

EL TRASTUZUMAB CONTRA EL CÀNCER DE MAMA: UNA REVISIÓ SISTEMÀTICA

**PETER PAN
2 BATXILLERAT
2022/2023**

AGRAÏMENTS

Primerament, vull agrair a la meva tutora del Treball de Recerca per la seva orientació i ajuda constant durant tot el procés de recerca, que ha sigut essencial en la realització d'aquest treball. Gràcies per la paciència i el suport que m'ha proporcionat sempre que l'he necessitat.

També agrair al Dr. Andreu Parareda per donar-me una base de la qual partir, sense ell no hauria estat possible fixar el tema.

Finalment, agrair a totes aquelles persones que m'han donat suport durant el tot procés i que m'han fet creure en el meu treball quan ni jo mateixa ho feia.

1. RESUM

El càncer de mama és la principal causa de mort de les dones menopàusiques, on causa el 23% de les morts. El pronòstic d'aquesta malaltia ha millorat significativament amb les teràpies ANTI HER2. Dins d'aquest tipus de teràpies ens trobem el fàrmac Trastuzumab. El gen HER2¹ és un receptor de transmembrana tirosina-quinasa. La seva presència normalment és el que determina l'existència d'un càncer, el HER2+. Aquest tipus de càncer suposa el 20-25% dels càncers de mama.

Aquest treball és una revisió sistemàtica que pretén recollir informació sobre l'eficàcia que el tractament ha demostrat tenir sobre el tipus de càncer de mama HER2+. S'ha realitzat el treball a partir d'una simplificació de les pautes de la Declaració PRISMA 2020. Aquest mètode ens permet utilitzar informació extreta de fonts fiables i arribar a conclusions a partir d'avaluar científicament estudis.

Els resultats s'han extret a partir de la comparativa entre taules que recullen diferents combinacions del fàrmac estudiat. Per fer-los més entenedors s'han classificat en taules cadascuna d'un tractament on intervé el fàrmac. S'observa que tant el Trastuzumab, com les seves combinacions han resultat molt efectives. La combinació amb millors resultats és el Fam-Trastuzumab Deruxtecan, ja que produeix pocs efectes secundaris i en la majoria dels casos funciona correctament.

Dels efectes negatius que els estudis revelen, en destaca l'augment de cardiotoxicitat del pacients i el desenvolupament de resistència contra el tractament.

Paraules Clau: càncer de mama; Trastuzumab; HER2; anticòs monoclonal; teràpies ANTI HER2; immunoteràpia; revisió sistemàtica.

¹ HER-2: El gen HER2 és també anomenat neu, ERBB2 o receptor tirosina-proteïna quinasa erbB-2. Codifica a un receptor transmembrana de tirosina-quinasa

ABSTRACT

Breast cancer is the main cause of death for menopausal women, where it causes 23% of deaths. The prognosis of this disease has improved significantly with ANTI HER2 therapies. Among these types of therapies is the drug Trastuzumab. The HER2 gene is a tyrosine kinase transmembrane receptor. Its presence is usually what determines the existence of a cancer, HER2+. This type of cancer accounts for 20-25% of breast cancers.

This work is a systematic review that seeks to gather information on the effectiveness that treatment has shown in the type of HER2+ breast cancer. Work has been done on the basis of a simplification of those of the PRISMA 2020 Declaration. This method allows us to use information drawn from reliable sources and to reach conclusions on the basis of scientifically evaluating studies.

The results have been extracted from the comparative between tables that collect different combinations of the drug studied. To make them more understood, they have been classified into tables each of a treatment where the drug intervenes. Both Trastuzumab and its combinations are noted to have been very effective. The best-performing combination is Fam-Trastuzumab Deruxtecan, which produces few side effects and in most cases works well.

Of the negative effects that studies reveal, the increase in patient cardiotoxicity and the development of resistance to treatment are highlighted.

KEYWORDS : breast cancer; Trastuzumab; HER2+; monoclonal antibody; ANTI HER2 Therapy; immunotherapy; systematic review

ÍNDEX	5
1. RESUM	3
ÍNDEX	5
2. PREÀMBUL	7
2.1 HIPÒTESIS I OBJECTIUS	8
3. INTRODUCCIÓ	9
3.1 QUÈ ÉS EL CÀNCER?	9
3.2 CARACTERÍSTIQUES DE LA CÈL·LULA TUMORAL	10
3.3 EL CÀNCER DE MAMA	12
3.4 DIAGNÒSTIC	13
3.5 FASES DEL CÀNCER DE MAMA	14
3.6 TIPUS DE CÀNCER DE MAMA	16
3.7 FACTORS HEREDITÀRIS	19
4. TRACTAMENTS CONTRA EL CÀNCER DE MAMA	21
4.1 QUIMIOTERÀPIA	21
4.2 HORMONOTERÀPIA	21
4.3 RADIOTERÀPIA	22
4.4 CIRURGIES	22
4.5 IMMUNOTERÀPIA	22
5. METODOLOGIA	24
5.1 CRITERIS D'INCLUSIÓ	24
6. RESULTATS I DISCUSSIÓ	27
RESULTATS	27
6.1 TERÀPIES ANTI HER2	27
6.2 ANTICOSSOS MONOCLONALS	28
6.3 TRASTUZUMAB	30
6.3.1 Història	30
6.3.2 Combinacions amb Trastuzumab	32
6.3.3 Efectes secundaris i seguretat del pacient	33

	6
6.3.4 Eficàcia del Trastuzumab i les seves combinacions segons els estudis i articles científics consultats	35
6.3.5 Resistència al Trastuzumab	43
DISCUSSIÓ	44
7. CONCLUSIONS	46
8. BIBLIOGRAFIA	48
9. ANNEX	55

2. PREÀMBUL

He decidit fer el meu treball de recerca sobre un tractament específic utilitzat contra el càncer de mama: el Trastuzumab a través d'una metodologia utilitzada en l'àmbit científic i mèdi per englobar les novetats d'una determinada àrea de coneixement. El títol és *El Trastuzumab, Contra el Càncer de Mama: Una Revisió Sistemàtica*. És un procediment que vull aprendre i que aplicaré en el treball per poder desenvolupar la meva part pràctica.

He decidit fer aquesta part pràctica, perquè és molt difícil fer-ne una que no sigui anar al laboratori i analitzar alguna mostra o endinsar-me en casos reals, cosa que és extremadament difícil d'aconseguir. Podria fer qüestionaris o entrevistes, però considero que és una metodologia massa utilitzada i no sempre s'aconsegueixen el número de respostes necessàries perquè els resultats siguin vàlids.

El meu interès pel càncer està motivat per la mort del meu avi a causa d'aquesta malaltia. El fet d'escollir el càncer de mama és perquè és dels més comuns i agressius que afecten la població en general, però principalment el sexe femení.

2.1 HIPÒTESIS I OBJECTIUS

La meva hipòtesi inicial és que el Trastuzumab és un dels tractaments més eficaços contra el subtipus del càncer de mama anomenat HER2+.

Els objectius d'aquest treball són:

1. Conèixer què és el càncer de mama.
2. Aprendre sobre els diferents tractaments utilitzats i especialment el Trastuzumab.
3. Comprovar l'eficàcia del Trastuzumab i si millora el pronòstic dels pacients.
4. Esbrinar si l'eficàcia varia entre pacients i en funció del moment d'aplicació del tractament.
5. Introduir-me en la metodologia de la revisió sistemàtica.

3. INTRODUCCIÓ

3.1 QUÈ ÉS EL CÀNCER?

El càncer és una malaltia que es deu a una multiplicació de cèl·lules anormal i incontrolable. Quan això passa és quan apareixen els tumors. Aquests poden ser benignes o malignes o cancerosos. Es diu que un tumor és benigne quan només es queda en una zona del cos i no produeix metàstasi². Tampoc toca cap teixit ni òrgan important. Normalment, s'extreuen a partir de cirurgies i no creixen novament.

En el càncer hi ha 4 tipus de càncer:

- Carcinomes: són tumors que es formen a partir de cèl·lules epitelials, i que es situen a la superfície dels òrgans. Representen el 80% dels tumors.
- Sarcomes: són tumors que es formen a partir de teixits connectius, com poden ser els cartílags, ossos, músculs...
- Leucèmies: són tumors que s'originen a la medul·la òsea, que és el teixit que protegeix els glòbuls blancs, vermells i les plaquetes.
- Limfomes: són tumors que apareixen als teixits limfàtics.

