagonistas^{81,82}. A estos medicamentos se puede agregar el uso del recientemente aprobado margetuximab, el cual a pesar de no ser un medicamento de primera línea, se recomienda en las guías de tratamiento^{79,82}. A continuación se presentan los esquemas de tratamiento actuales para el cáncer de mama HER2 positivo en estadios avanzados.

- Trastuzumab, pertuzumab y taxano (docetaxel o paclitaxel): este esquema es la primera línea de tratamiento actual de este cáncer, siendo el que presenta los mejores resultados^{81,83}. El esquema utilizando docetaxel es de una dosis de 75-100 mg/m² vía intravenosa el día uno, más una dosis inicial de 840 mg intravenoso de pertuzumab y una dosis inicial de 8 mg/kg intravenoso de trastuzumab⁷⁹. Las dosis de seguimiento son de 420 mg de pertuzumab y de 6 mg/kg de trastuzumab, ambas por vía intravenosa; estos ciclos se administran cada 3 semanas⁷⁹. En el caso de usar paclitaxel, su dosis puede ser dada semanalmente a razón de 80 mg/m² intravenoso o en dosis de 175 mg/m² cada 3 semanas⁷⁹. Por lo general la combinación de pertuzumab y trastuzumab sigue el mismo esquema presentado anteriormente, sin embargo, se puede administrar trastuzumab de manera semanal⁷⁹. Al utilizarse un esquema semanal la dosis inicial es de 4 mg/kg por vía intravenosa seguido de 2 mg/kg por la misma vía durante las siguientes semanas⁷⁹.
- Trastuzumab emtansina: de existir una progresión durante o después del tratamiento anterior, el T-DM1 es la siguiente línea a utilizar^{81,82}. Este medicamento se ha vuelto el estándar de tratamiento debido a los mejores resultado que presenta frente a otras líneas, como las que usan capecitabina (un análogo de las pirimidinas que evita su síntesis) y el lapatinib (un inhibidor de moléculas pequeñas de tirosina cinasa)^{77,84}. La dosis estipulada es de 3.6 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas⁷⁹.
- Tercera línea y otros: dependiendo de la progresión tumoral y de los medicamentos administrados previamente se decidirá el tipo de tratamiento farmacológico a aplicar. Si durante el tratamiento inicial no se ha utilizado T-DM1 o pertuzumab se deberá considerar el uso de estos como tercera línea⁸¹. Por el contrario, si ya se utilizaron estos fármacos durante el tratamiento se deberán considerar otras opciones^{79,81}. Trastuzumab junto a lapatinib, capecitabina más trastuzumab o lapatinib y trastuzumab con docetaxel o vinorelbina (un alcaloide de la vinca) son distintas opciones que se recomiendan⁷⁹. También se deberá de considerar el uso de paclitaxel con o sin carboplatino en estos tratamientos⁷⁹.
- Margetuximab más quimioterapia: este forma parte de las opciones de tercera línea de tratamiento, sin embargo, por su naturaleza se menciona por aparte. El uso de este nuevo anticuerpo monoclonal se evaluó entre los años 2015 y 2018 con el ensayo de fase 3 SOPHIA, donde se encontró una ligera mayor supervivencia sin presencia de progresión al compararla con trastuzumab⁸⁵. Los resultados mostraron una supervivencia libre de progresión de 5.8 meses del grupo de margetuximab contra 4.9 meses del grupo control⁸⁵. La supervivencia global fue también superior en el grupo de margetuximab (21.6 contra 19.8 meses)⁸⁵. A pesar de esto, este

tratamiento no forma parte de la práctica rutinaria, debido a que solamente presentó un ligero beneficio⁸². La quimioterapia utilizada junto margetuximab incluye a capecitabina, vinorelbina, gemcitabina (otro análogo de las pirimidinas), entre otros^{77,79}. La dosis de margetuximab es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas⁷⁹. Al usar capecitabina se dosificará cada 3 semanas en dosis de 1000 mg/m² por vía oral, dos veces al día, de los días 1 al 14 con descanso del tratamiento durante los último 7 días⁷⁹. Vinorelbina se administrará en dosis de 25-30 mg/m² por vía intravenosa en el día 1 y 8, con ciclos de 3 semanas⁷⁹. Por último, gemcitabina se administra en dosis de 1000 mg/m² intravenoso en los días 1 y 8, repitiendo el tratamiento cada 3 semanas⁷⁹.

Como se mencionó al principio, la duración total de estos tratamientos no se encuentra totalmente establecida⁸². Se sugiere que la quimioterapia se continúe aproximadamente por 4 a 6 meses o más, si fuera clínicamente posible; sin embargo, su duración dependerá de la respuesta de la paciente, la toxicidad presentada y la progresión de la enfermedad⁸¹. Si se decide omitir la quimioterapia, se debe de continuar con la terapia dirigida anti-HER2 por el tiempo que el médico considere necesario o hasta que sea clínicamente permisible, ya sea por toxicidad, progresión de la enfermedad o por solicitud del paciente⁸².

1.5.3. Tratamiento en recurrencia y remisión

Antes de tomar acción contra la recurrencia de un cáncer es importante realizar nuevas evaluaciones y estudios para poder estadificar y tipificar de manera adecuada la recurrencia, previo al inicio de un nuevo tratamiento. Es importante realizar una biopsia para confirmar la recurrencia del cáncer, así como realizar análisis histológicos de las lesiones⁸⁶. Esto debido a que se han documentado casos donde la expresión de receptores en el tumor actual difiere con los identificados en el tumor primario⁸⁶. Asimismo, se debe de realizar la historia clínica médica apropiada junto a la evaluación física⁸⁶. Se recomienda repetir los estudios de imagen necesarios para estadificar correctamente el grado de la recurrencia de la enfermedad⁸⁶.

Generalmente las recurrencias de este cáncer requieren algún tipo de intervención quirúrgica acompañada de terapia sistémica y dirigida⁸⁶. Las líneas de tratamiento para la recurrencia del cáncer de mama HER2 positivo se mantienen similares a las utilizadas para los estadios avanzados, dependiendo de los tratamientos previos que se hayan administrado a la paciente^{79,86}. En caso de no haber recibido quimioterapia adyuvante previa con algún tratamiento dirigido, se debe de iniciar con la primera línea utilizada para

estadios avanzados del cáncer (taxano más trastuzumab y pertuzumab), y se seguirá escalando y avanzando en las líneas según sea el caso^{79,86}. De contar con una expresión de algún receptor hormonal (estrógeno o progesterona) se debe de valorar el uso de tratamiento endocrino (como los inhibidores de la aromatasa) acompañado con la terapia dirigida tradicional^{79,86}.

En el caso de remisión del cáncer de mama, si ya se cumplió el año de tratamiento con trastuzumab, se debe de implementar un protocolo de seguimiento adecuado para el cuidado de la paciente⁷⁸. Se recomienda seguimiento con el médico cada 3-4 meses durante los primeros 2 años, cada 6-8 meses del tercero al quinto año, y posteriormente de manera anual⁷⁸. Se recomienda realizar exámenes de imagen anualmente, especialmente en las pacientes que obtuvieron algún tratamiento quirúrgico; es importante también la evaluación de la densidad ósea^{78,79}. Se debe de promover un estilo de vida saludable en la paciente, para evitar la presencia de factores de riesgo que puedan influir en una posible recurrencia, además de prestar el apoyo psicológico y de rehabilitación que necesita la paciente^{78,79}.

CAPÍTULO 2. ÍNDICES DE SUPERVIVENCIA EN EL TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

Sumario

- Supervivencia libre de progresión en el cáncer de mama con el uso de anticuerpos monoclonales.
- Supervivencia global en el cáncer de mama con el uso de anticuerpos monoclonales.

La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) representan las principales medidas utilizadas para la decisión de tratamientos a utilizar en un cáncer en particular, además, son indicadores que se utilizan durante ensayos clínicos para evaluar el beneficio de un nuevo tratamiento contra el beneficio del tratamiento estándar⁸⁷. La SLP es el tiempo que pasa desde el inicio de un tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o el empeoramiento clínico del paciente; mientras que la SG, mide el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el momento de la muerte del paciente⁸⁷. Estas dos medidas no son excluyentes, ya que la SG se compone de la SLP más la supervivencia post progresión⁸⁷.

