

HERCEPTIN® (TRASTUZUMAB): NUEVA INFORMACIÓN (OCTUBRE 2012)



El anticuerpo monoclonal *Trastuzumab* (*Herceptin*®) es uno de los más importantes tratamientos del [cáncer de mama](#). Pero hay una cuestión sin resolver con implicaciones tanto farmacológicas como económicas, con billones de dólares en juego: ¿cuál es la duración óptima del tratamiento?.

Los resultados de dos estudios centinela dados a conocer en una conferencia europea sobre el cáncer sugieren una posible respuesta: el tratamiento estándar de un año de duración parece ser mejor frente a tratamientos más breves o más prolongados, si se tiene en cuenta la recurrencia del proceso canceroso.

La respuesta a la cuestión tiene gran trascendencia económica para [Roche](#) (fabricante y comercializador de *Herceptin*®). Si se recomendasen tratamientos más breves, las pérdidas de ventas estimadas superarían 1 billón de dólares anuales; pero la recomendación de tratamientos más prolongados hubiese

supuesto una enorme inyección de capital en estos tiempos de grave crisis económica.

El tratamiento anual con *Herceptin*® supone un coste de \$54.000 en Estados Unidos. Las ventas globales del fármaco suponen 5,25 billones de francos suizos, equivalentes a unos 5,6 billones de dólares, al cambio actual. El uso principal del medicamento va dirigido a disminuir el riesgo de recidiva del tumor tras la [mastectomía](#) (cirugía del cáncer de mama).

Uno de los estudios presentados en la conferencia europea fue patrocinado por el propio fabricante, *Roche*. En este estudio se valoraron los resultados de tratamientos de dos años duración *versus* el tratamiento establecido de un año. No se observaron diferencias, tanto en el índice de recurrencias como en la supervivencia global de las pacientes. El estudio fue presentado durante el simposio de la [European Society for Medical Oncology](#), que acaba de desarrollarse en Viena, Austria.

Por otra parte, [French National Cancer Institute](#) estudió si tratamientos de un semestre de duración suponía alguna ventaja clínica sobre el tratamiento de un año de duración. Si los resultados hubieran sido favorables, las compañías aseguradoras, los gobiernos y los pacientes podrían ahorrar ingentes sumas de dinero; y además disminuiría la incidencia de [efectos adversos del medicamento, sobre todo los de tipo cardíaco](#).

En este segundo estudio, las mujeres que recibieron tratamiento durante un semestre tuvieron un riesgo de recurrencia del tumor un 28% superior en relación al grupo de mujeres tratadas durante un año. Aun cuando, desde un punto de vista estadístico, los resultados del tratamiento semestral vs el anual se pueden considerar de eficacia similar, es muy improbable que los criterios de tratamiento acepten ciclos de tratamiento con *Herceptin*® inferiores a 12 meses.

Sin embargo no se descarta la posibilidad de llevar a cabo tratamientos más cortos en determinados subgrupos de pacientes. Un análisis de tales subgrupos será presentado en diciembre (2012) por [Xavier Pivot](#), investigador en el ensayo clínico francés, y profesor en la [Université de Franche-Comté](#).

Además, están en curso varios trabajos en Gran Bretaña e Italia para valorar la posibilidad de realizar tratamientos con *Herceptin*® (*Trastuzumab*) de menos de un año de duración.

Los estudios presentados y los que están actualmente en curso, se iniciaron tras un pequeño ensayo clínico realizado en Finlandia, publicado en el año 2006. Los resultados de este ensayo daban cuenta [que tratamientos con *Herceptin*® de solo nueve semanas de duración reducían de modo muy importante el riesgo de recurrencia del cáncer de mama tras la cirugía](#) (mastectomía). Y estos resultados indujeron a realizar estudios más extensos a fin de valorar la posibilidad de disminuir la duración de los tratamientos.

Tim Andersen, analista financiero de [*Sanford C. Bernstein & Company*](#), hizo las siguientes estimaciones: si el tratamiento semestral hubiese demostrado una eficacia similar al tratamiento anual, las ventas de *Herceptin*® se habrían reducido hacia el año 2016 alrededor de 2,6 billones de dólares; y las acciones de *Roche* habrían caído un 12% de su valor nominal. Por el contrario, si un tratamiento con *Herceptin*® de dos años de duración hubiese mostrado mejores resultados que un tratamiento anual, las ventas de *Herceptin*® hacia el año 2016 se incrementarían en aproximadamente 5 billones de dólares; y el valor nominal de las acciones de *Roche* aumentarían un 25%.