3.2 CARACTERÍSTIQUES DE LA CÈL·LULA TUMORAL

Una cèl·lula cancerosa té una sèrie de característiques que la distingeixen d'una cèl·lula amb funcionament normal. Les principals característiques són les següents (Pujol, 2022):

- La proliferació cel·lular és una característica que totes les cèl·lules tenen, però que ha de ser regulada pel seu correcte funcionament. Si no es regula, la cèl·lula es comença a multiplicar incontrolablement i forma els tumors.

² Metàstasi: Disseminació de les cèl·lules canceroses d'un òrgan o teixit a un altre. Es transporten mitjançant els vasos sanguinis o el sistema limfàtic.

- L'evasió dels supressors de creixement. Cada cèl·lula té un gen que evita aquesta proliferació anormal. Però si alguna cèl·lula pateix una mutació i aquest gen muta, hi han moltes possibilitats que comenci a multiplicar-se anormalment.
- Relacionat amb la proliferació cel·lular, tenir la capacitat d'evitar la mort cel·lular i anar replicant-se de manera permanent. Això fa la cèl·lula immortal.
- La formació de vasos sanguinis nous per facilitar el creixement dels tumors. Aquest fet es coneix com a angiogènesi.
- L'activació de la metàstasi.
- La reprogramació del metabolisme cel·lular. Aquesta propietat només afecta al càncer d'intestí o colorectal, ja que en aquests llocs trobem cèl·lules amb un mecanisme glucolític elevat. Aquestes es comporten com cèl·lules mare i poden ser les responsables d'originar un càncer en aquesta zona. (*Descoberta Una Connexió Entre El Metabolisme De La Glucosa I Els Tumors Colorectals*, 2022)
- L'evasió del sistema immunitari. El sistema immunitari és el que des d'un principi lluita contra el càncer amb els limfòcits, però el càncer a vegades troba una manera per evitar ser detectat pel sistema immunitari i poder continuar creixent.
- La reprogramació genètica. Això significa que és freqüent trobar ADN metilat en les cèl·lules canceroses. És una modificació epigenètica. L'ADN metilat vol dir que s'han afegit grups de metil a l'ADN. Això impedeix la transcripció d'aquest i fa que l'estructura sigui la de la cromatina. (Delpu et al., 2013, 15029-15058)
- Els fenòmens inflamatoris.
- Els microbiomes també poden fer aparèixer un tumor. Tenim al voltant de 4000 microorganismes al nostre cos. La funció de la majoria és beneficiosa pel

nostre cos. Però amb canvis en la dieta o el consum d'antibiòtics podem fer augmentar aquest número, variar-ne la composició i augmentar les possibilitats de desenvolupar un càncer.

- La senestècia cel·lular. Les cèl·lules senescentes presenten una activitat Beta-galactosidasa lisosomal anomenada SA-BetaGal que permet distingir-les d'altres cèl·lules. Aquestes cèl·lules es comuniquen amb el seu entorn mitjançant uns factors anomenats SASP. Els SASP poden ser perjudicials perquè poden promoure malalties com el creixement tumoral. (Palmero, 2018)
- L'alliberament de la plasticitat cel·lular. La plasticitat cel·lular és essencial en el sistema immunitari i també en el càncer perquè moltes cèl·lules s'aprofiten d'aquesta propietat per resistir a la quimioteràpia. Per tant, el què es vol és bloquejar-la. (*Descobert Un Nou Mètode per Regular La Plasticitat Cel·lular*, 2020)
- Inestabilitat genòmica. És crucial que es mantingui l'estabilitat genòmica dels gens, sobretot perquè una mutació en el gen BRCA, per exemple, pot augmentar considerablement les possibilitats de desenvolupar un càncer, en aquest cas, de mama.

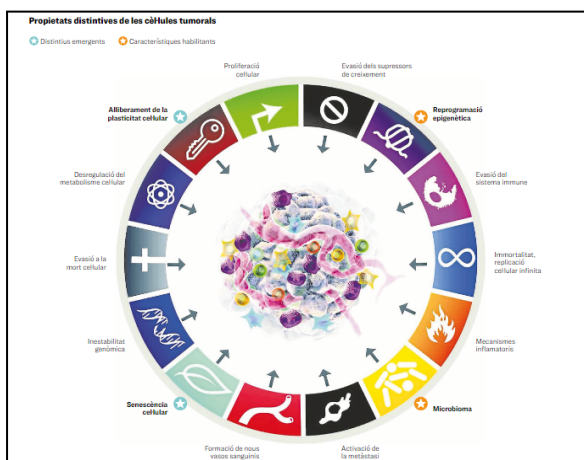


FIG 1. Propietats distintives de les cèl·lules tumorals.

Font: Diari ARA, 2022 ³

³ https://www.arabalears.cat/societat/quanyant- guerra-cancer_1_4371670.html

3.3 EL CÀNCER DE MAMA

El càncer de mama és un dels tipus de càncers més comuns entre la població. Actualment, és la principal causa de mort entre el 23% de les dones menopàusiques. (Akram et al., 2017, 33)

El càncer de mama majoritàriament afecta a dones, però també pot afectar a homes, tot i que és molt menys comú, representant només l'1% dels càncers en aquest sexe. (Gucalp et al., 2019, 37-48)

De les 3 parts principals que conformen la mama (el lobel, els conductes i el teixit connectiu) i que es poden veure a la FIG.2, el càncer de mama és més freqüent a les dues primeres.

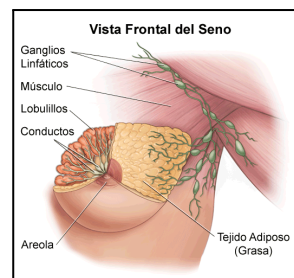


FIG 2.

Anatomia de la mama. Font: Pàgina web Stanford Medicine Children's Health.⁴

3.4 DIAGNÒSTIC

És important diagnosticar el càncer el més abans possible, perquè així és més fàcil actuar i que no hagi fet metàstasi encara. Per diagnosticar el càncer de mama en concret, es fan servir 3 mètodes principalment.

El primer mètode és la mamografia. És un tipus de radiografia que es fa a la zona de la mama amb l'objectiu de trobar petites masses anormals o canvis en la mama. Els inconvenients d'aquest mètode és que es torna menys efectiu en dones menors de 40 anys, amb pits més densos o quan el diàmetre del tumor és inferior a 1 mm.

⁴ <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomadelossenos-85-P03255>

El segon mètode és mitjançant una ressonància magnètica. Aquest mètode sí que detecta tumors de qualsevol mida, però no específica de quin tipus són, per tant, això pot comportar confusions.

El tercer mètode és la tomografia d'emissió de positrons. Aquest mètode, en canvi, és efectiu a l'hora de detectar tumors i de visualitzar l'efecte dels tractaments.

Un cop s'ha detectat el tumor, o la massa anormal, es fa una biòpsia si és possible. Es tracta d'extreure un tros de teixit d'aquesta massa per analitzar-la i determinar si és benigne o maligne.



FIG 3. Osteosarcoma d'alt grau originat en un tumor maligne. Font: Revista Colombiana de Cancerología, 2019⁵

3.5 FASES DEL CÀNCER DE MAMA

El càncer es pot dividir en 4 fases, de no invasiu (0) a invasiu (4). Tot depèn de la grandària del tumor, el tipus i si ha penetrat en teixit o òrgan. (Azu, n.d.)

Fase 0

És la fase del càncer on el tumor encara és no invasiu, és a dir, les cèl·lules canceroses no s'han estès de la zona on el tumor s'ha originat.

⁵ http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152019000400152

Fase 1

És considerat un càncer invasiu, però que encara no ha envaït profundament l'òrgan ni ha perjudicat cap gangli limfàtic, que són petites glàndules que es troben per tot el cos que formen part del sistema limfàtic. Aquesta forma part del sistema immunitari. Aquesta fase es pot dividir en dues subfases depenent de la mida del tumor.

Fase 2

Aquesta fase també es divideix en dues subfases, depenent de si ha arribat als ganglis limfàtics o no.

Fase 3

La podem dividir en 3 subfases: 3A, 3B i 3C. Aquells tumors que han afectat de 4 a 9 ganglis limfàtics axil·lars, però que no s'han estès a la mama conformen el grup 3A. Quan un tumor, independentment de la mida, provoca envermelliment i inflamació, i afecta fins a un màxim de 9 ganglis limfàtics forma part del 3B. Finalment, els tumors de la fase 3C, afecten a 10 o més ganglis limfàtics axil·lars i també afecten els ganglis limfàtics de la clavícula.

Fase 4

És la fase més agressiva del càncer. Descriu quan el càncer fa metàstasis, és a dir, s'expandeix a altres zones del cos.

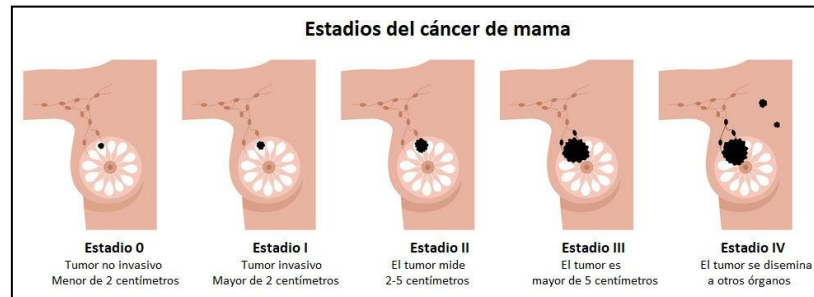


FIG 4. Fases del càncer de mama.⁶

3.6 TIPUS DE CÀNCER DE MAMA

A la bibliografia del càncer de mama es troben diferents classificacions.

1. Segons si és invasiu o no ho és.

- El càncer de mama no invasiu se situa als lòbuls o als conductes, però s'estén. Un clar exemple és el carcinoma ductal in situ. S'anomena així quan s'han desenvolupat cèl·lules canceroses, però no s'han estès als teixits mamaris. És important trobar-lo el més abans possible, perquè en el moment es diu in situ, que vol dir que està quiet, però això no vol dir que en un futur no s'estengui. El mateix passa amb el càncer de mama lobular no invasiu.
- El càncer de mama invasiu succeeix quan les cèl·lules canceroses es comencen a separar i s'ajunten als teixits cancerosos. Un cop ha passat això, en qualsevol moment es pot tornar un càncer de mama metastàtic. Això vol dir que, a través del sistema circulatori, el càncer es pot estendre a altres parts del cos. Normalment, s'estén al cervell, els ossos, als pulmons o al fetge.

6

<https://www.tucanaldesalud.es/es/teinteresa/preguntas-frecuentes-cancer-mama/tipos-cancer-mama-pronostico-factores-riesgo>

2. En funció de la presència o absència de marcadors⁷ d'immunohistoquímica (IHC)

En aquesta classificació es tenen en compte els nivells dels receptors d'hormones de l'Estrogen⁸ (ER), la Progesterona (RP), el HER-2 (també conegut com a neu o ERBB2) i el KI-67⁹.

Un receptor d'hormones és una proteïna que es troba a l'interior d'una cèl·lula i que es pot unir a certes substàncies. Tots són marcadors moleculars. Es poden classificar segons la presència dels receptors (positiu) o la seva absència (negatiu). Tots són subtipus de carcinomes de mama.

- Luminal A. Té un pronòstic molt més favorable que el del Luminal B. Es distingeix del luminal B per presentar una presència de receptors de progesterona de més del 20%. Té presència positiva dels receptors d'ER i PR¹⁰, però no presenta receptors de HER-2. És un càncer positiu. Si presenta menys d'un 20% de proteïnes KI-67 tendeix a tenir un millor pronòstic que aquells que presenten uns nivells superiors a 20%. (Fernández-Tortolero & Reigosa-Yániz, 2021, 531-540)
- Luminal B. Es caracteritza per tenir uns nivells més baixos dels receptors de ER i PR però presentar una rapidesa per passar de fases. És un càncer més agressiu que el Luminal A. És un càncer positiu. També s'identifica si el tumor conté >14% de Ki-67. Els carcinomes luminals formen dos terços dels carcinomes mamals.
- HER2. Aquest subtipus de càncer de mama només presenta la presència dels receptors de la proteïna HER-2, i en una gran quantitat. Això vol dir que el càncer es

⁷ Un marcador molecular és una molècula obtinguda d'una mostra, que s'utilitza per investigar certes característiques de la font.

⁸ Estrògen (ER): grup d'hormones que formen part del procés de desenvolupament de les funcions sexuals femenines. És present a funcions com la regulació de la menstruació o el creixement dels pits. (*Prueba De Estrógeno: Prueba De Laboratorio De MedlinePlus, 2022*)

⁹ Ki-67: És una proteïna important durant el cicle cel·lular i es fa servir per mesurar la proliferació cel·lular d'un tumor.

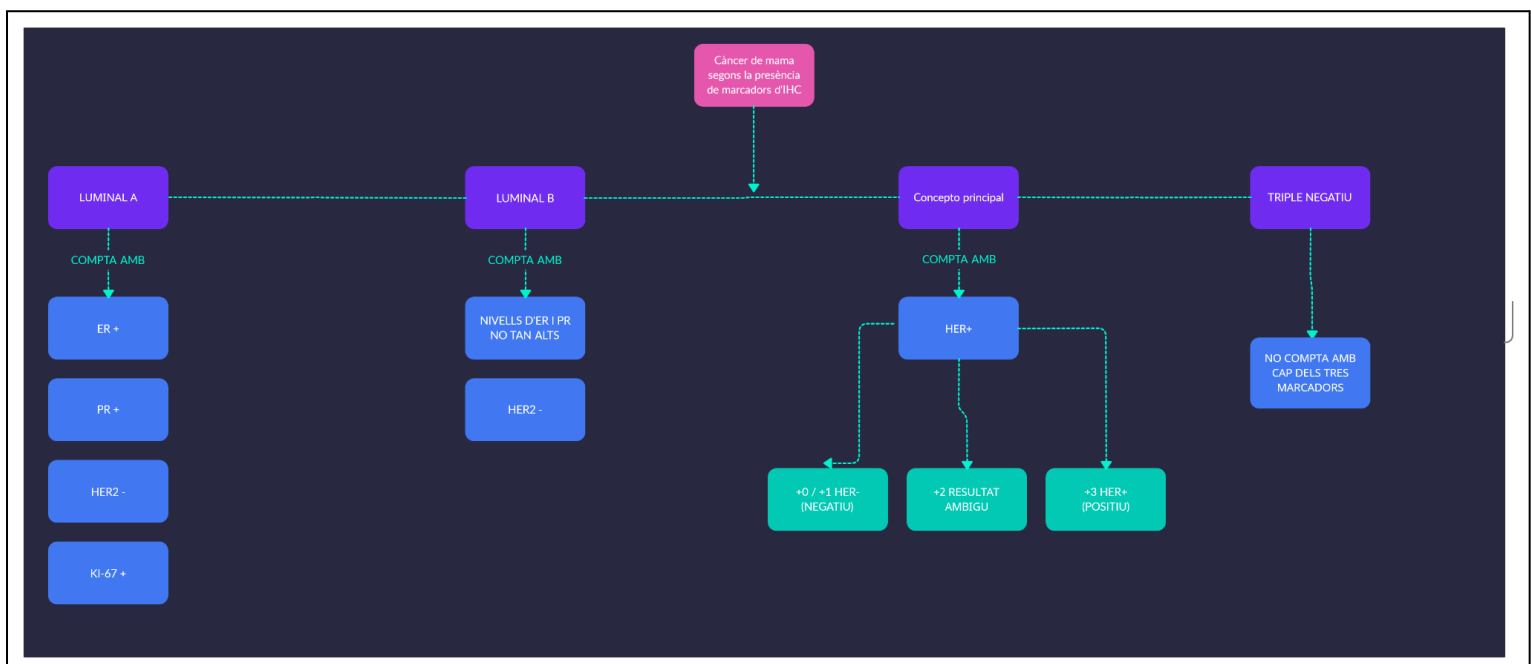
¹⁰ Progesterona (PR): és una hormona que es produeix a l'úter de la dona durant el procés de l'embaràs. Prepara l'úter per mantenir l'òvul fertilitzat i ajuda a fer que els pits produeixin llet. (*Prueba De Progesterona: Prueba De Laboratorio De MedlinePlus, 2022*)

desenvoluparà a una gran velocitat, farà metàstasi i tindrà possibilitats de tornar a ressorgir un cop curat. És un càncer molt agressiu. Un cop es detecta el tumor, s'analitza mitjançant una prova de IHC, i si dona +0 o +1, és un càncer HER2 negatiu. Si el resultat és +3, és un HER2 positiu. I si el resultat és un +2, és un resultat ambigu i es necessiten més proves per clarificar els resultats. (*Estado De HER2 Del Càncer De Seno, n.d.*)

Els tractaments ANTI HER2 no funcionen amb el subtipus de HER2 negatiu, però sí amb HER2 positiu.

- El càncer de mama triple negatiu és un subtipus de càncer de mama que és altament destructiu i que apareix en dones premenopàusiques. Formen del 10% al 15% dels càncers de mama i es caracteritza per no tenir cap dels tres marcadors moleculars. Succeeix quan per la falta de l'expressió del receptor de la progesterona, que és una hormona que es troba als pits i que s'encarrega de la producció de la llet. També es produeix per la falta del factor de creixement epidèrmic humà 2 i per la deficiència del receptor de l'estrogen, l'hormona encarregada del creixement dels pits. Es classifica com a càncer negatiu.

FIG 5. Subtipus del càncer de mama.



3.7 FACTORS HEREDITÀRIS

Tot i que en la majoria de casos de càncer la genètica no hi té res a veure, s'ha demostrat que en alguns casos, el culpable ha set la presència d'un gen. Existeixen dos gens que es transmeten via la genètica, que són mutacions perjudicials que provenen del gen BRCA.

El primer és el BRCA-1. El 1990 es va descobrir que la regió 17q21 del cromosoma 17, era la regió susceptible a l'hora de desenvolupar un càncer de mama. Se la va anomenar BRCA-1. (Ruiz-Flores et al., 2001, 456-64) Molts estudis han demostrat les variants d'aquest gen, el 55% dels cops es troben a l'exó 11.

Aquest gen és l'encarregat de regular el cicle cel·lular i evitar la proliferació de cèl·lules descontrolada, és a dir, la seva funció és evitar els tumors. És una proteïna que es troba al cromosoma 17 i que dona lloc al càncer de mama (1). No tothom la té, per això es diu que és hereditària, es transmet de pares a fills. Per detectar-la cal fer-se un anàlisi de sang. El gen BRCA-1 causa d'entre el 5%-10% dels càncers de mama que sorgeixen per herència. Estudis afirmen, però, que aquests gens només s'activen mitjançant unes condicions específiques. També, qui posseeix aquest gen, té d'entre un 40%-60% de probabilitat de desenvolupar un càncer d'ovari.

La descendència femenina d'una dona portadora té un 50% de possibilitats d'heretar el gen i desenvolupar un càncer de mama o d'ovari. El 85% de les dones portadores d'aquest gen desenvolupa un càncer de mama, i d'un 10% a un 20% un càncer d'ovari. (*Facultad De Biología Universidad De La Laguna, n.d.*)

És més freqüent trobar mutacions en el gen BRCA-1 que en el BRCA-2.

El segon gen és el BRCA-2. No té cap relació molecular amb el gen BRCA-1. El BRCA-2 es troba al cromosoma 13, a la regió 13q12-13.²

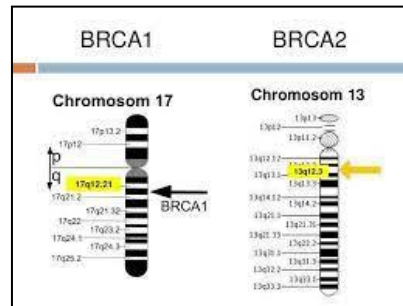


FIG 6. Localització dels gens BRCA1 i BRCA2.

<https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/3043/Estudio+de+SNPs+asociados+con+susceptibilidad+a+cancer+de+mama+en+pacientes+con+cancer+de+ovario.pdf?sequence=1>

Gen BRCA1

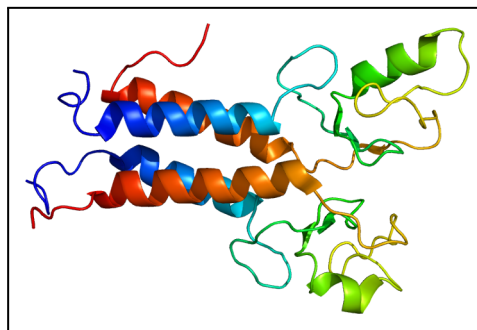


FIG 7. Estructura del gen BRCA 1.

https://genotipia.com/genetica_medica_news/gen-brca1/

Gen BRCA2

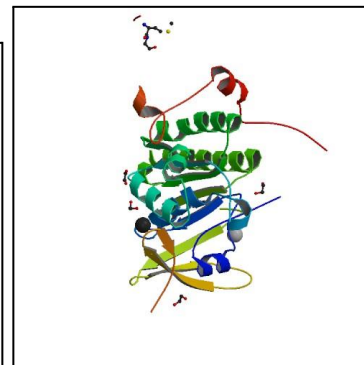


FIG 8. Estructura del gen BRCA2.

<https://es.wikipedia.org/wiki/BRCA2>

4. TRACTAMENTS CONTRA EL CÀNCER DE MAMA

Per combatre el càncer de mama es pot aplicar una medicació en dos moments durant la malaltia. Abans d'aplicar el tractament principal, amb l'objectiu que aquest tingui més possibilitats de tenir èxit (neoadjuvant) o després del tractament principal per eliminar les cèl·lules canceroses i augmentar l'efectivitat del tractament principal (adjuvant).

4.1 QUIMIOTERÀPIA

La quimioteràpia és un tractament que pot ser adjuvant i neoadjuvant. Es pot administrar via intravenosa o via oral. Quan s'aplica la quimioteràpia abans de l'operació sol ser amb el propòsit de reduir la mida del tumor per facilitar aquesta. Aquest tractament és més eficaç quan s'utilitzen combinacions de medicaments.

S'aplica en cicles i un cop s'acaba un cicle es dona un temps per recuperar-se dels efectes secundaris. Aquests principalment són la caiguda del cabell, canvis en les ungles, pèrdua de la gana, vòmits o nàusees i diarrea. (*Quimioteràpia Para El Càncer De Seno*, n.d.)

4.2 HORMONOTERÀPIA

Aquest tipus de teràpia s'aplica quan hi ha la presència d'ER o PR. L'hormonoteràpia bàsicament modifiquen algunes hormones alterant el seu efecte o evitant la seva síntesi per frenar el creixement dels tumors. Aquesta teràpia dura d'entre 4 i 8 mesos. També pot ser adjuvant o neoadjuvant.

Té l'objectiu d'evitar la interacció de l'ER i les seves vies dependents que arriben a les cèl·lules canceroses. Normalment s'utilitza el medicament Tamoxifen. Aquesta teràpia està associada amb bons resultats en termes de reduir la mida dels tumors. (Shien & Iwata, 2020, 225-229)

4.3 RADIOTERÀPIA

La radioteràpia és un tractament utilitzat contra el càncer . Utilitza altes dosis de radiació per eliminar les cèl·lules canceroses i reduir la mida dels tumors. És un procés llarg, per tant, es necessita més d'una sessió per arribar a destruir aquestes cèl·lules. Depèn del tipus de càncer, la localització i mida del tumor s'aplica la radiació de fets extern o la radiació interna.

La radiació en el càncer de mama sol ser interna, que s'anomena braquiteràpia. Són càpsules que contenen unes grans dosis de radiació.

Pot ser adjuvant o neoadjuvant. (*Radioterapia Para El Càncer - NCI, 2019*)

4.4 CIRURGIES

Per extirpar un tumor mamari es duu a terme una lumpectomia o una biòpsia de mama per escissió. Es fa un petit tall a la mama i s'extreu només el tumor amb el teixit que el rodeja, i amb els ganglis limfàtics si és que s'ha estès a aquesta zona. Aquesta operació només es fa amb tumors de mida petita. Normalment la segueixen amb radioteràpia o quimioteràpia.

També es pot fer una mastectomia en el cas que vulguis prevenir el càncer de mama o tinguis més d'un tumor en una mama. Aquesta operació implica la pèrdua de la mama, ja que s'extirpen el mugró, els teixits i part de la pell. (*Mastectomia, n.d.*)

4.5 IMMUNOTERÀPIA

La immunoteràpia és un tipus de tractament que ajuda al sistema immunitari a treballar millor o de manera més enfocada per poder eliminar totes les cèl·lules canceroses del cos. Per protegir al cos de possibles organismes o bacteris fa servir unes proteïnes que els detecten. Aquestes proteïnes són els anticossos monoclonals.