Como se mencionó, estas mediciones forman parte fundamental para evaluar la utilidad clínica de un nuevo tratamiento, sin embargo, estas dos mediciones no siempre se correlacionan. En algunos estudios se registró que ciertos medicamentos no influyen significativamente en la SLP, mientras que, si lo hacen en la SG⁸⁷. Al comparar estas dos herramientas, la SG suele dar mediciones más exactas por la naturaleza de su medición, siendo documentado de manera más precisa⁸⁷. Esta situación no ocurre con la SLP, debido a que se limita a los momentos en que se realiza la medición, sin embargo, no deja de ser un marcador útil para la práctica médica⁸⁷. A lo largo de los años estos dos indicadores se han utilizado para establecer el uso de los anticuerpos monoclonales en la terapia de cáncer de mama HER2 positivo.

Antiguamente las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo presentaban un mal pronóstico y con tendencia a progresión de la enfermedad, sin embargo, la inclusión del anticuerpo trastuzumab cambió de una forma positiva las expectativas de vida de estas pacientes. En el año 2001 se publicaron los resultados del estudio realizado entre los años de 1996 a 1997, el cual fue dirigido por un grupo de investigadores y liderado por Slamon⁸⁸. Este estudio evaluó el uso de trastuzumab junto con quimioterapia para medir el tiempo de progresión de la enfermedad⁸⁸. La muestra de estudio estuvo constituida por 469 pacientes en distintos centros de investigación alrededor del mundo, produciendo resultados que posicionaron a este anticuerpo como terapia estándar para el subtipo HER2 positivo del

cáncer de mama⁸⁸. En este estudio se administró quimioterapia a 234 pacientes, la cual consistió en una antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina) más ciclofosfamida o de paclitaxel como monoterapia⁸⁸. El tratamiento se administró cada tres semanas en seis ciclos⁸⁸. Las 235 pacientes restantes recibieron uno de estos dos tipos de quimioterapia más trastuzumab de manera semanal, concluyendo en el momento que se evidenciara progresión de la enfermedad⁸⁸.

Los resultados obtenidos fueron bastante alentadores en favor de trastuzumab, ya que se observó una mayor SLP en los esquemas que lo incluían (7.4 meses contra los 4.6 meses que presentaba únicamente el uso de quimioterapia)⁸⁸. Esto se mantuvo para los dos esquemas que se utilizaron; el uso de trastuzumab, una antraciclina y ciclofosfamida reportaba una SLP de 7.8 meses contra los 6.1 meses sin el uso del anticuerpo⁸⁸. En el esquema que utilizó paclitaxel se encontró una SLP de 3.0 meses contra los 6.9 meses que proporcionaba el uso de este fármaco más trastuzumab⁸⁸. La SG también fue mayor en el grupo que utilizó el anticuerpo, siendo esta de 25.1 meses contra los 20.3 de la quimioterapia sola⁸⁸. La diferencia entre los resultados fue significativa, ya que para ese año pocos estudios sobre cáncer metastásico habían demostrado una mejora en los tiempos de supervivencia al agregar un único agente⁸⁸.

Además de estos resultados, este estudio demostró una mayor respuesta al tratamiento con trastuzumab, (50% vs 32% sin el tratamiento), una mayor duración de la respuesta (9.1 meses vs 6.1 meses), un mayor tiempo para fallo del tratamiento (6.9 meses vs 4.5 meses) y un menor riesgo de muerte al primer año (22% vs 33%)⁸⁸. Estos resultados sustentan lo reportado por la SLP y SG a favor del uso de trastuzumab para el tratamiento de este cáncer⁸⁸. Sin embargo, durante este estudio se evidenció el incremento del riesgo de cardiotoxicidad al utilizar este medicamento, especialmente cuando se usaba con antraciclinas⁸⁸. La cardiotoxicidad se manifestó en un 16% en las pacientes que recibieron trastuzumab más una antraciclina; en un 3% en los pacientes que únicamente recibieron quimioterapia; en un 2% en las pacientes que recibieron paclitaxel y trastuzumab; y un 1% entre las pacientes que recibieron solo paclitaxel⁸⁸. A pesar de este hallazgo, la inclusión de trastuzumab en los regímenes de tratamiento no se contraindicó, debido a la efectividad demostrada en su SLP y SG.

En el año 2011 se publicó en el *New England Journal of Medicine* los resultados de un estudio realizado por el *Breast Cancer International Research Group* durante los años 2002 a 2004⁸⁹. En este estudio participaron 3222 pacientes distribuidos aleatoriamente en tres brazos distintos para evaluar la eficacia y la seguridad del uso de trastuzumab⁸⁹. El primer grupo estaba compuesto de 1073 pacientes, quienes recibieron doxorrubicina y ciclofosfamida cada 3 semanas por cuatro ciclos, seguido de docetaxel cada 3 semanas por cuatro ciclos⁸⁹. El segundo grupo, compuesto por 1074 pacientes, recibió el mismo esquema

anterior, más la administración adicional de trastuzumab y docetaxel hasta cumplir el año de tratamiento⁸⁹. El tercer grupo, compuesto de 1075 pacientes, recibió docetaxel con carboplatino y trastuzumab cada 3 semanas por seis ciclos, seguidos por 34 semanas más de trastuzumab⁸⁹. El principal objetivo de este estudio fue estimar la SLP entre los tres grupos; además, se estimó la SG y se generó información sobre la seguridad cardíaca de los pacientes⁸⁹.

Los resultados obtenidos durante el estudio favorecieron el uso de trastuzumab. La SLP reportada a los 5 años en el primer grupo (que no incluía trastuzumab) fue de 75%, mientras que, en el segundo grupo se reportó una SLP del 84% y en el tercer grupo una SLP del 81%,⁸⁹. La SG en el primer grupo fue de 87%, en el segundo grupo de 92% y en el tercer grupo de 91%⁸⁹. Con estos datos se evidencia que el uso de trastuzumab junto a la quimioterapia mejora de manera significativa la SLP y la SG de las pacientes⁸⁹. Es importante mencionar que la diferencia de la SLP y SG entre los grupos que si utilizaban trastuzumab (grupos 2 y 3) no fue significativa ⁸⁹.

Los tumores con menor tamaño presentaban una mejor respuesta al tratamiento con trastuzumab⁸⁹. En los tumores menores o iguales a 1 cm se registró una SLP del 72% para el grupo uno y un 86% en ambos grupos que utilizaban trastuzumab (dos y tres)⁸⁹. En los tumores con tamaño entre 1 y 2 cm las respuestas fueron casi idénticas, con una SLP del 86% en los grupos uno y tres, y del 87% en el grupo dos⁸⁹. Por último, en las pacientes que presentaban un tamaño tumoral mayor a 2 cm, la SLP fue del 71% en el primer grupo, 82% en el segundo grupo y 79% en el tercer grupo⁸⁹. Con estos datos se observa que trastuzumab mejora el pronóstico y la respuesta clínica al tratamiento de las pacientes, especialmente en aquellas con nodularidad negativa y con tamaño tumoral menor a 1 cm⁸⁹.

La ausencia de nódulos positivos al momento de iniciar el tratamiento significó una mejor respuesta al tratamiento⁸⁹. La SLP reportada en las pacientes con esta característica fue del 85% para el primer grupo, del 93% para el segundo grupo y del 90% para el tercer grupo⁸⁹. Por el contrario, en las pacientes que presentaban nódulos positivos al momento de iniciar el tratamiento se reportó un porcentaje de SLP a los cinco años de 71% para el primer grupo, de 80% para el segundo grupo y de 78% para el tercer grupo⁸⁹. En este estudio también se evidenciaron mejores resultados con el uso de trastuzumab en las pacientes que presentaban nódulos positivos y riesgo elevado de recurrencia (presencia de 4 o más nódulos positivos o tumor primario igual o mayor a 2 cm)⁸⁹. La SLP reportada en esta población fue de 61%, 73% y 72% para los grupos uno, dos y tres respectivamente⁸⁹.

Con los resultados obtenidos en este estudio se puede observar el amplió beneficio que proporciona el uso de trastuzumab en la terapia del cáncer de mama HER2 positivo, en comparación con el tratamiento que utiliza únicamente quimioterapia⁸⁹. La SLP es mayor cuando se usa este anticuerpo, especialmente en las pacientes que se encuentran en

etapas tempranas del cáncer e incluso en aquellas que presentan un mayor riesgo de recurrencia⁸⁹. En cuanto a la toxicidad cardíaca, se observó que existe mayor riesgo cuando se utiliza este anticuerpo junto a una antraciclina⁸⁹. Esto último favorece el uso de los esquemas actuales (que no incluyen antraciclinas de primera línea) ya que no afecta de manera significativa la respuesta al tratamiento⁸⁹.

La llegada de pertuzumab fue propiciada por el estudio de fase 3 CLEOPATRA (*Clinical Evaluation Of Pertuzumab And Trastuzumab*)⁸³. Este estudio se realizó en 322 sitios de investigación alrededor del mundo durante los años del 2008 al 2010 por investigadores de *F. Hoffman-La Roche* y *Genetech*⁸³. Su principal objetivo era evaluar la SLP de las pacientes que recibieron este medicamento, mientras que en los objetivos secundarios se evaluó la SG y la seguridad⁶⁵. En este estudio se evaluaron un total de 808 pacientes, las cuales fueron asignadas a dos grupos distintos para evaluar la eficacia del doble tratamiento con base en anticuerpos monoclonales junto a la quimioterapia estándar⁸³. Los grupos en este caso se conformaron de un grupo control en el que se asignaron 406 pacientes para recibir trastuzumab, docetaxel y placebo; mientras que, en el grupo de estudio conformado por 402 pacientes, se les administró pertuzumab, trastuzumab y docetaxel⁸³.

La administración de estos tratamientos se realizó en ciclos de tres semanas hasta presentar progresión de la enfermedad o la incidencia de efectos secundarios poco tolerables; no se aceptaron las reducciones de dosis⁸³. La SLP se documentó en 18.7 meses en el grupo de estudio, mientras que, en el grupo control la SLP fue de 12.4 meses; una diferencia total de 6.3 meses entre los dos grupos⁸³. La supervivencia media fue reportada en 56.5 meses en el grupo de estudio, mientras que, en el grupo control la supervivencia media fue de 40.8 meses⁸³.

La SG reportada al año fue del 94.4% para el grupo de estudio y de 89.0% para el grupo control⁸³. La SG a los dos años fue del 80.5% para el grupo de estudio y de 69.7% para el grupo control; mientras que, a los tres años el grupo de estudio tenía una SG del 68.2% y el grupo control del 54.3%⁸³. Por último, al cuarto año la SG fue del 57.6% en el grupo de estudio y del 45.4% en el grupo control⁸³. La incidencia de disfunción ventricular izquierda fue levemente menor en el grupo de estudio (6.6%), contra el grupo control (8.6%)⁸³. La respuesta media fue de 20.2 meses en el grupo de estudio y de 12.5 meses en el grupo control, evidenciando la mejora significativa al usar este medicamento durante el tratamiento del cáncer⁸³.

Con este estudio se demostró la eficacia añadida que proporciona el uso de pertuzumab en el tratamiento de este subtipo de cáncer. La combinación de pertuzumab junto con trastuzumab evidenció una mayor SLP y una mayor SG dentro de las pacientes, esto debido a la acción complementaria que realizan estos dos anticuerpos al actuar en

distintas porciones del receptor⁸³. Además, se pudo evidenciar que la toxicidad cardíaca no se incrementó con el uso de ese anticuerpo, por lo que, presentó una adecuada seguridad para utilizarse como tratamiento en este cáncer; motivo por el cual fue aprobado por la FDA para su uso como primera línea de tratamiento⁸³.

En febrero del 2013 la FDA aprobó el uso de trastuzumab emtansina para el tratamiento de estadios avanzados del cáncer de mama HER2 positivo que no responde a la primera línea de tratamiento^{71, 90}. La base para su aprobación se evidenció en el ensayo de fase 3 EMILIA^{71,90}. Este estudio realizado del 2009 al 2011 reclutó 991 pacientes a nivel mundial que fueron divididos en dos grupos distintos de tratamiento⁹⁰. En el grupo control se asignaron 496 pacientes para recibir una combinación de lapatinib y capecitabina mientras que, en el grupo de estudio se administró T-DM1 como terapia única, a un total de 495 personas⁹⁰. El grupo control recibió su tratamiento en ciclos de veintidós días⁹⁰. Del día uno al catorce las pacientes tomaron el medicamento por vía oral y el resto de los días del ciclo no tomaron ningún fármaco⁹⁰. Las personas que fueron asignadas al grupo de estudio recibieron su tratamiento por vía IV cada tres semanas⁹⁰.

Los resultados fueron nuevamente favorecedores para trastuzumab emtansina, las pacientes que recibieron T-DM1 presentaron una SLP de 9.6 meses contra los 6.4 meses registrados en la población del grupo control⁹⁰. La SG del grupo control fue de 25.1 meses, mientras que, en el grupo de estudio se reportó una SG de 30.9 meses⁹⁰. La supervivencia calculada al año se reportó en un 85.2% para el grupo de estudio, y de 78.4% para el grupo control; mientras que, a los dos años se reportó una supervivencia del 51.8% y del 64.7% para los grupos control y de estudio respectivamente⁹⁰. Como dato adicional, el porcentaje de efectos adversos fue ligeramente mayor en el grupo control (18.0%) en comparación con los resultados obtenidos en el grupo de estudio (15.5%)⁹⁰.

Los resultados documentados de la SLP y la SG durante este estudio justificaron la incorporación de T-DM1 como monoterapia en la segunda línea de tratamiento de los estadios avanzados del cáncer de mama HER2 positivo⁹⁰. La buena respuesta al tratamiento y su menor incidencia de efectos secundarios fueron suficientes para que T-DM1 se utilice en el cáncer de mama HER2 positivo que presenta progresión de la enfermedad⁹⁰.

Recientemente, durante los años 2015 a 2018, se llevó a cabo en 17 países el estudio clínico de fase 3 SOPHIA para evaluar el uso de margetuximab en el tratamiento del cáncer de mama⁸⁵. La evaluación de la SLP y la SG representaban los objetivos principales del estudio⁸⁵. Este estudio comparó la eficacia del uso de margetuximab y quimioterapia contra el uso de trastuzumab y quimioterapia⁸⁵. El enfoque era en las pacientes que habían recibido tratamiento dirigido contra HER2 y que presentaron progresión de la enfermedad durante el uso de la primera y segunda líneas de tratamiento⁸⁵. Como en otros estudios, la seguridad del medicamento y sus efectos secundarios formaron parte del análisis⁸⁵.

Se contó con la participación de 536 mujeres mayores de 18 años, de las cuales 266 fueron asignadas para recibir margetuximab (grupo de estudio) y 270 se asignaron para recibir trastuzumab (grupo control)⁸⁵. El tratamiento se combinó con uno de cuatro posibles medicamentos de quimioterapia, siendo estos capecitabina, eribulina, gemcitabina y vinorelbina⁸⁵. La administración de ambos anticuerpos se realizó en ciclos de veintiún días, mientras que, eribulina, gemcitabina y vinorelbina se administraban en los días uno y ocho de estos ciclos⁸⁵. Capecitabina se administró dos veces al día por catorce días seguidos y con siete días de descanso posteriormente⁸⁵.

Los resultados demostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de estudio con relación al grupo control⁸⁵. La SLP de 5.8 meses en el grupo de margetuximab fue mayor a los 4.9 meses del grupo control con trastuzumab⁸⁵. La SG también fue mayor en el grupo de estudio, con 21.6 meses sobre los 19.8 meses del grupo control⁸⁵. La fracción de eyección ventricular se evaluó cada seis semanas por veinticuatro semanas, luego las evaluaciones se realizaron cada doce semanas⁸⁵. No se registró un incremento de la toxicidad cardíaca con el uso de margetuximab⁸⁵.

Los resultados positivos en la SLP, la SG y la seguridad cardíaca permitieron que la FDA apruebe el uso de margetuximab como tratamiento para el cáncer⁷⁹. Actualmente, su recomendación de uso es dentro de las opciones de tercera línea de tratamiento; posterior al fallo de las primeras dos líneas de tratamiento⁷⁹.

Nuevos anticuerpos para este subtipo de cáncer están siendo investigados, como es el caso del anticuerpo conjugado trastuzumab deruxtecan. Este medicamento obtuvo resultados prometedores en la SLP y SG de las pacientes durante su evaluación en el ensayo *DESTINY-Breast 01*, realizado del 2017 al 2018⁷³. El estudio se realizó en dos fases con la participación total de 253 pacientes⁷³. En la primera fase se identificó la dosis adecuada a utilizar, siendo esta de 5.4 mg/kg, la cual se evidenció en un grupo de 118 pacientes⁷³. Dentro de la población que utilizó esta dosis de trastuzumab deruxtecan se encontró una SLP de 16.4 meses y una SG del 93.9% a los 6 meses; mientras que, a los 12 meses la SG fue del 86.2%⁷³. Estos resultados permitieron que la FDA aprobara el trastuzumab deruxtecan para el uso en cánceres irresecables o metastásicos que han sido tratados previamente con dos o más terapias anti HER2⁷³.

Otros anticuerpos se encuentran actualmente en evaluación a través de distintos ensayos clínicos. Uno de estos es el trastuzumab duocarmazina, estudiado actualmente en el ensayo de fase 3 TULIP⁷³. Dos anticuerpos bioespecíficos, zenocutuzumab y azymetric, se encuentran en fases de estudio temprano (1 y 2)⁷³.