FARMACOLOGÍA DEL TRASTUZUMAB

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (obtenido por ingeniería de ADN recombinante) frente a la proteína **HER2** (*Human Epitelial Receptor*).

De modo más específico, *Trastuzumab* es una inmunoglobulina **IgG κ** (*kappa*) de origen humano que contiene regiones variables (las que se unen al receptor) de origen murino; y que se fijan de modo específico a **HER2/neu**, una proteína receptora que se sobre-expresa en las membranas de determinadas células cancerosas.

Se comercializa en viales como polvo liofilizado, de color amarillo pálido, y soluble en agua.

La presentación comercial (ver imagen al comienzo del artículo) se acompaña de otro vial de agua bacteriostática para la reconstitución del vial liofilizado.

Una vez reconstituido el vial, la solución, con una **concentración de 21mg/ml**, es clara o ligeramente opalescente; e incolora, o con una tonalidad amarillo pálido. La solución acuosa (el vial reconstituido) es ligeramente ácido (pH=6).

Trastuzumab inhibe la proliferación de las células tumorales que sobre-expresan una proteína **HER2**. Esta proteína es codificada por el gen **c-erbB2**, también denominado **neu**. Y el proto-oncogén **c-erbB2** codifica una proteína que se inserta, sobresaliendo por ambos lados, en las membranas de determinadas células tumorales. Tiene un peso molecular de 185 quilodaltons (1 dalton = 1 unidad de masa atómica). Se trata de una tirosina-quinasa, que se representa como **p^{185HER2}**. Su denominación (*Human Epitelial Receptor*) hace referencia a su notable homología con otros receptores proteicos de crecimiento epidérmico.

La expresión de **HER2** regula el crecimiento, la diferenciación y proliferación celular de manera fisiológica. Pero su sobre-expresión da lugar a la transformación maligna (neoplásica) de la célula.

Trastuzumab actúa de preferencia sobre las células que sobre-expresan **HER2**, en relación con las células en las que la densidad de membrana del receptor está en los límites normales.

La excesiva expresión del receptor proteico **HER2** ocurre entre el 25% y el 30% de los carcinomas mamarios. Diversos estudios han puesto en evidencia que este receptor (marcador tumoral) es un predictor independiente del pronóstico de la enfermedad, cuando se consideran como factores pronósticos la rápida progresión del tumor y los índices de supervivencia.

Sin embargo, la elevada expresión de la proteína **HER2** está asociada con otros parámetros que empeoran el pronóstico, tales como: número de células en el estadio S del ciclo celular, ausencia de receptores de estrógenos y progestágenos, y número de nódulos axilares metastásicos.

TRASTUZUMAB EN EL CÁNCER DE MAMA: CONSIDERACIONES GENERALES

En el contexto del carcinoma mamario, [Trastuzumab](#) se usa en varios escenarios clínicos:

- [Tratamiento del cáncer de mama metastásico en régimen de monoterapia](#), en pacientes sometidos con anterioridad a ciclos de quimioterapia, y que sobre-expresan la proteína **HER2**.
- [Tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico, asociado a Paclitaxel o Docetaxel](#), en pacientes que sobre-expresan el marcador tumoral **HER2**.
- [Asociado a quimioterapia estándar en el carcinoma de mama operable](#) con muy elevada expresión (+3*) de la proteína **HER2**.

: La cuantificación del grado de expresión de la proteína **HER2 se lleva a cabo mediante ensayo inmunohistoquímico denominado con el acrónimo CTA [Clinical Trial Assay], usando anticuerpos monoclonales murinos frente al **HER2**.*

Trastuzumab fue el segundo anticuerpo monoclonal comercializado como medicamento; y el primero para el tratamiento del cáncer de mama. Por este motivo, fue revisado con prioridad por la *FDA* ([Food and Drug Administration](#)) norteamericana.

Zaragoza, 3 de septiembre de 2012

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza