

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

Sección Oncología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

La sobreexpresión o amplificación del receptor HER2 se observa en el 20% de pacientes con cáncer de mama y se asocia con un pronóstico adverso. El agente anti HER2 más ampliamente utilizado en la clínica es el trastuzumab, anticuerpo monoclonal. El tratamiento adyuvante tiene una duración de 12 meses y en cáncer de mama metastásico se continúa más allá de la progresión. La mayoría de los pacientes recibirá trastuzumab durante 1 año, muchos recibirán 2 a 3 años, y algunos han recibido/recibirán más de 8 años. Surge así un interés creciente por la vía subcutánea (SC) de administración: menos invasiva, menos costosa y más cómoda. El estudio HannaH, ensayo de fase III, abierto y aleatorizado, utilizó una dosis fija subcutánea de 600 mg de trastuzumab en combinación con quimioterapia neoadyuvante y la comparó con la vía de administración endovenosa (EV) aprobada. Se incluyeron pacientes con cáncer de mama HER2 (+) operable, localmente avanzado e inflamatorio. Los objetivos primarios fueron: concentración sérica mínima predosis del ciclo 8 y respuesta patológica completa. Se aleatorizaron 299 pacientes a trastuzumab EV y 297 a trastuzumab SC. La concentración sérica mínima media fue 57.8 μ /ml en el grupo EV y 78.7 en el grupo SC. El 40.7% de los pacientes en el grupo EV y el 45.4% en el grupo SC logró respuesta patológica completa. Trastuzumab SC resultó no inferior para ambos objetivos primarios. La incidencia de eventos adversos grados 3 a 5 fue similar en ambos grupos. La demostración de no-inferioridad sugiere que el trastuzumab SC ofrece una válida y más conveniente alternativa al trastuzumab EV.

Palabras clave: trastuzumab, subcutáneo, no inferioridad

Abstract

Overexpression or amplification of HER2 is found in 20% of patients with breast cancer and is associated with an unfavourable prognosis. Trastuzumab is the anti HER2 agent most widely used in clinical practice. Adjuvant treatment should be given during 12 months, and in the metastatic setting treatment should continue beyond progression. Most patients will receive treatment during one year, many will be treated during 2 to 3 years, and some patients will remain in treatment for more than 8 years. In this context, a subcutaneous route of administration becomes an attractive option: less invasive, less costly, and more comfortable for patients. The HannaH study is a phase III, open, randomized clinical trial that used a fixed subcutaneous dose of 600 mg of trastuzumab in combination with neoadjuvant chemotherapy and compared it to the approved intravenous (IV) route of administration. Patients with HER2 (+) operable, locally advanced and inflammatory breast cancer were included in the study. Primary endpoints included: serum trough concentration pre-dose cycle 8 and pathologic complete response. Two hundred and ninety-nine patients were randomized to IV trastuzumab and 297 to SC trastuzumab. Mean serum trough concentration was 57.8 μ /ml in the IV group and 78.7 in the SC group. In the IV group 40.7% of patients achieved pathologic complete response, and 45.4% in the SC group. The SC formulation resulted non-inferior for both primary objectives. Incidence of grade 3-5 adverse events was similar in both groups. The non-inferior results suggest that SC trastuzumab is a valid and more convenient alternative to IV trastuzumab.