CAPÍTULO 3. EFECTOS SECUNDARIOS Y SEGURIDAD DEL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

Sumario

- Principales efectos secundarios de los anticuerpos monoclonales.
- Naturaleza de los efectos secundarios generados por el uso de anticuerpos monoclonales.
- Seguridad en el uso de anticuerpos monoclonales.

Los efectos secundarios de los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer son un área de especial interés por las consecuencias que pueden generar en la tolerancia de los pacientes. En el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo concierne especialmente la seguridad cardíaca de las pacientes, debido a que, tanto la quimioterapia como los anticuerpos dirigidos pueden ocasionar toxicidad en este órgano⁹¹. Los anticuerpos monoclonales pueden ocasionar una amplia variedad de efectos secundarios según su acción.

La cardiotoxicidad se refiere al daño, lesión o enfermedad que se produce en el corazón por la administración de algún tipo de medicamento oncológico¹¹. Los principales efectos cardiovasculares que se pueden mencionar son la cardiomiopatía con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés) y los síntomas de insuficiencia cardíaca (IC)⁸⁸. Entre otros efectos cardiovasculares se identifica la disminución de la LVEF del 5%, la disminución de la LVEF del 10% y la disminución de la LVEF por debajo del 55% con o sin signos de IC⁸⁸. Los tipos de daño que se pueden producir son irreversibles y reversibles^{11,91}. El tipo de daño irreversible es el que se ocasiona por efectos de agentes quimioterapéuticos como las antraciclinas; mientras que, el daño reversible puede ser provocado por terapias dirigidas y generalmente es dosis dependiente^{11,91}.

El mecanismo de acción responsable de este daño no se conoce, sin embargo, se teoriza que la muerte de los cardiomiocitos ocurre a consecuencia del bloqueo HER2 y el aumento de producción de especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés)⁹¹. Se cree que en los cardiomiocitos se expresan los receptores HER2 y HER4¹¹. Estos receptores se activan por medio de la Neuregulina-1 (NRG-1) para formar una vía de cardioprotección contra el estrés miocárdico¹¹. El bloqueo de estos receptores con los anticuerpos monoclonales (especialmente con trastuzumab) interfiere con esta vía y resulta en la generación de lesión o daño al corazón¹¹.

El daño hacia el corazón fue observado inicialmente durante el estudio de fase 3 realizado por Slamon⁹¹ en 469 pacientes entre los años de 1995 a 1997⁹¹. En este estudio

se evaluó el uso de trastuzumab más quimioterapia para el tratamiento del subtipo HER2 positivo del cáncer de mama⁹¹. El grupo control, conformado por 239 pacientes, recibió quimioterapia; mientras que, las 235 pacientes restantes recibieron trastuzumab como parte del tratamiento (grupo experimental)⁸⁸. Se reportó que un 27% de las pacientes del grupo experimental presentaron efectos cardiovasculares, mientras que, solo el 8% de las pacientes del grupo control experimentó estos efectos⁹¹.

En estudios subsiguientes, como el estudio de fase 2 CHAT realizado por Wardley⁹² en el año 2010 con la participación de 225 pacientes, se comprobó que existía un riesgo aumentado de cardiotoxicidad al administrar trastuzumab, especialmente si se combinaba con una antraciclina, como la doxorrubicina^{91,92}. Se evidenció que estos efectos se presentaban mayormente en etapas tempranas del tratamiento, por lo que, se recomendó la realización de un monitoreo cardíaco desde la etapa inicial⁹¹. El monitoreo se debe realizar antes de iniciar el tratamiento, cada tres meses durante el tratamiento y como mínimo cada seis meses por dos años al finalizar la terapia⁹¹.

En el estudio publicado en el 2011 por el *Breast Cancer International Research Group*⁸⁹, se tuvo la participación de 3222 pacientes, los cuales fueron agrupados aleatoriamente (conformación de tres grupos)⁸⁹. Uno de los objetivos del estudio fue evaluar la seguridad cardíaca con el uso de trastuzumab⁸⁹. El primer grupo (1073 pacientes) recibió doxorrubicina y ciclofosfamida, mientras que, el segundo grupo (1074 pacientes) recibió el esquema anterior más trastuzumab⁸⁹. El tercer grupo (1075 pacientes) recibió docetaxel, carboplatino y trastuzumab⁸⁹. La cardiotoxicidad se midió por medio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF)⁸⁹. Las mediciones se realizaron siete veces en cada paciente para detectar la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva⁸⁹. Además, con estas evaluaciones se buscaba detectar casos de insuficiencia subclínica, la cual se definió como un descenso del 10% de la función del ventrículo izquierdo con respecto a la última medición⁸⁹.

La mayor tasa de incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva se presentó en el primer grupo, con un registro del 2%⁸⁹. La incidencia de insuficiencia cardíaca en el segundo y tercer grupo se reportó en un 0.7% y 0.4% respectivamente⁸⁹. La insuficiencia subclínica fue nuevamente mayor en el primer grupo (18.6%); mientras que, en el segundo grupo fue del 11.2% y en el tercer grupo del 9.4%⁸⁹.

Debido a que el daño es dosis dependiente, los efectos suelen ser reversibles, especialmente cuando se discontinúa el tratamiento con trastuzumab^{11,91}. El tratamiento para la disminución de la LVEF y sus síntomas se basa en la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de beta bloqueadores, con los cuales se ha observado una disminución de la sintomatología y una conservación de la adecuada función cardíaca^{11,91}. A pesar de la posible cardiotoxicidad que presenta trastuzumab, su uso

se sigue recomendando, siempre y cuando se combine con un agente quimioterapéutico que no incremente este riesgo. Se recomienda mantener un monitoreo cardíaco constante, modificar las dosis del tratamiento con la sintomatología y tratar de manera temprana cualquier grado de toxicidad cardíaca⁹¹.

Además de la toxicidad cardíaca, trastuzumab puede ocasionar otros efectos secundarios. La administración del medicamento puede ocasionar reacciones en la paciente, conocidas como reacciones relacionadas a la infusión⁵⁹. Estos se experimentan generalmente en la primera dosis o dentro de las primeras 24 horas de una infusión⁵⁹. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión o broncoespasmo⁵⁹. Las reacciones más severas comprenden el distrés respiratorio, angioedema, anafilaxis o un síndrome de dificultad respiratoria aguda^{59,60}. Otros efectos que puede experimentar una paciente con este anticuerpo son la cefalea, náusea, vómitos, tos, dolor lumbar, debilidad o fatiga⁶⁰.

Pertuzumab ha presentado una buena tolerancia por las pacientes, siendo los efectos adversos más comunes la diarrea, astenia, náusea, rash, mucositis y piel seca^{4,65}. Dentro de los efectos adversos de mayor magnitud se registra la neutropenia, neutropenia febril, diarrea y leucopenia⁶⁵. La mayoría de estos efectos se evaluaron en el estudio CLEOPATRA de los años 2008 a 2010⁸³. En dicho estudio los efectos mencionados por el uso de pertuzumab no se consideraron significativos como para contraindicar su uso⁶⁵.

Pertuzumab no presenta un riesgo añadido de cardiotoxicidad al usarse junto a trastuzumab⁶⁵. En el estudio CLEOPATRA se evidenció que la incidencia de disfunción ventricular seguía siendo mayor en las pacientes que utilizaban trastuzumab y quimioterapia⁶⁵. Se concluyó que pertuzumab presenta una buena seguridad cardíaca y es seguro su uso⁶⁵. Por lo tanto, el uso conjunto de pertuzumab y trastuzumab es recomendable, ya que los efectos secundarios que presentan cada uno no se sobreponen⁶⁵.

El anticuerpo conjugado T-DM1 presenta efectos secundarios distintos a los que se evidencian con los dos anticuerpos descritos anteriormente. Los efectos más frecuentes que se han documentado a través de los estudios clínicos son la fatiga, anemia, náusea e hipokalemia⁶⁹. Los efectos secundarios típicos de una quimioterapia (como diarrea, rash, neutropenia o alopecia) se han observado en una menor medida con este tratamiento que con la combinación de trastuzumab y un taxano⁶⁹. Uno de los efectos adversos más importantes que puede producir este fármaco es la trombocitopenia, la cual se puede manifestar incluso desde el primer día y generalmente alcanza un nadir para el octavo día^{69,71}.