Un dels tractaments que més se sol utilitzar és un anticòs monoclonal que rep el nom comercial de Trastuzumab. Aquest pertany al grup de teràpies ANTI HER2, i és el motiu de la part pràctica d'aquest treball.

5. METODOLOGIA

La metodologia utilitzada per a la part pràctica d'aquest treball ha estat aplicar els criteris que s'utilitzen a l'hora de fer una revisió sistemàtica. Per fer això s'han utilitzat dos documents com a base:

- La Declaració PRISMA 2020. (Page et al., 2020, 790-799) S'utilitza principalment per finalitats mèdiques. És una versió millorada de la Declaració PRISMA 2009. És una guia feta específicament per facilitar la feina de fer una revisió sistemàtica. Dona uns requisits que es concreten en orientacions per tal de realitzar-la. D'aquestes orientacions, els aspectes que he prioritzat per realitzar aquest treball són per l'índex i els criteris d'inclusió, entre d'altres.
- Un document fet per la meva tutora, basat en les orientacions que se'ns va facilitar des de la UVic i que són utilitzades pels estudiants que volen fer una revisió sistemàtica pel seu TFG i la declaració PRISMA. El document indica quins punts ha de contenir el treball i en quin ordre.

5.1 CRITERIS D'INCLUSIÓ

Els requisits que he utilitzat per seleccionar la bibliografia per realitzar el treball són:

- Que l'article hagi estat publicat l'any 2017 o a partir d'aquest.
- Només articles extrets de bases de dades mèdiques reconegudes com el PUBMED, NIH... I també del Google Academic, ja que només proporciona articles científics amb dades validades per experts. Aquestes són bases de dades d'accés lliure que contenen articles científics publicats en el camp de

les ciències de la salut. Estan en constant actualització i la majoria d'articles es troben en anglès.

- Només s'ha fet servir aquells estudis i articles als quals es podia accedir completament i no només a l'abstract, de manera gratuïta.
- Agafar aquells estudis que siguin més rellevants i de més qualitat. Fent la cerca llegir el títol i l'abstract i veure si encaixen amb el meu tema.

Seguint aquests criteris d'inclusió, de 30 articles (n=30) que vaig consultar inicialment, només n'he utilitzat el 63,33% (n=19). Això és degut al fet que m'he trobat que alguns d'ells van ser publicats abans del 2017 (n=4) i de la majoria només em deixava llegir l'Abstract de manera gratuïta (n=7).

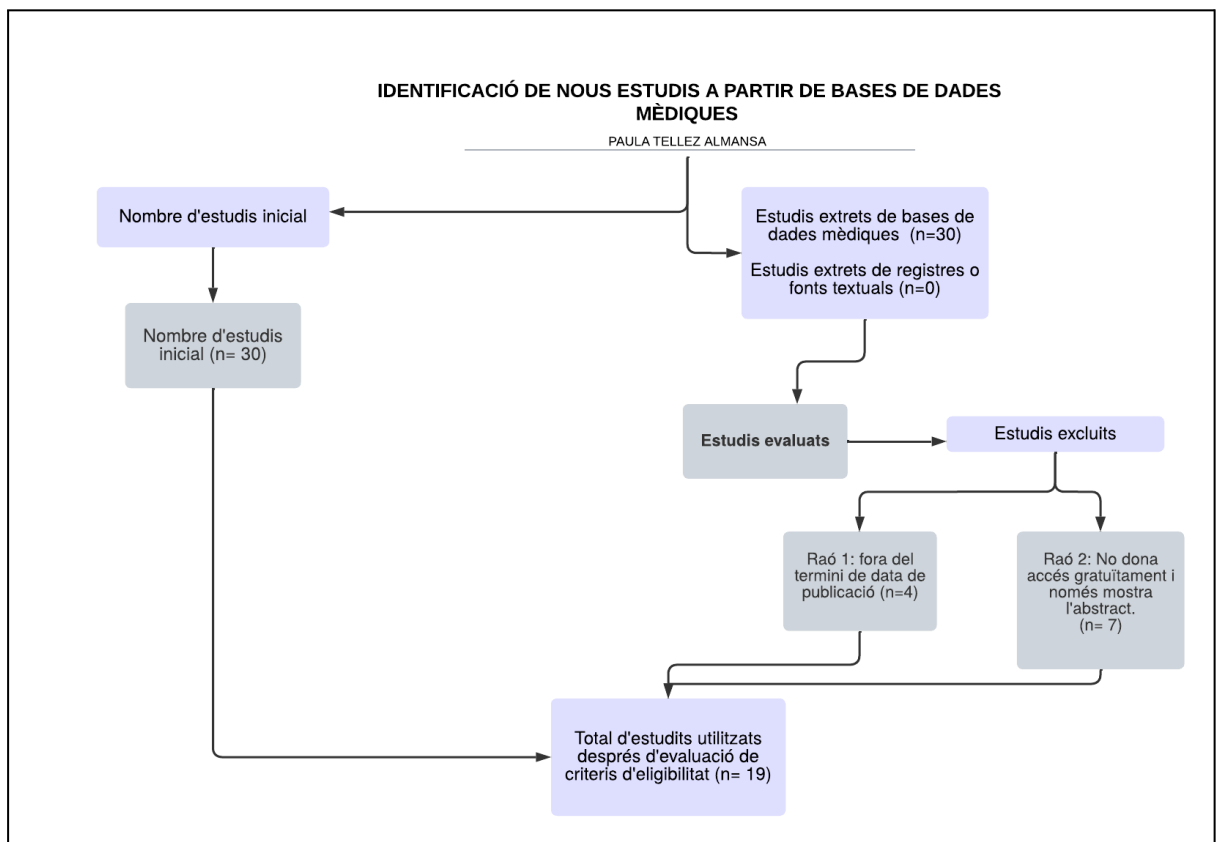


FIG 9. Esquema d'identificació i avaluació de nous estudis.

La principal dificultat que m'he trobat és que per accedir al coneixement específic, és a dir, per accedir al contingut de molts articles m'havia de registrar en bases de dades de pagament. Molts articles només proporcionen l'abstract de manera gratuïta i per poder accedir a la resta de l'article, s'havia de pagar entre 30 i 40 \$.

Això m'ha complicat molt la feina perquè no he pogut indagar tot el que era possible, ja que un gran nombre d'articles no es troben disponibles gratuïtament.

6. RESULTATS I DISCUSSIÓ

RESULTATS

6.1 TERÀPIES ANTI HER2

El pronòstic dels pacients de càncer de mama HER2+ ha millorat considerablement amb les noves innovacions de les teràpies dirigides. Com ja s'ha comentat, un tipus d'aquestes teràpies és l'ANTI HER2, que es dirigeix principalment a la proteïna HER2.

El gen HER2 és també anomenat ERBB2 o receptor tirosina-proteïna quinasa erbB-2. Codifica a un receptor transmembrana ¹¹de tirosina-quinasa¹². Els tractaments ANTI HER2 normalment van dirigits al tipus de càncer HER2 positiu, és a dir, que compta amb la presència d'aquest tipus de proteïna.

L'activació d'aquest i de tots els receptors necessita 3 factors (González, 2020):

- Un lligand, que és el que travessa la membrana plasmàtica i s'uneix al receptor al citoplasma. Posteriorment, es mou fins al nucli on s'uneix a l'ADN per iniciar la transcripció. (*Ligandos Y Receptores (Artículo)*, n.d.)
- Un receptor, que en aquest cas és el HER2.
- Una parella de dimerització. Un cop el lligand s'uneix al receptor, aquest ha d'interactuar amb una estructura idèntica o relacionada.

El domini extracel·lular¹³ de la proteïna HER2 consta de 4 regions: I, II, III i IV. Per a cada regió d'aquestes hi ha un medicament que actua únicament en una d'elles. Per exemple, per

¹¹ Receptor transmembrana: receptors que tenen un extrem dins la cèl·lula i l'altre extrem a fora de la cèl·lula. Es troben per tota la superfície de la membrana plasmàtica.

¹² Tirosina-quinasa: grup d'enzims que catalitzen la transferència d'un grup fosfat d'un ATP a un residu de tirosina.

¹³ Domini extracel·lular: una secció específica o una seqüència d'aminoàcids en una proteïna que està associada a una funció específica.

modificar el domini II del HER2 s'aplica el Pertuzumab o per modificar la regió IV el Trastuzumab.

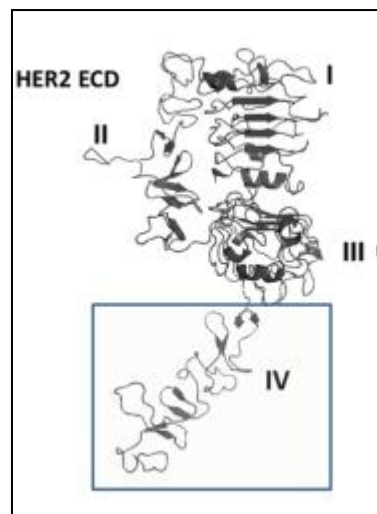


FIG 10. Domini IV del HER2.¹⁴

6.2 ANTICOSSOS MONOCLONALS

Un anticòs és una proteïna produïda pel sistema immunitari que té la capacitat de reconèixer, unir-se i neutralitzar antígens de bacteris i virus. Tenen la coneguda forma de Y. Dins dels anticossos ens trobem els anticossos monoclonals i els policlonals.

- Un anticòs monoclonal (MAbs, monoclonal antibodies) és una classe de proteïna que es produeix a un laboratori a partir de cèl·lules immunes. Aquestes proteïnes s'encarreguen de reconèixer i atacar a un sol tipus de substància. Només reconeixen

¹⁴ Foto extreta de: Kanthala S, Mill CP, Riese DJ 2nd, Jaiswal M, Jois S. Expression and purification of HER2 extracellular domain proteins in Schneider2 insect cells. *Protein Expr Purif.* 2016 Sep;125:26-33. doi: 10.1016/j.pep.2015.09.001. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26363121; PMCID: PMC4785095.

un epítop¹⁵ d'un determinat antigen. És un tipus d'immunoglobina que es produeix a partir de la fusió d'un limfòcit (cèl·lula del sistema immunitari) i una cèl·lula tumoral que s'uneixen mitjançant l'enginyeria genètica. (*Trastuzumab Precio 440 Mg Solucion Inyectable*, n.d.) S'aconsegueixen a partir d'un cultiu cel·lular.

Un dels anticossos monoclonals més destacats, del qual tracta aquest treball, és el Trastuzumab.

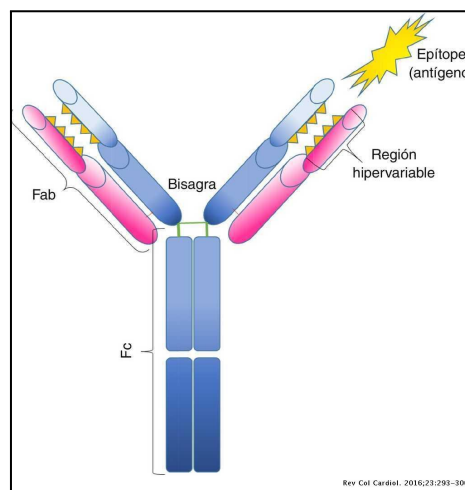


FIG 11. Estructura d'un anticòs. [10.1016/j.rccar.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.02.003)

- Un anticòs policlonal és una mescla heterogènia, desenvolupats a partir de diferents tipus de cèl·lules. Té la capacitat d'unir-se a molts epítops d'un antigen. S'aconsegueix a partir d'animals vius.

¹⁵ Epítop: La porció d'una macromolècula que és reconeguda pel sistema immunològic, la seqüència que s'uneix als anticossos en aquest cas.

6.3 TRASTUZUMAB

6.3.1 Història

L'anticòs monoclonal humanitzat conegut com a Trastuzumab va ser creat el 1992, però no va ser fins al 1998 que va ser introduït al mercat.

El fàrmac s'aplica en vials, petites ampolles de 100 mg de medicament en forma de pols. En un tractament inicial, les pautes són introduir 5,4 mg per intravenosa cada 3 setmanes. La dosi inicial s'aplica durant un període de 90 minuts i si aquesta és ben tolerada, les següents dosis s'introdueixen en 30 minuts.



FIG 12. Nueva presentación de "Herzuma" (Trastuzumab) para oncología.¹⁶

El Trastuzumab, també conegut com a Herceptin, s'obté a través d'una línia cel·lular de l'ovari d'un hamster xinès i de l'enginyeria genètica. (*Repercusiones Agudas En La Fevi Por El Uso De Trastuzumab En Pacientes Con Cáncer De Mama HER2 Positivo Atendidas En El Servicio De Oncología Del Hospital Teodoro Maldonado Carbo Durante Periodo Enero 2016 a Junio 2019.*, 2020)

Aquest tractament està format per anticòsos monoclonals d'origen no humà, els quals han estat modificats per assimilar-se als dels humans. Forma part de les teràpies ANTI HER-2. (Emens, 2018, 511-520) D'entre el 20% i el 25% dels càncers de mama presenten els receptors de la proteïna HER2. El Trastuzumab s'uneix al domini IV d'aquest gen.

¹⁶ <https://www.diariomedico.com/farmacia/hospitalaria/empresas/nueva-presentacion-de-herzuma-trastuzumab-para-oncologia.html>

Aquest tractament funciona de manera que un cop s'ha introduït al cos, s'uneix a les proteïnes HER2 i activa les cèl·lules immunitàries del cos, que posteriorment destruiran les cèl·lules canceroses. També evita la seva proliferació.

Després de realitzar uns assaigs es va concloure que la duració del tractament amb Trastuzumab adjuvant, posterior a una operació o del tractament principal, no podria superar l'any. De manera que normalment s'aplica durant 6 mesos, 3 mesos o 9 setmanes. Això es deu al fet que es minimalitza el risc de patir una cardiotoxicitat. (Radhakrishnan, 2021, 293-296) S'aplica un cop per dia durant 3 setmanes i després un cop cada 3 a 4 setmanes.

Al ser un medicament relativament nou i complex, el seu preu és considerablement car. Un paquet d'Enhertu-fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, que només inclou una sola dosi del medicament (100 mg) pot costar a partir de 3000 €. El cost d'un tractament complet durant un any és de 97.868,65 € i pot arribar a superar els 100.000 €. (*Informe De Posicionamiento Terapéutico De Trastuzumab Deruxtecán (Enhertu®) En El Tratamiento De Pacientes Adultos Con Cáncer*, 2022) És degut a aquest alt cost que s'estan buscant biosimilars al Trastuzumab més accessibles. A Espanya, un cop surt un biosimilar a la venda, el medicament original ha de rebaixar el seu preu fins a igualar al del bio similar. Tot i això, actualment resulta molt difícil substituir un bio original per un biosimilar, ja que primer ha de ser acceptat pel Comitè de Farmàcia i Terapèutics i després perquè estan molt prejudicats i és molt difícil escollir quin biosimilar s'ajusta perfectament al tractament original. (Ángel & Manuel, 2020)

Tot i això, el 28 d'octubre de 2022 el ministeri de sanitat espanyol va anunciar que finançarà el tractament Enhertu (fam-Trastuzumab deruxtecan) i el tractament Trodelvy que està encarat cap al càncer triple negatiu. (*Gabinete De Prensa - Notas De Prensa*, 2022)

Aquest medicament no només és utilitzat en el càncer de mama HER2+ sinó que també s'utilitza en el càncer gàstric. En aquest altre tipus de càncer, també hi és present el gen HER2, per això també es pot aplicar el tractament.

6.3.2 Combinacions amb Trastuzumab

El Trastuzumab normalment s'aplica quan al pacient ja se li ha aplicat quimioteràpia anteriorment i no ha funcionat. Quan el Trastuzumab s'aplica com a tractament únic el que fa és acoblar-se a la proteïna HER2 i bloquejar el receptor de manera que les cèl·lules no es divideixin més.

No és gaire freqüent aplicar aquest tractament sol, sinó que se sol combinar-se amb altres medicaments per augmentar la seva eficàcia. Hi ha moltes combinacions i al ser relativament nou, no s'han estudiat totes elles. També depèn de les condicions del pacient i el seu càncer. Tot i això, les combinacions més freqüents i les que han proporcionat millors resultats són:

- Trastuzumab DM1 (Vicente Prieto, 2019, 33-41)

El Trastuzumab DM1 (o T-DM1) és la combinació entre el Trastuzumab i l'Emtansina. L'Emtansina és un agent citotòxic, un fàrmac de quimioteràpia, que mata cèl·lules. El seu mecanisme d'acció s'inicia quan el T-DM1 s'uneix a una cèl·lula que sobreexpresa la HER2 i s'uneix a l'antigen. Després, s'internalitza a la cèl·lula, s'introdueix la quimioteràpia que indueix la mort cel·lular.