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

Key words: trastuzumab, subcutaneous, non-inferiority

Introducción

El descubrimiento del receptor HER2 como vía biológica central en un subgrupo específico de pacientes con cáncer de mama, es responsable de grandes avances en el tratamiento de esta enfermedad. Alrededor del 20% de pacientes con tumores mamarios malignos presenta sobreexpresión de dicho receptor como consecuencia de la amplificación del oncogén HER2. La misma ha sido asociada consistentemente con un pronóstico adverso en los estadios tempranos y avanzados del cáncer de mama. Se han desarrollado múltiples agentes anti HER2 en los últimos años. El más importante y ampliamente utilizado en la clínica es el trastuzumab, anticuerpo monoclonal que se une específicamente al dominio extracelular del receptor HER2¹. El trastuzumab está aprobado en EE. UU. y Europa para el cáncer de mama metastático (CMM) y localmente avanzado (CMLA) HER2 (+)^{2,3}. Este anticuerpo monoclonal, combinado con pertuzumab, es el tratamiento estándar para las pacientes HER2 (+) como primera línea en combinación con quimioterapia. Además, trastuzumab está aprobado para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2 (+), axila negativo (receptor de estrógeno y progesterona negativo o con una característica de alto riesgo) o axila positivo⁴.

Incluso en los pacientes con CMM que progresaron a trastuzumab, continuar el uso de la droga más allá de la progresión puede traer beneficios clínicos⁵.

Un estudio de fase III que evaluó la continuación de trastuzumab y capecitabina versus capecitabina solamente en los pacientes que habían progresado durante el tratamiento con trastuzumab, encontró que la combinación, comparada con capecitabina monodroga, llevó a un aumento en supervivencia libre de progresión de casi 3 meses (8.2 vs. 5.6 meses; $p=0.034$)⁶. Desde la publicación del trabajo seminal de Slamon en 2001 de trastuzumab más quimioterapia⁷ hasta el día de hoy, trastuzumab es parte del estándar, no sólo en CMM si no también en adyuvancia, tanto axila positiva como axila negativa (tumores mayores de 1cm y muy posiblemente en aquellos pacientes con tumores entre 0.5 a 1cm). Además, como mencionamos anteriormente, muestra beneficios luego de la progresión, y está siendo combinado con múltiples agentes tanto antihormonales⁸, como inhibidores de tirosina quinasa anti HER 1 y 2 (lapatinib)⁹ y otros anticuerpos monoclonales tales como pertuzumab, siendo esta última combinación de quimioterapia + trastuzumab + pertuzumab la preferida en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 (+) en el 2013¹⁰.

Desarrollo

Considerando que el tratamiento adyuvante tiene una duración de 12 meses y en CMM se continúa más allá de la progresión, la mayoría de los pacientes recibirá trastuzumab durante 1 año al menos (una infusión de 30-60 minutos cada 21 días), muchos recibirán 2 a 3 años, y algunos han recibido hasta más de 8 años. El mismo se administra en 90 minutos durante la primera infusión y en 30-90 minutos en las infusiones subsiguientes¹¹. Por esta razón es menester un acceso venoso adecuado, seguro y duradero en dichos pacientes. Dadas las bien conocidas complicaciones de los accesos venosos, tanto periféricos como centrales, y la larga duración del tratamiento con

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

trastuzumab, tanto en adyuvancia como en el escenario avanzado, ha surgido un interés creciente por vías alternativas de administración del trastuzumab, menos invasivas, menos costosas y más cómodas para el paciente.

En este contexto surge el primer estudio abierto fase I-Ib de búsqueda de dosis por vía subcutánea para la administración de dicho anticuerpo¹².

Mediante esta vía, la droga se administra en sólo 5 minutos. El estudio se realizó en 42 voluntarios con cáncer de mama temprano HER2 positivo. Se investigó la dosis SC de trastuzumab que resultara en una exposición similar a la dosis aprobada del anticuerpo por vía EV. Se utilizó hialuronidasa como excipiente principal en la formulación SC dada la necesidad de hidrolizar el ácido hialurónico presente en el tejido subcutáneo y facilitar así la absorción del anticuerpo. Una dosis SC de 8 mg/ kg resultó en una exposición (AUC) comparable a la dosis EV de 6 mg/kg. La administración SC fue bien tolerada, con una tendencia a menores efectos adversos comparada con la vía EV. La mayoría de los eventos adversos fueron leves. No hubo eventos adversos serios ni eventos que llevaran a la suspensión de la droga o modificación de dosis. Estos resultados llevaron a un estudio fase III.

El estudio Hannah utilizó una dosis fija SC de 600 mg en combinación con quimioterapia neoadyuvante¹³. Mediante este ensayo de fase III, internacional, abierto y aleatorizado, se comparó el perfil farmacocinético, de eficacia y seguridad de la vía SC versus la EV del trastuzumab. Se incluyeron pacientes con cáncer de mama HER2 (+) operable, localmente avanzado e inflamatorio (Tabla 1).

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

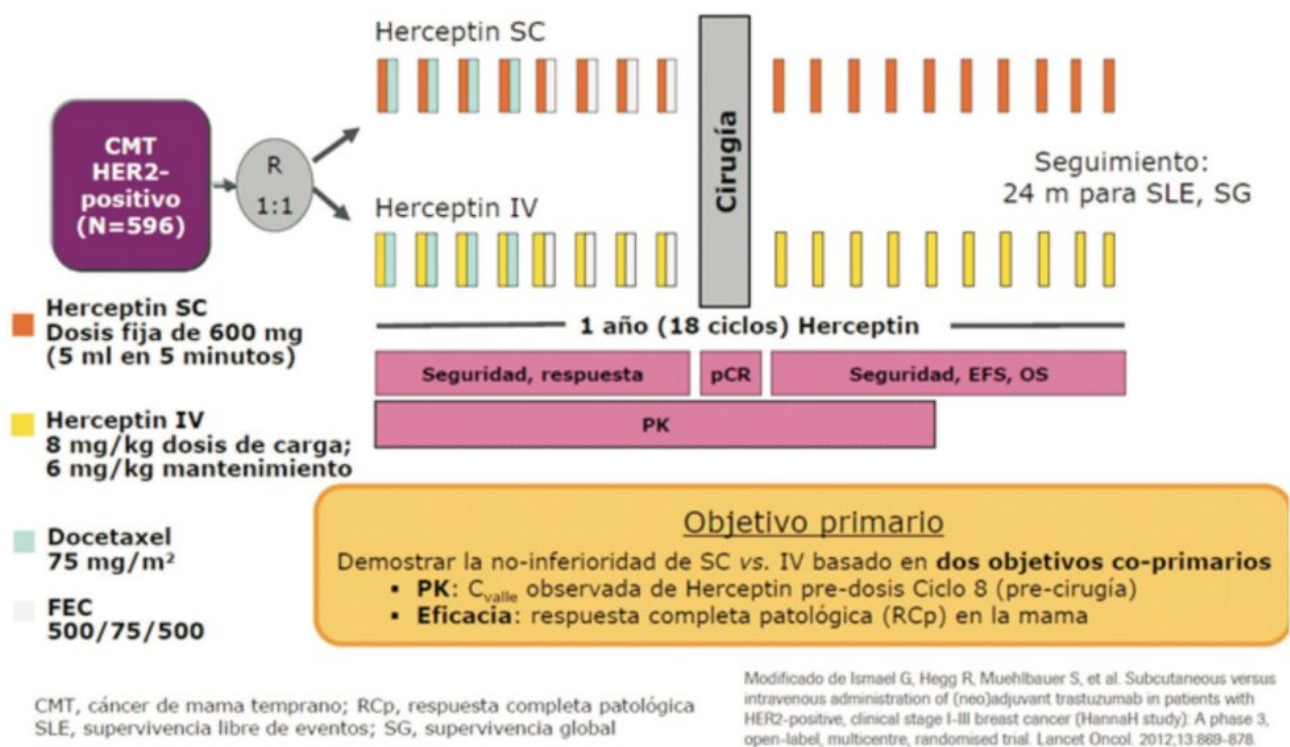
Tabla 1. Características de las pacientes del estudio