El mecanismo exacto que determina este efecto no se conoce, sin embargo, se ha observado en estudios murinos que los megacariocitos internalizan al T-DM1 mediante

algún proceso de endocitosis⁷². Este proceso interfiere con la formación de los microtúbulos en estas células, provocando la trombocitopenia⁷². Sin embargo, es infrecuente que este anticuerpo provoque casos severos de sangrado^{69,71}. Si se presenta esta reacción la recuperación esperada de los valores normales de plaquetas se da generalmente a los 15-18 días^{69,71}. En caso de ser una reacción muy severa, se puede realizar un ajuste de dosis para mejorar el manejo de los síntomas⁷².

Otro efecto que puede ser potencialmente severo en pacientes que reciben T-DM1 es el incremento de enzimas hepáticas, como las transaminasas y la bilirrubina⁷². Se debe considerar una disminución de la dosis del medicamento ante el aumento de dos veces el valor normal de las transaminasas, o de tres veces el valor normal de la bilirrubina⁷². En los estudios realizados hasta el momento no se considera que trastuzumab emtansina aumente el riesgo de cardiotoxicidad^{68,71}. La probabilidad de presentar esta reacción es baja, por lo que, se considera que T-DM1 es un medicamento seguro a nivel cardíaco^{68,71}.

Margetuximab, presenta reacciones adversas comunes, como fatiga, fiebre, náusea, vómitos, diarrea o fiebre^{68,85}. Se ha registrado que los efectos de mayor magnitud son la neutropenia, neutropenia febril y aumento de valores serológicos de lipasa, fosfatasa alcalina y amilasa⁶⁸. Durante el estudio SOPHIA⁸⁵ del año 2018 se documentó la reacción a la infusión del medicamento⁸⁵. Estas reacciones suelen resolverse con la interrupción del fármaco o la administración de medicamentos complementarios^{68,85}. En dicho estudio se observó que este anticuerpo podía provocar una disminución de la fracción de eyección⁸⁵. Sin embargo, no se consideró que esta fuera absoluta (mayor del 15%) o que provocara manifestaciones clínicas de falla cardíaca^{68,85}. Se considera al margetuximab como un fármaco seguro para su uso^{68,85}.

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

Los anticuerpos monoclonales forman parte de la terapia estandarizada actual para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo. Las líneas de tratamiento actuales de esta enfermedad se encuentran encabezadas por el uso de trastuzumab y pertuzumab. Estos dos anticuerpos representan el pilar fundamental para lograr una mejor respuesta y evolución de las pacientes, tanto a corto como a largo plazo^{80, 83}.

A través de estudios clínicos realizados por Slamon⁸⁸ durante 1995 a 1997 se probó la efectividad de los anticuerpos monoclonales como tratamiento del subtipo HER2 positivo del cáncer de mama⁸⁸. La respuesta clínica fue demostrada a través de la SLP y la SG, donde se registró un aumento en los tiempos de supervivencia con el uso de trastuzumab con relación a la terapia convencional⁸⁸. La mayor supervivencia observada fue suficiente para incluir a trastuzumab en la primera línea de tratamiento para el cáncer de mama. Asimismo, los resultados obtenidos por Slamon⁸⁸ durante este estudio propiciaron la realización de nuevos ensayos clínicos con base en anticuerpos monoclonales.⁸⁸

Tanto la SLP y la SG de las pacientes se han prolongado desde que se utilizan los anticuerpos monoclonales como tratamiento contra el cáncer. La combinación de trastuzumab y un taxano para etapas iniciales y de doble anticuerpo (trastuzumab y pertuzumab) más un taxano en etapas avanzadas, representa la primera línea de tratamiento actual para el cáncer de mama HER2 positivo⁸³. Esta combinación terapéutica ha demostrado los mejores resultados en respuesta y progresión del tratamiento, como se demostró en los estudios realizados por Slamon y en el ensayo CLEOPATRA^{83,88,89}.

Trastuzumab y pertuzumab han proporcionado buenos resultados para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, sin embargo, la naturaleza del cáncer tiende a la resistencia del tratamiento y a la progresión de la enfermedad. Como respuesta a estas complicaciones, actualmente se están desarrollando nuevos estudios y ensayos clínicos para identificar nuevos anticuerpos monoclonales que puedan ser usados en el tratamiento del cáncer. Con los resultados de los estudios SOPHIA⁸⁵ y EMILIA⁹² surgieron el trastuzumab emtansina y el margetuximab^{85,92}. Estos dos nuevos anticuerpos monoclonales se incorporaron como alternativas de trastuzumab y pertuzumab en el tratamiento del cáncer. Su uso como segunda y tercera línea de tratamiento ha proporcionado nuevas opciones terapéuticas en las pacientes que no han obtenido una respuesta adecuada con el uso de trastuzumab o pertuzumab^{85, 92}.

Estos nuevos anticuerpos monoclonales también han demostrado una mejor SLP y SG en comparación con la terapia con base en quimioterapia^{85,92}. Estos buenos resultados justifican que hoy en día el tratamiento inicial y en etapas avanzadas se base principalmente en los distintos anticuerpos monoclonales que se tienen disponibles⁷⁹.

Es importante mencionar que el uso de estos anticuerpos rara vez será como monoterapia. Los resultados más favorables se obtienen cuando se realiza una combinación entre anticuerpos y fármacos quimioterapéuticos (como los taxanos)⁷⁹. La única excepción es el uso de trastuzumab emtamsina como segunda línea de tratamiento⁹⁰. Se requiere de estas combinaciones para poder contrarrestar las distintas vías de resistencia y de progresión que presenta el cáncer de mama HER2 positivo.

La seguridad farmacológica de estos anticuerpos ha sido motivo importante de estudio. El principal efecto secundario que puede ser generado por el uso de estos fármacos es la toxicidad cardíaca^{87,88}. Sin embargo, la cardiotoxicidad registrada en los distintos estudios no ha sido limitante para el uso de estos medicamentos⁸⁷. Este efecto secundario suele ser dosis dependiente y de carácter reversible, por lo que, su uso suele ser bien tolerado por las pacientes⁸⁸. Los anticuerpos monoclonales son seguros para su uso, con efectos secundarios que no representan un impacto limitante para la salud del paciente. El beneficio obtenido con su uso es mayor a las posibles complicaciones que se puedan presentar^{87,88}.

Los anticuerpos monoclonales son el presente y el futuro del tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo. Los distintos estudios realizados en los últimos años han demostrado la efectividad de este tipo de anticuerpos ante esta enfermedad. Tres de estos fármacos se recomiendan entre las primeras dos líneas de tratamiento del cáncer (trastuzumab, pertuzumab y TDM-1). Su efectividad se refleja en la SLP y la SG, mejorando la calidad y esperanza de vida de las pacientes que se encuentran en este tratamiento. Estos datos de supervivencia junto a la buena seguridad farmacológica que presentan estos anticuerpos permiten que el tratamiento de esta enfermedad sea óptimo, efectivo y con buenos resultados a largo plazo en la mayoría de las pacientes.

CONCLUSIONES

1. El cáncer de mama es la principal morbilidad oncológica dentro de la población femenina a nivel mundial. Aproximadamente el 25% de los casos corresponden a una expresión positiva del receptor HER2, el cual confiere a la paciente un pronóstico complicado, con mayor riesgo de progresión y menor porcentaje de supervivencia.
2. El descubrimiento de los anticuerpos monoclonales representa uno de los avances más importantes en la terapia del cáncer, permitiendo el desarrollo de nuevos fármacos que han revolucionado el enfoque del tratamiento en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
3. Las líneas de tratamiento actuales del cáncer de mama HER2 positivo se encuentran encabezadas por el uso de trastuzumab y pertuzumab. Estos dos anticuerpos monoclonales son el pilar fundamental del tratamiento en la actualidad, proporcionando la mejor respuesta y evolución en las pacientes, tanto a corto como a largo plazo.
4. El uso de trastuzumab y pertuzumab más la adición de un agente quimioterapéutico, generalmente un taxano, proporciona una mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en las pacientes positivas para el receptor HER2 en el cáncer de mama.
5. La toxicidad cardíaca, de naturaleza reversible, representa el efecto secundario con mayor incidencia y repercusión dentro de las pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales para el cáncer de mama HER2 positivo. Este y otros efectos secundarios (en su mayoría leves) suelen ser tolerables y tratables, por lo que el uso de este tratamiento es bastante seguro para la salud de las pacientes.
6. La estrategia de búsqueda implementada en esta investigación resultó adecuada para registrar información relevante y actualizada sobre el tema. Los descriptores empleados, así como los metabuscadores, permitieron filtrar la información de una manera eficiente y concreta. La revisión de los resultados obtenidos en ensayos clínicos es importante para entender y validar el uso de esta terapia para el tratamiento del cáncer.