	Trastuzumab EV n = 263	Trastuzumab SC n = 260
Edad- años	50.0 (24-77)	50.0 (25-81)
Peso kg	66.0 (44.4-137.1)	68.0 (43.0-136.0)
Cáncer de mama-operable	149 (56.7%)	136 (52.3%)
Localmente avanzado	99 (37.6%)	105 (40.4%)
Inflamatorio	15 (5.7%)	19 (7.3%)
Receptores estrogénicos		
Negativos	132 (50.2%)	125 (48.1%)
Positivos	130 (49.4%)	135 (51.9%)
Desconocido	1 (<1%)	0
Grado histológico		
Bien diferenciado	6 (2.3%)	12 (4.6%)
Mod. diferenciado	136 (51.7%)	142 (54.6%)
Pobrem. diferenciado	120 (45.6%)	106 (40.8%)
Anaplásico	1 (<1%)	0
Estado ganglionar clínico		
N0	57 (21.7%)	64 (24.6%)
N1	137 (52.1%)	115 (44.2%)
N2	41 (15.6%)	47 (18.1%)
N3	28 (10.6%)	27 (10.4%)
Tamaño tumoral clínico		
T1b	0	1 (<1%)
T1c	19 (7.2%)	17 (6.5%)
T2	119 (45.2%)	113 (43.5%)
T3	45 (17.1%)	47 (18.1%)
T4a, b, c	65 (24.7%)	63 (24.2%)
T4d	15 (5.7%)	19 (7.3%)

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

Se aleatorizaron 596 pacientes en 81 centros en Europa, Asia, África, Norte, Centro y Sudamérica a 8 ciclos de quimioterapia: docetaxel 75 mg-m² cada 21 días x 4, luego fluorouracilo 500 mg-m², epidoxorrubicina 75 mg-m², ciclofosfamida 500 mg-m² cada 21 días x 4 concurrente con trastuzumab cada 21 días, 600 mg SC dosis fija en 5 minutos (no requiere dosis de carga) versus EV a 6 mg/kg previa dosis de carga de 8 mg/kg, en 30-90 minutos. Todos completaron 1 año de trastuzumab (EV y SC) (Figura 1).



Los objetivos primarios fueron: concentración sérica mínima predosis (en el ciclo 8) (*serum trough concentration* en inglés) y la respuesta patológica completa, definida como la ausencia de células tumorales invasoras en la mama (no así de carcinoma *in situ*).

Los objetivos secundarios fueron: perfil farmacocinético, respuesta patológica completa total (definida como ausencia de células neoplásicas invasoras en mama y axila homolateral), tasa de respuesta global, supervivencia libre de eventos, supervivencia global y tolerabilidad (Tabla 2).

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de trastuzumab pre-cirugía

	Trastuzumab EV (n = 135)	Trastuzumab SC (n = 234)
<i>Endpoint</i> farmacocinético primario	57.8 (30.3)	78.7 (43.9)
Concentración sérica mínima pre ciclo 8- Media ($\mu\text{g/ml}$; SD)		
<i>Endpoints</i> farmacocinéticos secundarios		
Pacientes > 20 $\mu\text{g/ml}$ pre ciclo	232 (98.7%)	227 (97.0%)
Concentración máxima media en ciclo 7 ($\mu\text{g/ml}$)	221 (118.0)	149 (64.8)
AUC media geométrica 0-21 días ($\mu\text{g/ml} \times \text{día}$)	1978 (29.1%)	2108 (38.5%)

Se aleatorizaron 299 pacientes a trastuzumab EV y 297 a trastuzumab SC (todos ECOG 0-1 y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) 55% o mayor). La concentración sérica mínima media fue 57.8 $\mu\text{g/ml}$ en el grupo EV y 78.7 $\mu\text{g/ml}$ en el grupo SC. La variabilidad de dicha concentración fue similar en ambos grupos. El 40.7% de los pacientes en el grupo EV y el 45.4% en el grupo SC logró respuesta patológica completa, evaluada por el patólogo local y por un revisor ciego. De esta forma, trastuzumab subcutáneo resultó no inferior para ambos objetivos primarios.

Es importante aclarar que para el objetivo farmacocinético se estableció la no inferioridad si el límite o margen inferior del intervalo de confianza de la razón de medias geométricas de la concentración pre dosis 8 era de 0.8 o mayor. El resultado fue 1.33 (90% CI 1.24–1.44). Para la respuesta patológica completa la no inferioridad se establecía si el límite o margen inferior del intervalo de confianza de la diferencia entre las tasas de respuesta patológica completa era -12.5 o más. La diferencia entre los grupos fue 4.7% (95% CI - 4.0 a 13.4).

Las tasas de respuesta global y respuesta patológica completa total fueron similares en ambos grupos (Tabla 3, Figura 2).

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

Tabla 3. Eficacia en la población estudiada

	Trastuzumab EV	Trastuzumab SC
Respuesta patológica completa	107/263 (40.7%, 34.7-46.9)	118/260 (45.4%, 39.2-51.7)
Respuesta patológica completa total	90/263 (34.2%, 28.5-40.3)	102/260 (39.2%, 33.3-45.5)
Respuesta global	231/269 (88.8%, 84.4-92.4)	225/258 (87.2%, 82.5-91.0)
Respuesta completa	55/260 (21.2%, 16.4-26.6)	56/258 (21.7%, 16.8-27.2)
Respuesta parcial	176/260 (67.7%, 61.6-73.3)	169/258 (65.5%, 59.4-71.3)
Enfermedad estable	10/260 (3.8%, 1.9-7.0)	16/258 (6.2%, 3.6-9.9)
Progresión	5/260 (1.9%, 0.6-4.4)	6/258 (2.3%, 0.9-5.0)

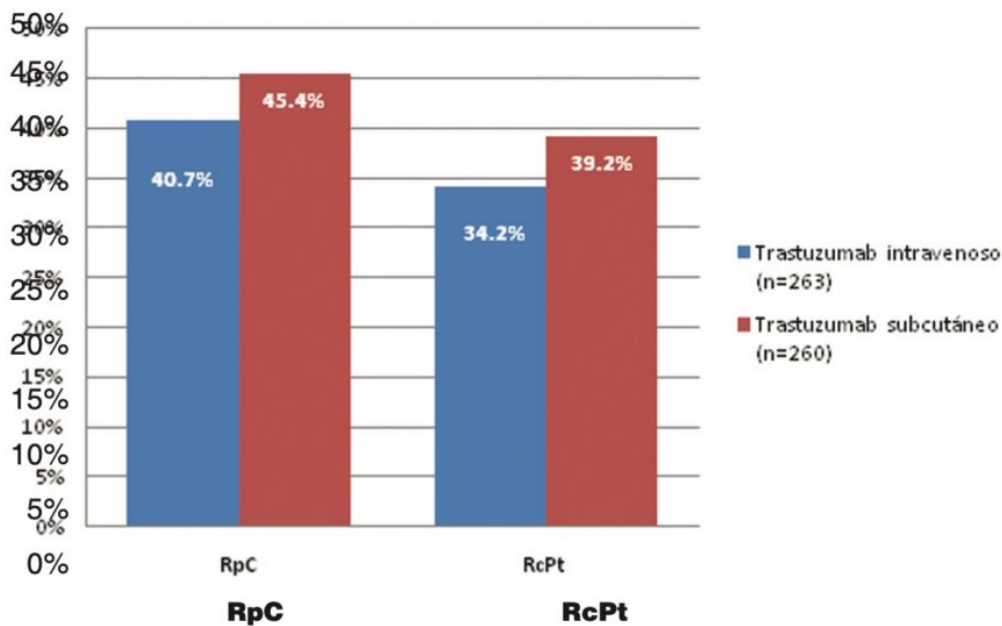


Figura 2. Eficacia: respuesta patológica completa (RpC) y respuesta patológica completa total (RcPt)

Los datos de supervivencia global fueron inmaduros al momento del análisis.