RECOMENDACIONES

1. Debido a que el cáncer de mama HER2 positivo es una enfermedad de conocimiento escaso dentro de la población médica general es necesario fomentar la enseñanza y aprendizaje sobre el tema, abarcando aspectos como diagnóstico, evolución, tratamiento y supervivencia. Se puede realizar por medio de programas de educación médica continua por parte de las distintas universidades del país o por parte de las principales sociedades oncológicas. Esto permitirá que más médicos generales estén informados sobre una patología específica que rara vez se estudia a detalle dentro de la carrera de medicina general.
2. El cáncer es una enfermedad que tiende a presentar resistencia al tratamiento y progresión de la enfermedad, de tal cuenta, es necesario continuar con la investigación y desarrollo de nuevas opciones de tratamiento. Los mejores resultados se obtendrán de una participación conjunta entre expertos en el campo de oncología e inmunoterapia junto a centros de investigación, universidades y laboratorios del país. Los procesos de investigación y el desarrollo de nuevas terapias proporcionarán a las pacientes mayores opciones terapéuticas para el tratamiento de estadios avanzados y complicados del cáncer.
3. El tratamiento actual del cáncer de mama HER2 positivo debe establecerse utilizando anticuerpos monoclonales. Se tiene suficiente evidencia científica sobre los mejores niveles de respuesta y pronóstico en la vida de las pacientes con el uso de estos anticuerpos. El tratamiento de primera línea con trastuzumab es el punto de partida terapéutico para las pacientes que manifiesten este subtipo de cáncer de mama. En Guatemala se han implementado las líneas de tratamiento que recomiendan las principales entidades oncológicas. Como resultado, el uso de anticuerpos monoclonales como primera línea de tratamiento en la población ha permitido que las pacientes tengan una mejor evolución durante el tratamiento de la enfermedad. Por tal motivo, es importante continuar con la implementación y actualización de las líneas de tratamiento con base en anticuerpos monoclonales. De esta forma, se proporcionarán los mejores resultados para la salud de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, 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* [en línea]. 2021 Feb [citado 08 Mar 2021]; 71: 209-49. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Madrigal A, Mora B. Generalidades de cáncer de mama para médico general. *Med Leg Costa Rica* [en línea]. 2018 Mar [citado 08 Mar 2021]; 35 (1): 44-51. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152018000100044
3. Lowe J, Alva V, Gnant M, Carey L. Evolution of targeted therapy in breast cancer: where precision medicine began. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [en línea]. 2018 [citado 08 Mar 2021]; 23 (38): 78-86. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/EDBK_201037
4. Matus J, Arce C, Flores D, Reynoso N, Villareal C, Alvarado A, et al. Actualidades del tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2-positivo. *Rev Mex Mastol* [en línea]. 2015 Abr [citado 08 Mar 2021]; 5 (1): 18-22. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=60040>
5. Fuenmayor J, Gamez R, Montaña R. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Terapia dirigida para tumores sólidos. *Rev Venez Oncol* [en línea]. 2013 Ago [citado 13 Mar 2021]; 25 (4): 236-54. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375634881005.pdf>
6. Bermúdez K, Hidalgo G, Mora R, Rodríguez K, Ysmael-Acle B, Mora J. Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Rev Med UCR* [en línea]. 2019 Abr [citado 13 Mar 2021]; 13 (1): 11-29. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/37573>
7. Lopes M, Quintilio W, Manieri T, Rumi L, Moro A. Advances and challenges in therapeutic monoclonal antibodies drug development. *Braz J Pharm Sci* [en línea]. 2018 Nov [citado 13 Mar 2021]; 54: 1-15. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bjps/a/8zD4St5DzTyPVkNhk9yvZqx/?lang=en#>
8. Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies. *Keio J Med* [en línea]. 2011 Dic [citado 13 Mar 2021]; 60 (2): 37-46. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/kjm/60/2/60_2_37/article
9. Sánchez C, Domínguez F, Galindo H, Camus M, Oddó D, Villaroel A, et al. Características clínicas y pronóstico de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo avanzado, en la era antes y después de terapias anti-HER2. *Rev Med Chile* [en línea]. 2018 Oct [citado 08 Mar 2021]; 146(10): 1095-01. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018001001095.
10. Asif H, Sultana S, Ahmed S, Akhtar N, Tariq M. HER-2 positive breast cancer-a mini review. *Asian Pac J Cancer Prev* [en línea]. 2016 Abr [citado 08 Mar 2021]; 17 (4): 1609-

15. Disponible en: <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:27221828&key=2016.17.4.1609>
11. Gómez A, Rebollo E, Américo C, Janssen B, Pazos A, Castillo C, et al. Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama. Serie de casos. Rev Urug Cardiol [en línea]. 2019 Mar [citado 21 Abr 2021]; 34 (1): 85-07. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202019000100085
12. Morris A. Breast MRI Diagnosis and Intervention [en línea]. Nueva York: Springer; 2005 [citado 29 Jun 2021]. Capítulo 4. The Normal Breast; p. 23-44. Disponible en: <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/63/23-44.pdf>
13. González J, Ugalde C. La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías, el cáncer de mama. Rev Med Cos Cen [en línea]. 2012 Jun [citado 02 Jul 2021]; 69 (602): 317-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=35509>
14. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan A. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res [en línea]. 2017 Oct [citado 28 Jun 2021]; 50 (1): 33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625777/>
15. Roche Farma. Hablemos del cáncer de mama con Roche. ACV [en línea]. 2011 Feb [citado 29 Jun 2021]; 6-30 Disponible en: http://fecma.vinagrero.es/documentos/HABLEMOS_DE_CANCER_MAMA.pdf
16. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. ARBOR [en línea]. 2015 Jun [citado 28 Jun 2021]; 191 (773): 1-7. Disponible en: <http://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/2037>
17. Narod S, Rodríguez A. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. Salud Pública Mex [en línea]. 2011 Oct [citado 29 Jun 2021]; 53 (5): 420-9. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000500010
18. DeSantis C, Ma J, Gaudet M, Newman L, Miller K, Goding A, et al. Breast cancer statistics 2019. CA Cancer J Clin [en línea]. 2019 Oct [citado 29 Jun 2021]; 68 (6): 438-51. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21583>
19. Angahar L. An overview of breast cancer epidemiology, risk factors, pathophysiology, and cancer risk reductions. MOJ Biol Med [en línea]. 2017 Jul [citado 02 Jul 2021]; 1 (4): 92-6. Disponible en: <https://medcraveonline.com/MOJBM/an-overview-of-breast-cancer-epidemiology-risk-factors-pathophysiology-and-cancer-risks-reduction.html>
20. Sun Y, Zhao Z, Yang Z, Xu F, Lu H, Zhu Z, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Int J Biol Sci [en línea]. 2017 Nov [citado 01 Jul 2021]; 13 (11): 1387-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715522/>

21. Azim H, Partridge A. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* [en línea]. 2014 Ago [citado 28 Jun 2021]; 16 (4): 427. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303229/>
22. Ramos Y, Marimón E, Crespo C, Junco B, Valiente W. Cáncer de mama su caracterización epidemiológica. *Rev Ciencias Médicas* [en línea]. 2015 Ago [citado 28 Jun 2021]; 19 (4): 619-29. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1561-31942015000400006
23. Shah R, Rosso K, Nathanson S. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol* [en línea]. 2014 Ago [citado 29 Jun 2021]; 5 (3): 283-98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127601/>
24. Fernández A, Reigosa A. Cáncer de mama hereditario. *Com Sal* [en línea]. 2016 Jun [citado 02 Jul 2021]; 14 (1): 52-60. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1690-32932016000100008&script=sci_abstract
25. Calzado D, de la Torre M, Nico M, Dorado L, Calco M. Aspectos actualizados sobre cáncer de mama. *Rev Inf Client* [en línea]. 2014 Feb [citado 02 Jul 2021]; 83 (1): 130-43. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/5517/551757262015.pdf>
26. Kstorfin Medical Communications. What is breast cancer? [en línea]. Suiza: European Society for Medical Oncology; 2018 [citado 29 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/6593/114959/file/en-breast-cancer-guide-for-patients.pdf>
27. Gomes R, Mormino K. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology* [en línea]. 2020 Jun [citado 29 Jun 2021]; 30: 1-8. Disponible en: https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2020/09/MAS_2020024_AOP.pdf
28. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber S, Makim S, Bahl M. American joint committee on cancer's staging system for breast cancer, eight edition: what the radiologist needs to know. *RadioGraphics* [en línea]. 2018 Dic [citado 28 Jun 2021]; 38 (7): 1921-33. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/rg.2018180056>
29. Breastcancer.org, Your guide to the breast cancer pathology report [en línea]. Pennsylvania: Breastcancer.org; 2017 [citado 29 Jun 2021]. Disponible en: https://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/getting_path_report
30. Arrechea M, García F, Iturriagoitia A, Ibáñez B, Santamaría M, Guillén F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar* [en línea]. 2011 Ago [citado 29 Jun 2021]; 34 (2): 219-33. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272011000200008&script=sci_abstract
31. Melo S, Gelvez L, Osma S. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. *MedUNAB* [en línea].

- 2016 Mar [citado 28 Jun 2021]; 18 (3): 193-03. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/2228>
32. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete M, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cuad Cir [en línea]. 2011 [citado 28 Jun 2021]; 25 (1): 67-74. Disponible en: <http://revistas.uach.cl/index.php/cuadcir/article/view/2588>
33. Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktas S, Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: from traditional, old-fashioned way to a new age, and a new way. J Breast Health [en línea]. 2015 Abr [citado 30 Jun 2021]; 11 (2): 59-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351488/>
34. McDonald E, Clark A, Tchou J, Zhang P, Freedman G. Clinical diagnosis and management of breast cancer. J Nuc Med [en línea]. 2016 Feb [citado 28 Jun 2021]; 57 (1): 9-16. Disponible en: https://jnm.snmjournals.org/content/57/Supplement_1/9S.long
35. Aibar L, Santalla A, López M, González I, Calderón M, Gallo J, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. Clin Invest Gin Obst [en línea]. 2011 Ago [citado 29 Jun 2021]; 38 (4): 141-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-clasificacion-radiologica-manejo-lesiones-mamarias-S0210573X10001231>
36. Kolak A, Kaminska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. Ann Agric Environ Med [en línea]. 2017 [citado 01 Jul 2021]; 24 (4): 549-53. Disponible en: <http://www.aaem.pl/Primary-and-secondary-prevention-of-breast-cancer,75943,0,2.html>
37. Warriar S, Tapia G, Goltsman D, Beith J. An update in breast cancer screening and management. Womens Health [en línea]. 2015 Dic [citado 30 Jun 2021]; 12 (2): 229-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5375048/>
38. Iqbal N, Iqbal N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications. Mol Bio Int [en línea]. 2014 Sep [citado 30 Jun 2021]; 2014: 852748. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170925/>
39. Cocco E, Lopez S, Santin A, Scaltriti M. Prevalence and role of HER2 mutations in cancer. Pharmacol Ther [en línea]. 2019 Abr [citado 30 Jun 2021]; 199: 188-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571037/>
40. Albagoush S, Limaiem F. HER2 [en línea]. Florida: StatPearls Publishing; 2020 Nov [actualizado 03 Nov 2020; citado 30 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537134/>
41. Gutierrez C, Schiff R. HER 2: Biology, detection, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med [en línea]. 2011 Ene [citado 30 Jun 2021]; 135 (1): 55-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3242418/>

42. Erickson B, Zeybek B, Santin A, Fader A. Targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* [en línea]. 2020 Jun [citado 30 Jun 2021]; 32 (1): 57-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307693/>
43. Colonia A, Rivera J, Orozco J, Daniel M. HER-2: Un marcador molecular usado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama. *Rev Méd Risaralda* [en línea]. 2015 Jun [citado 30 Jun 2021]; 21 (1): 31-37. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672015000100007&lang=es
44. Herter-Sprue G, Greulich H, Wong K. Activating mutations in ERBB2 and their impact on diagnostics and treatment. *Front Oncol* [en línea]. 2013 Abr [citado 01 Jul 2021]; 3 (86): 1-10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2013.00086/full>
45. Ocaña A, Amir E, Pandiella A. HER2 heterogeneity and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates. *Breast Cancer Res* [en línea]; 2020 Ene [citado 30 Jun 2021]; 22 (15): 1-3. Disponible en: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-1252-7>
46. Sagchan Y, Ince Ü. HER2/neu status in breast cancer specimens: comparison of Immunohistochemistry (IHC) and Fluorescence in situ Hybridization (FISH) methods. *Int J Morphol* [en línea]. 2015 Jun [citado 30 Jun 2021]; 33 (2): 737-42. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-95022015000200051&script=sci_abstract&tlng=pt
47. Perez E, Cortés J, Gonzalez A, Bartlett. HER2 testing: Current status and future directions. *Cancer Treatment Reviews* [en línea]. 2014 Mar [citado 01 Jul 2021]; 40 (2): 276-84. Disponible en: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(13\)00190-4/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(13)00190-4/fulltext)
48. Subramanian J, Katta A, Masood A, Reddy D, Krishna R. Emergence of ERBB2 mutation as a biomarker and an actionable target in solid cancers [en línea]. 2019 Dic [citado 01 Jul 2021]; 24 (12): 1303-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6975965/>
49. Pernas S, Tolaney S. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Ther Adv Med Oncol* [en línea]. 2019 Mar [citado 02 Jul 2021]; 11: 1-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425535/>
50. Ansar W, Ghosh S. Monoclonal antibodies: a tool in clinical research. *Indian J Clin Med* [en línea]. 2013 Jul [citado 05 Jul 2021]; 4: 9-21. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.4137/IJCM.S11968>
51. Aranda M, Sabeltte K. Terapias biológicas del cáncer: un enfoque a favor de la accesibilidad. *Rev Salud Pública* [en línea]. 2019 Ago [citado 05 Jul 2021]; 21 (4): 1-7.

- Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642019000400300
52. García A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. Neurología [en línea]. 2011 Jun [citado 05 Jul 2021]; 26 (5): 301-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485310002914>
 53. Köhler G, Milstein C. Pillars article: continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. J Immunol [en línea]. 2005 Mar [citado 06 Jul 2021]; 174 (5): 2453-5. Disponible en: <https://www.jimmunol.org/content/174/5/2453>
 54. Lu R, Hwang Y, Liu I, Lee C, Tsai H, Li H, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. J Biomed Sci [en línea]. 2020 Ene [citado 06 Jul 2021]; 27 (1): 1-30. Disponible en: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-019-0592-z#citeas>
 55. Mahmuda A, Bande F, Kadhim K, Abdulhaleem N, Abd R, Awang R, et al. Monoclonal antibodies: a review of therapeutic applications and future prospects. Trop J Pharm Res [en línea]. 2017 Abr [citado 06 Jul 2021]; 16 (3): 713-22. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/154383#:~:text=The%20number%20of%20monoclonal%20antibodies,in%20the%20past%20few%20years.&text=This%20review%20highlights%20mAbs%20applications,related%20to%20their%20potential%20uses.>
 56. Emens L. Breast cancer immunotherapy: facts and hopes. Clin Cancer Res [en línea]. 2018 Feb [citado 05 Jul 2021]; 24 (3): 511-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28801472/>
 57. Chiavenna S, Jaworski J, Vendrell A. State of the art in anti-cancer mAbs. J Biomed Sci [en línea]. 2017 Feb [citado 06 Jul 2021]; 24 (15): 1-12. Disponible en: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-016-0311-y>
 58. Costa R, Czerniecki B. Clinical development of immunotherapies for HER2⁺ breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond. npj Breast Cancer [en línea]. 2020 Mar [citado 06 Jul 2021]; 6 (10): 1-11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41523-020-0153-3#citeas>
 59. Boekhout A, Beijnen J, Schellens J. Trastuzumab. Oncologist [en línea]. 2011 May [citado 07 Jul 2021]; 16 (6): 800-10. Disponible en: <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/theoncologist.2010-0035>
 60. Greenblatt K, Khaddour K. Trastuzumab [en línea]. Florida: StatPearls Publishing; 2021 Ene [actualizado 9 Dec 2020; citado 07 Jul 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335279/>
 61. Dean L, Kane M. Terapia de trastuzumab y genotipo ERBB2. Pratt V, Scott S, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane M, Kattman B, Malheiro A, editores. En: Resúmenes de genética médica [en línea]. Bethesda (MD): Centro Nacional de Información

- Biocientífica; 2012 [citado 07 Jul 2021]; p. 559-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520362/>
62. Richard S, Selle F, Lotz J, Khalil A, Gligorov J, Soares D. Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. *An Acad Bras Cienc* [en línea]. 2016 Abr [citado 07 Jul 2021]; 88 (1): 565-77. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/VmpSNGmgJfQmKMWx9fxmzWP/?lang=en>
63. Nami B, Maadi H, Wang Z. Mechanisms underlying the action and synergism of trastuzumab and pertuzumab in targeting HER2-positive breast cancer. *Cancers* [en línea]. 2018 Sep [citado 07 Jul 2021]; 10 (342): 1-21. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/10/10/342>
64. Dean L, Kane M. Terapia de pertuzumab y genotipo ERBB2. Pratt V, Scott S, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane M, Kattman B, Malheiro A, editores. En: *Resúmenes de genética médica* [en línea]. Bethesda (MD): Centro Nacional de Información Biocientífica; 2015 [citado 07 Jul 2021]; 425-435. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520364/>
65. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, Bozovic I, Saini K, Sotiriou C, et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* [en línea]. 2013 Feb [citado 06 Jul 2021]; 24 (2): 273-82. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)36851-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)36851-6/fulltext)
66. Metzger O, Winer E, Krop I. Pertuzumab: optimizing HER2 blockade. *Clin Cancer Res* [en línea]. 2013 Oct [citado 06 Jul 2021]; 19 (20): 5552-6. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/19/20/5552.long>
67. Kaplon H, Reichert J. Antibodies to watch in 2021. *MAbs* [en línea]. 2021 Ene [citado 08 Jul 2021]; 13 (1): 1-34. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19420862.2020.1860476?scroll=top&needAccess=true>
68. Bang Y, Giaccone G, Im S, Oh D, Bauer T, Nordstrom J, et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors. *Ann Oncol* [en línea]. 2017 Abr [citado 08 Jul 2021]; 28 (4): 855-61. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)32067-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)32067-8/fulltext)
69. LoRusso P, Weiss D, Guardino E, Girish S, Sliwkowski M. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. *Clin Cancer Res* [en línea]. 2011 Oct [citado 08 Jul 2021]; 17 (20): 6437-47. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/20/6437.long>
70. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res* [en línea]. 2014 Mar [citado 08 Jul 2021]; 16 (2): 1-12.

- Disponible en: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3621#citeas>
71. Lambert J, Chari R. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate (ADC) for HER2-positive breast cancer. *J Med Chem* [en línea]. 2014 Jun [citado 08 Jul 2021]; 57 (16): 6949-64. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm500766w>
 72. Peddi P, Hurvitz S. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol* [en línea]. 2013 Mar [citado 08 Jul 2021]; 9 (3): 319-26. Disponible en: https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon.13.7?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
 73. Mezni E, Vicier C, Guerin M, Sabatier R, Bertrucci F, Goncalves A. New therapeutics in HER2-positive advanced breast cancer: towards a change in clinical practices? *Cancers* [en línea]. 2020 Jun [citado 09 Jul 2021]; 12 (6): 1-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352740/>
 74. Korde L, Somerfield M, Carey L, Crews J, Denduluri N, Hwang E. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* [en línea]. 2021 Ene [citado 12 Jul 2021]; 39 (13): 1485-07. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.03399>
 75. Pernas S, Barroso R, Tolaney S. Optimal treatment of early stage HER2-positive breast cancer. *Cancer* [en línea]. 2018 Oct [citado 13 Jul 2021]; 124 (23): 4455-66. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.31657>
 76. Denduluri N, Somerfield M, Chavez M, Comander A, Dayao Z, Eisen A, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* [en línea]. 2020 Oct [citado 12 Jul 2021]; 39 (6): 685-95. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.02510>
 77. Quintana M, Díaz M. Oncología general para profesionales de la salud de primer contacto [en línea]. México: Permanyer; 2018 [citado 12 Jul 2021] Capítulo 7. Principios del tratamiento sistémico; p. 36-42. Disponible en: https://www.smeo.org.mx/wp-content/uploads/2018/11/Libro_Oncologia_Basica_SMeO_.pdf
 78. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault F, Poortmans P, Rubio I. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [en línea]. 2019 Ago [citado 12 Jul 2021]; 30: 1194-20. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/early-breast-cancer>
 79. Gradishar W, Moran M, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison K, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer [en línea]. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network; 2021 [actualizado 28 Abr 2021; citado 12 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

80. Díaz R, Artacho S, Galván M, López P. Real world study of pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy versus trastuzumab-chemotherapy in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Farm Hosp* [en línea]. 2020 Oct [citado 12 Jul 2021]; 44 (3): 96-99. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432020000300005&script=sci_abstract&tlng=pt
81. Giordano S, Temin S, Chandarlapaty S, Crews J, Esteva F, Kirshner J, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* [en línea]. 2018 Jun [citado 13 Jul 2021]; 36 (26): 2736-42. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2018.79.2697>
82. Cardoso F, Paluch S, Senkus E, Curigliano G, Aapro M, André F. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* [en línea]. 2020 Sep [citado 12 Jul 2021]; 31 (12): 1623-49. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42460-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42460-3/fulltext)
83. Swain S, Baselga J, Kim S, Ro J, Semiglazov V, Campone M. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* [en línea]. 2015 Feb [citado 13 Jul 2021]; 372 (8): 724-34. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1413513>
84. Yao M, Fu P. Advances in anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer. *Chin Clin Oncol* [en línea] 2018 Jun [citado 13 Jul 2021]; 7 (3): 1-9. Disponible en: <https://cco.amegroups.com/article/view/20028/19895>
85. Rugo H, Im S, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* [en línea]. 2021 Ene [citado 13 Jul 2021]; 7 (4): 573-84. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2775599>
86. Chacón J, de la Cruz L, Gávila J, Martínez E, Oliveira M, Seguí M, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* [en línea]. 2019 Ene [citado 14 Jul 2021]; 21 (1): 31-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339670/>
87. Hess L, Brnabic A, Mason O, Lee P, Barker S. Relationship between progression-free survival and overall survival in randomized clinical trials of targeted and biologic agents in oncology. *J Cancer* [en línea]. 2019 Jun [citado 15 Jul 2021]; 10 (16): 3717-27. Disponible: <https://www.jcancer.org/v10p3717.htm>
88. Slamon D, Leyland B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* [en línea]. 2001 Mar [citado 15 Jul 2021]; 344 (11): 783-92. Disponible: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200103153441101>

89. 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* [en línea]. 2011 Oct [citado 15 Jul 2021]; 365 (14): 1273-83. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0910383>
90. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* [en línea]. 2012 Nov [citado 16 Jul 2021]; 367 (19): 1783-91. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1209124>
91. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim S. HER2 + breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat* [en línea]. 2019 Jun [citado 19 Jul 2021]; 177 (2): 237-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31165940/>
92. Nemeth B, Varga Z, Wu W, Pacher P. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br J Pharmacol* [en línea]. 2016 Oct [citado 19 Jul 2021]; 174 (21): 3727-48. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.13643>

Apéndices

Apéndice A

Tabla No.1

Términos de búsqueda para anticuerpos monoclonales en la terapia dirigida actual del cáncer de mama HER2 positivo

DeCS	MeSh	Calificadores	Conceptos Relacionados	Operadores Lógicos
“cáncer de mama”; “cáncer de seno”; “carcinoma de mama”; “anticuerpos monoclonales”; “inmunoterapia”; “proteína oncogénica HER-2”; “receptor erbB-2”; “efecto secundario”; “toxicidad”; “supervivencia sin progresión”	<i>“breast cancer”;</i> <i>“breast neoplasms”;</i> <i>“HER2 gene”;</i> <i>“erbB-2 gene”;</i> <i>“immunotherapy”</i> ; <i>“molecular targeted therapy”;</i> <i>“monoclonal antibodies”;</i> <i>“drug toxicities”;</i> <i>“drug side effects”;</i> <i>“progression free survival”</i>	“cáncer”; “neoplasia”; “tratamiento con anticuerpos monoclonales”; “efectos secundarios”	“tratamiento dirigido”; “inmunoterapia dirigida”; “factores pronósticos”; “análisis de supervivencia”	AND
				<i>“breast cancer” AND “HER-2 positive”;</i> <i>“immunotherapy” AND “monoclonal antibodies”;</i> <i>“monoclonal antibodies” AND “drug side effects”</i>
				NOT
				<i>“cáncer” NOT “non-breast”;</i> <i>“breast cancer” NOT “HER-2 negative”</i>
				OR
<i>“breast cancer” OR “breast neoplasms”;</i> <i>“HER 2 gene” OR “erbB-2 gene”;</i> <i>“drug toxicities” OR “drug side effects”</i>				

Fuente: elaboración propia

Apéndice B

Tabla No.2

Matriz del tipo de artículos utilizados según el tipo de estudio

Tipo	Término Utilizado	Número de Artículos
Todos los artículos	(sin filtro)	92
Ensayos con asignación aleatoria	" <i>random allocation</i> " [MeSH], "Ensayos clínicos controlados aleatorios como asunto" [DeCS]	6
Estudios de cohorte	" <i>cohort studies</i> " [MeSH]	2
Estudios de casos-controles	" <i>case-control studies</i> " [MeSH], "estudios de caso y controles" [DeCS]	1
Reporte de caso	" <i>case reports</i> " [Publication type], "informes de casos" [DeCS]	0

Fuente:elaboración propia