La intensidad de dosis media de trastuzumab más quimioterapia fue alta (mayor al 96%) y similar en ambos grupos, EV y SC, mostrando la buena tolerancia de ambas vías.

La incidencia de eventos adversos grados 3 a 5 fue similar en ambos grupos. Numéricamente hubo más eventos

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

grados 3 y 4 en el grupo EV vs. SC, aunque hubo un porcentaje mayor de eventos serios en el grupo SC (21 vs. 12%), diferencia principalmente atribuible a infecciones. No hubo diferencias ni en los parámetros hematológicos ni de infecciones en el sitio de inyección como para explicar este desbalance. Cuatro eventos adversos llevaron a la muerte; uno en el grupo EV y tres en el grupo SC, eventos tales como *shock séptico*, neumonía e infarto de miocardio se comunicaron entre las muertes tóxicas, y los autores del HannaH concluyeron que no eran relacionados al trastuzumab (Tabla 4).

Tabla 4. Seguridad

	Trastuzumab EV (n = 298)	Trastuzumab SC (n = 297)
Pacientes con ≥ 1 evento adverso de cualquier grado	280 (93.9%)	289 (97.3%)
Pacientes con ≥ 1 evento adverso grave (grado 3-5)	155 (52.0%)	154 (51.9%)
Pacientes con ≥ 1 evento adverso serio	37(12.4%)	62 (20.9%)
Pacientes con evento adverso que llevó a muerte	1 (<1%)	3 (1.0%)

No se informaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV.

Considerando todos los eventos adversos, la distribución de gravedad y el tipo de eventos, el perfil de seguridad de trastuzumab SC fue comparable al de la vía EV (Tablas 5, 6 y 7).

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

Tabla 5. Eventos adversos y eventos adversos serios por gravedad

	Trastuzumab EV		Trastuzumab SC	
	Eventos adversos	Eventos adversos serios	Eventos adversos	Eventos adversos serios
Total	4171	50 (1.2%)	4178	90 (2.2%)
Grado 1	2669	3 (0.1%)	2732	3 (0.1%)
Grado 2	1125	6 (0.5%)	1111	(1.5%)
Grado 3	273	21 (7.7%)	254	46 (18.1%)
Grado 4	81	19 (23.5%)	73	21 (28.8%)
Grado 5	1	1 (100.0%)	3	3 (100.0%)

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

Tabla 6. Eventos adversos graves (\geq grado 3) con incidencia \geq 1%

	Trastuzumab EV	Trastuzumab SC
Hematológicos	110 (36.9%)	105 (29.0%)
Neutropenia	99 (33.2%)	86 (29.0%)
Leucopenia	17 (5.7%)	12 (4.0%)
Neutropenia febril	10 (3.4%)	17 (5.7%)
Gastrointestinales	19 (6.4%)	17 (5.7%)
Diarrea	8 (2.7%)	8 (2.7%)
Náuseas	4 (1.3%)	4 (1.3%)
Vómitos	6 (2.0%)	2 (<1%)
Estomatitis	1 (<1%)	3 (1.0%)
Infecciones	15 (5.0%)	20 (6.7%)
Celulitis	0	3 (1.0%)
Sistema reproductivo	12 (4.0%)	12 (4.0%)
Menstruación irregular	7 (2.3%)	5 (1.7%)
Amenorrea	4 (1.3%)	3 (1.0%)
Desórdenes generales	11 (3.7%)	8 (2.7%)
Fatiga	5 (1.7%)	1 (<1%)
Piel y faneras	12 (4.0%)	7 (2.4%)
Alopecia	6 (2.0%)	4 (1.3%)
Trastornos vasculares	6 (2.0%)	11 (3.7%)
Hipertensión	<1%	5 (1.7%)
Aumento de la alanina aminotransferasa	3 (1.0%)	2 (<1%)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	3 (1.0%)	0
Musculoesqueléticos	6 (2.0%)	6 (2.0%)
Lumbalgia	3 (1.0%)	1 (<1%)
Dolor óseo	0	3 (1.0%)
Metabolismo	8 (2.7%)	3 (1.0%)
Hiperglucemia	3 (1.0%)	2 (<1%)

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

Tabla 7. Eventos adversos serios

	Trastuzumab EV	Trastuzumab SC
Toxicidad hematológica	19 (6.4%)	21 (7.1%)
Infecciones	13 (4.4%)	24 (8.1%)
Complicaciones de procedimiento	4 (1.3%)	3 (1.0%)
Cardíacas	2 (<1%)	4 (1.3%)
Gastrointestinales	4 (1.3%)	2 (0.7%)
Trastornos generales y en sitio de administración	0	4 (1.3%)
Respiratorios	0	4 (1.3%)
Vasculares	1 (<1%)	3 (1.0%)

Recientemente, se publicó una actualización del estudio HannaH¹⁴ con datos de seguridad y supervivencia libre de eventos a 20 meses de seguimiento. Además, se exploró la correlación entre farmacocinética y peso corporal en términos de seguridad y respuesta patológica completa. El potencial impacto de administrar una dosis fija de droga en pacientes con pesos extremos (muy elevados o muy bajos) no fue significativo ya que no mostró alterar la eficacia ni la seguridad cuando se lo comparó con la dosis endovenosa administrada en mg por kilo de peso. Si bien la dosis fija llevó a una mayor exposición de trastuzumab en pacientes con pesos livianos, no hubo clínicamente asociación entre eventos adversos serios o grado 3 o más y exposición a la droga o peso corporal. Incluso en pacientes de muy bajo peso (menor a 51 kg) los eventos adversos fueron similares a la población global. Esto significaría que no hay mayor riesgo de toxicidad en estos pacientes. La supervivencia libre de eventos fue comparable en ambos grupos a 20 meses de seguimiento. Y a pesar de observarse mayores concentraciones medias de trastuzumab sérico en el grupo SC vs. EV, no hubo relación entre los niveles plasmáticos y la respuesta patológica. De hecho, en pacientes con peso elevado que recibían una dosis fija SC con concentraciones séricas relativamente menores comparado con la dosis por kilo de peso EV, las tasas de respuesta patológica fueron similares en ambos grupos.

En ASCO 2015 se presentó un póster¹⁵ con los resultados de respuesta patológica completa y supervivencia libre de eventos a 3 años en ambos brazos del estudio HannaH. Las tasas de supervivencia fueron similares en ambos brazos y significativamente mayores en aquellos pacientes que alcanzaron respuesta patológica completa.

El estudio PrefHer¹⁶ analizó la preferencia de una u otra vía de administración por parte de las pacientes con cáncer de mama. Se aleatorizaron 124 pacientes en el contexto adyuvante a recibir trastuzumab subcutáneo por 4 ciclos y luego rotar a la vía EV por cuatro ciclos más, y otros 124 pacientes a realizar la secuencia inversa. El objetivo primario fue evaluar el porcentaje de pacientes que referían preferencia por una u otra vía. La vía SC fue elegida como preferencia por el 91.5% (entrevista realizada por un encuestador independiente). Sólo 16 eligieron la vía EV.

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

El motivo principal referido fue el ahorro de tiempo así como menor molestia o dolor durante la aplicación. Una actualización del PrefHer recientemente publicada¹⁷ analizó los resultados de 488 pacientes. La vía SC fue preferida por el 88.9%. El perfil de seguridad fue consistente con los resultados anteriores. De 235 médicos que fueron entrevistados, el 77 % prefirió la vía subcutánea.

SafeHer es un ensayo internacional¹⁸, abierto, aleatorizado y en curso, que analizará seguridad y tolerabilidad de dos sistemas de administración subcutánea, uno de ellos autoadministrable. Un póster presentado en ESMO 2015 analizó los resultados de tolerabilidad y seguridad en una cohorte de pacientes de bajo peso y pacientes asiáticos del SafeHer¹⁹. Treinta y un pacientes (2%) pesaban menos de 45 kg, 226 (12%) menos de 53 kg y 501 (27%) menos de 59 kg (los tres grupos se consideraban de bajo peso). En los tres grupos había mayor porcentaje de asiáticos. Interesantemente, los eventos adversos fueron comparables en todos los sub grupos versus la población global. Estos resultados reafirman la seguridad de trastuzumab dosis fija independientemente del peso corporal.

Conclusiones

La formulación SC del trastuzumab estudiada, consistente en una dosis fija de 600 mg más hialuronidasa humana recombinante, evidenció actividad antitumoral y farmacocinética comparable al trastuzumab EV en el estudio HannaH, citado anteriormente. Ambas alcanzaron concentraciones séricas y respuestas patológicas completas similares cuando se comparó la vía EV versus SC.

La demostración de no-inferioridad sugiere que el trastuzumab SC ofrece una alternativa válida y más conveniente al trastuzumab EV.

El estudio PrefHer mostró que la corta duración (5 minutos para el SC vs. 30-60 minutos en el mantenimiento y 90 minutos para la dosis de carga para la vía EV) y la falta de necesidad de uso de vías o catéteres EV ahorra tiempo y brinda comodidad a los pacientes, médicos, personal de enfermería, farmacia y hospital de día. Finalmente, un sub análisis del SafeHer confirma la seguridad de la dosis fija de 600 mg de trastuzumab en pacientes con bajo peso.

Conflicto de intereses: El Dr. Enrique Díaz-Cantón es asesor de Roche.

El Dr. Máximo de la Vega es miembro del *Advisory Board* de Roche para cáncer de mama HER 2 positivo.

Bibliografía

1. de la Vega M, Díaz-Cantón E, Alvarez RH. Novel targeted agents for the treatment of advanced breast cancer. *Future Med Chem* 2012; 4: 893-914.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, Panel members. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-47.
3. NCCN guidelines. *Breast Cancer*. Breast cancer 2015. doi:10.1093/med/9780199363315.003.0020.
4. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-HER-2 Therapy and Personalized Medicine. *Oncologist* 2009; 14: 320-68.

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo

Enrique Díaz Cantón y Máximo de la Vega

5. Gelmon KA, Mackey J, Verma S, et al. Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 52-62.
6. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1999-2006.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER 2. *N Engl J Med*. 2001; 344: 783-92.
8. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529-37.
9. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1124-30.
10. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109-19.
11. Genentech Inc. Prescribing Information for Herceptin® (Trastuzumab). 1998:1-36.
12. Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/II trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 192-201.
13. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 869-78.
14. Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. *Ann Oncol* 2015; 26: 320-5.
15. Jackisch C, Hegg R, Stroyakovskiy D, et al. Total pathologic complete response (tpCR) and event-free survival (EFS) with subcutaneous (SC) or intravenous (IV) trastuzumab in HER2-positive early breast cancer (EBC): The HannaH phase III study. *ASCO* 2015. 2015.
16. Pivot X, Gligorov J, Müller V, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 962-70.
17. Pivot X, Gligorov J, Müller V, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol* 2014; 25: 1979-87.
18. Gligorov J, Azim HA, Ataseven B, et al. Safeher: a Study of Assisted- and Self-Administered Subcutaneous Trastuzumab (H-Sc) As Adjuvant Therapy in Patients With Early Her2- Positive Breast Cancer (Ebc). 2012; (October):2011-2012. doi:10.1177/0091270012436560.4.
19. Jung KH, Ataseven B, Verrill M, et al. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for HER2-positive early breast cancer in patients with lower body weight and in Asian patients: SafeHer Phase III study subgroup analyses. *ESMO Eur CANCER Congr* 2015.