- Fam-Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

El medicament Deruxtecan, o també conegut com a Enhertu, s'activa un cop el Trastuzumab s'uneix a les cèl·lules HER2. El que fa és bloquejar la Topoisomerasa I que és un enzim que participa en la replicació de l'ADN. Al bloquejar-la, s'evita la multiplicació de les cèl·lules canceroses. És un tipus de quimioteràpia. Aquesta combinació el que fa és enganyar a les cèl·lules canceroses perquè no detectin la quimioteràpia. Entra a les cèl·lules i un cop a dins expulsa la quimioteràpia. (*“Los Resultados Más Impactantes De La Historia Del Cáncer De Mama”, En Primicia En El ESMO Congress 2021 - International Breast Cancer Center, 2021*)

Aquesta combinació és un tipus d'ADC (antibody drugs conjugate, en català conjugat de drogues i anticossos). Està format per un anticòs monoclonal amb la mateixa seqüència d'aminoàcids que el Trastuzumab, un inhibidor de la topoisomerasa I i un enllaç a base de tetrapèptids. (Helwick, 2021)

S'utilitza per càncers de mama metastàsics o que no es poden extirpar mitjançant una operació.

Normalment, s'aplica abans del tractament principal, és a dir, és neoadjuvant.

El Trastuzumab també se sol combinar amb el Lapatinib, un altre tipus de quimioteràpia. Encara s'està estudiant la seva efectivitat davant del càncer i no es té gaire informació. Per realitzar el treball he agafat les combinacions més destacades i conegudes.

6.3.3 Efectes secundaris i seguretat del pacient

L'efecte secundari més perillós del Trastuzumab és la cardiotoxicitat. Això és una disfunció del cor a causa de l'exposició a un tractament. En el cas que aquesta cardiotoxicitat desenvolupi una insuficiència cardíaca s'interrompeix el tractament i se'n busca un de nou. La cardiotoxicitat pot ser aguda o subaguda o crònica. (*Repercusiones Agudas En La Fevi Por El Uso De Trastuzumab En Pacientes Con Cáncer De Mama HER2 Positivo Atendidas En El Servicio De Oncología Del Hospital Teodoro Maldonado Carbo Durante Periodo Enero 2016 a Junio 2019.*, 2020)

- Aguda o subaguda quan es presenta a l'inici del tractament o fins al cap de les dues setmanes d'iniciar-lo.
- Crònica quan es presenta al cap d'un any d'iniciar el tractament.

Existeixen dos tipus de cardiotoxicitat, I i II. El tipus I és irreversible. El tipus II és reversible. El Trastuzumab produeix el tipus II. Es tracta d'un dany reversible al cor.

Els altres efectes secundaris, no tan destacats són:

- Infiltració pulmonar: ocupació dels pulmons per líquids, sang, pus o secrecions.
- EPI (*enfermedad pulmonar intersticial* en castellà): grup de trastorns pulmonars que fan que el teixit dels pulmons s'infla i posteriorment es danyi. Un exemple seria una pneumonia.
- Nàusees, tos, vòmits i diarrea
- Cefalea (mal de cap)
- Artràlgia (mal d'articulacions)
- Pirosis (acidesa estomacal)
- Nasofaringitis (refredat comú)
- Edema: inflamació causada per retenció de líquids, sol passar en el tronc inferior del cos.

Segons l'estudi DESTINY-Breast01, el 52,7% de les persones voluntàries del programa no van presentar efectes secundaris de grau superior o igual al 3. Només un 18,5% de persones van haver de suspendre el tractament per efectes adversos. Els resultats d'aquest estudi també indiquen que el medicament Trastuzumab Deruxtecan no està relacionat directament amb el risc de patir cardiotoxicitat o una EPI. (*Trastuzumab Deruxtecan Continúa Demostrando Respuestas Duraderas Según Los Nuevos Datos Del Estudio DESTINY-Breast01 En Pacientes Con Cáncer De Mama Metastásico HER2 Positivo, 2020*)

És recomanat no donar lactància materna a un nen fins després de 7 mesos, ja que el medicament és excretat mitjançant la llet postpart. No se sap si hi ha efectes secundaris en un fetus si una dona rep Trastuzumab estant embarassada.

La majoria d'efectes secundaris normalment es donen quan s'aplica el tractament o bé durant les 2,5 hores següents. Si es dona una reacció, s'ha d'interrompre el tractament o administrar-lo més lentament.

6.3.4 Eficàcia del Trastuzumab i les seves combinacions segons els estudis i articles científics consultats

TRASTUZUMAB

En aquesta taula s'inclouen i s'analitzen els resultats dels estudis que parlen sobre l'actuació del medicament Trastuzumab, sense cap combinació.

ARTICLE	DATA	CONCLUSIÓ	OBSERVACIONS	TIPUS DE DOCUMENT	nº DE PACIENTS
(Cameron et al., 2017, 1195-1205)	2017	Tractament millora significativament la supervivència de les pacients amb càncer de mama HER2+.	És necessari veure com evolucionen les pacients amb el pas dels anys. L'estudi deia que les pacients que s'havien sotmès al tractament durant 1 any milloraven considerablement, però que aquelles que s'hi havien sotmès 2 anys no presenciaven millores.	Estudi Prospectiu ¹⁷	5099
(<i>Trastuzumab Deruxtecan Continúa Demostrando Respuestas Duraderas</i>)	6 juny, 2022	Trastuzumab redueix o mata el 49% dels tumors respecte a la	-	Estudi Ambispectiu ¹⁸	557

¹⁷ Estudi prospectiu: estudi que es realitza en el present i que les dades es van recopilant a mesura que el temps passa.

¹⁸ Estudi ambispectiu: és un estudi que necessita dades del passat dels pacients en aquest cas, per poder recopilar dades en el futur de l'estudi.

<p><i>Según Los Nuevos Datos Del Estudio DESTINY-Breast01 En Pacientes Con Cáncer De Mama Metastásico HER2 Positivo, 2020)</i></p>		<p>quimioteràpia en càncers amb nivells de HER2.</p>			
<p>(Maadi et al., 2021, 3540)</p>	<p>2021</p>	<p>Dos terços dels pacients no responen correctament i aquells que ho fan desenvolupen una resistència contra el medicament.</p>	<p>Són un 60% de les persones que es sotmeten al Trastuzumab que desenvolupen aquesta resistència, deguda en part a la pèrdua d'expressió del domini extracel·lular del HER2 en les cèl·lules canceroses.</p>	<p>Revisió</p>	<p>-</p>
<p>(Genuino et al., 2019, 815-824)</p>	<p>2019</p>	<p>Trastuzumab + quimioteràpia comparant amb la quimioteràpia sola, es redueix el risc de mort un 33% i el risc de</p>	<p>Relacionen aquest tractament (Trastuzumab), aplicat de manera adjuvant, amb la possibilitat de tenir el doble o triple de cardiotoxicitat.</p>	<p>Revisió Sistemàtica de 8 estudis i meta anàlisis.</p>	<p>-</p>

		recaure un 35%.			
(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG), 2021, 1139-1150)	2021	Afirma que l'addició del Trastuzumab a la quimioteràpia en fase inicial, redueix la recaiguda i la mortalitat un terç.	Ho fa independentment de les característiques de la persona i el tumor.	Metaanàlisi. ¹⁹	-
(Emens, 2018, 511-520)	2017	Prolonga la supervivència dels pacients amb un càncer metastàtic i rebaixa el risc de tornar a tenir el càncer un 50%.	-	Revisió	-

¹⁹ Metaanàlisi: mètode per sintetitzar els resultats de diversos estudis.

TRASTUZUMAB DM1 (T-DM1)

En aquesta taula analitzaré i exportaré el més important de tots aquells estudis que parlen sobre la combinació del T-DM1.

ARTICLE	DATA	CONCLUSIÓ	OBSERVACIONS	TIPUS D'ESTUDI/ARTICLE	nº DE PACIENTS
(von Minckwitz et al., 2019, 617-628)	2018	El risc de recaure o morir dels pacients que estaven tractats amb T-DM1 neoadjuvant es va reduir un 50%.	-	Estudi ambispectiu	1486
(Kunte et al., 2020, 4278-4288)	2020	Afirma que el T-DM1 té una mitjana de supervivència lliure de progressió més elevada que la de la quimioteràpia.	El T-DM1 no és pitjor que el T-DXd com a tractament principal.	Revisió	-

FAM- TRASTUZUMAB DERUXTECAN (T-DXd)

En aquesta taula exposaré les principals afirmacions dels estudis que parlen sobre la combinació del Trastuzumab unit a una topoisomerasa I, el Deruxtecan. Aquesta combinació també és coneguda com Enhertu.

ARTICLE	DATA	CONCLUSIÓ	OBSERVACIONS	TIPUS D'ESTUDI/ARTICLE	nº DE PACIENTS
(Pernas & Tolaney, n.d.)	2019	La combinació del T-DXd té una taxa de resposta global (ORR) del 54,5%. En dones amb un HER2 negatiu, la taxa de resposta global és del 50%.	El medicament va ser ben tolerat, no hi va haver efectes secundaris greus, a part de nàusees i vòmits.	(Article) Revisió	-
(Mercado, 2021)	2022	El T-DXd és altament eficaç com a tractament de segona línia.	Compara el T-DXd i el T-DM1, en tumors que no han crescut en almenys 12 mesos. Forma part de l'estudi DESTINY-Breast03.	Estudi ambispectiu.	524

(Indini et al., 2021, 4774)	2018	La ORR ²⁰ del Trastuzumab-Deruxtecan és del 59,5% i que la DCR (taxa de control de la malaltia: que la malaltia s'estabilitzi i no empitjori) del 93,7% en càncers HER2+.	-	(Article) Revisió	-
(<i>Enhertu</i> , INN-trastuzumab <i>Deruxtecan</i> , n.d.)	-	És eficaç per reduir el tumor amb un càncer de mama amb les característiques que s'anomenen.	El tumor es va reduir un 61% en els pacients tractats.	-	184
(Vernieri et al., 2019, 53-66)		Del 40% al 50% de les pacients acaben desenvolupant metàstasi,	-	(Article) Revisió	-

²⁰ORR: Overall response rate. És el número de pacients, proporcionalment, que tenen una resposta parcial o completa al tractament.

		normalment expandint-se cap al cervell.			
<i>(Estudio En Vida Real De Pertuzumab-Trastuzumab-Quimioteràpia Frente a Trastuzumab-Quimioteràpia En Neoadyuvanci a En Càncer De Mama, n.d.)</i>	2020	Els resultats d'un estudi comparant el Trastuzumab + Quimioteràpia i el T-DXd diuen que els tractats amb el segon van reaccionar molt millor al tractament.	Van tenir una resposta patològica completa ²¹ del 70% davant del 30,8% del Trastuzumab sol. La seguretat cardíaca va ser la mateixa.	Estudi observacional retrospectiu	23
(Rugo et al., 2021, 573-584)	2021	Comparant l'efectivitat i el grau de risc, determinen que la combinació Margetuximab + quimioteràpia és millor que el	Afirma que la segona combinació presentava més millores i seguretat davant la toxicitat cardíaca que el Trastuzumab.	Estudi aleatori ambispectiu.	536

²¹ Resposta patològica completa: absència d'índicis de càncer en teixit obtingut després de radioteràpia o quimioteràpia.

		Trastuzumab + quimioteràpia			
(Perez et al., 2021, 811-824)	2021	Diu que el T-DXd és més probable que sigui el tractament de segona línia pel càncer HER2+.	Estats Units i el Japó l'estan començant a utilitzar pel càncer gàstric. També es podria fer servir per al Triple negatiu i els càncers amb HER2 poc expressats, però s'està estudiant.	Opinió d'experts.	-
(Emens, 2018, 511-520)	2017	La combinació del T-DXd amb taxotere prolonga supervivència.	Aplicada de manera neoadjuvant ha proporcionat els millors resultats fins a la data.	Revisió	-

A part d'aquests tres possibles tractaments, una altra opció podria ser aplicar els dos tractaments, un darrere l'altre. Aplicar el T-DXd a pacients ja tractats amb T-DM1 anteriorment. Aquesta opció va ser estudiada amb l'estudi DESTINY-Breast01. (Modi et al., 2019, 610-621) Es van excloure a dones amb:

- Historial de malalties pulmonars o cardíques.

- Metàstasis cerebrals no tractades, que presenten símptomes, o que necessiten tractament per evitar presentar símptomes.

L'estudi va determinar que la ORR va ser d'un 60,9%. Els efectes secundaris més freqüents d'entre les pacients van ser nàusees (79,9%), vòmits (48,7%), estrenyiment (35,9%) i diarrea (30,8%). Els efectes secundaris de grau 3 o major, van ser pneumonitis (2,6%) i pneumonia o parada respiratòria (2,1%). I un 15% dels pacients van desenvolupar una malaltia pulmonar intersticial dels quals un 2,6% van morir a causa d'això.

6.3.5 Resistència al Trastuzumab

Tot i la gran efectivitat d'aquest medicament demostrada pels nombrosos estudis, les cèl·lules tumorals poden trobar mecanismes per resistir-se als seus efectes. Una manera d'evitar que el medicament entri correctament a la cèl·lula és obstaculitzant la via d'accés al HER2, canviant l'expressió del domini extracel·lular d'aquesta proteïna.

En l'estudi BO22227, patrocinat per Hoffman-La Roche s'afirma que el 10,1% dels pacients (30/296) van desenvolupar anticossos contra el Trastuzumab. (*A Study to Compare Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Administration of Herceptin (Trastuzumab) in Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2-Positive Early Breast Cancer - Full Text View*, n.d.)

DISCUSSIÓ

La gran majoria d'estudis i articles científics coincideixen en el fet que el Trastuzumab és un tractament revolucionari que ha millorat considerablement el diagnòstic de molts dels pacients, aplicat tant com a tractament únic o amb combinacions.

Generalment els estudis han tingut bons resultats en els pacients de HER2+. De 17 articles i estudis científics que he trobat el 82,35% d'ells parlen dels bons resultats que aquests tractaments proporcionen. Només el 17,65% presenta algun desavantatge (n=3).

De les tres opcions, el Trastuzumab Deruxtecan ha sigut del que he trobat més informació. En total he trobat 8 estudis, dels quals el 87,5% expressaven el seu èxit, només un estudi parlava sobre els aspectes negatius. Dels 8 estudis que he pogut accedir, el 50% afirmen que la combinació té una resposta superior al 40%. Dos dels vuit estudis coincideixen que és un tractament eficaç quan s'aplica en segona línia.

Seguint a aquest, del tractament que només el compon el Trastuzumab, sense cap combinació, he trobat 6 articles en total. El 77,7% d'ells són positius, mentre que dos d'ells al contrari. Tot i que tots afirmen que té uns bons resultats cal destacar dues afirmacions negatives. L'estudi Maadi et al diu que tot i aquesta eficàcia quant a la primera aplicació, el 60% dels pacients acaben desenvolupant una resistència al tractament. També és important tenir en compte que dos dels estudis relacionen el tractament Trastuzumab amb el doble o triple de cardiotoxicitat.

Finalment, el T-DM1 ha sigut del que menys informació he trobat. Només dos articles, i ambdós es reafirmen en la seva efectivitat.

Comparant les 3 taules podem veure que no és tan freqüent, o no s'ha investigat tant, la combinació de TDM1. De les 3 taules, la combinació que podem veure que millor funciona és la T-DXd. De fet, la gran empresa farmacèutica està actualment estudiant quina de les tres opcions és més eficaç, mitjançant un estudi que està previst acabar el 2029.

El que més s'ha repetit en els estudis és que el tractament redueix el risc que el tumor sigui creixent o que en un futur torni a créixer. N'hi ha alguns que també diuen que és dels medicaments que afecta molt més agressivament al tumor, matant-lo en la majoria de vegades.

En els aspectes negatius destaca el fet que alguna vegada les cèl·lules dels pacients poden desenvolupar una resistència al tractament i que llavors deixi de funcionar. També es poden produir reaccions adverses, que poden posar en suspensió al tractament. Una de les contraindicacions és que es poden patir efectes secundaris i, tot i que en la gran majoria de casos aquests són lleus, similars als de la quimioteràpia (vòmits i nàusees d'entre altres), hi ha la possibilitat de poder patir altres efectes secundaris més greus com pot ser desenvolupar una pneumonia o un augment considerable de la cardiotoxicitat que pot acabar en insuficiència cardíaca.

S'ha determinat que per la millor funcionalitat del tractament només s'ha d'aplicar durant un període de temps d'un any com a màxim. Si s'aplica durant més temps el tractament deixa de funcionar.

És important destacar que cada pacient i cada tumor és diferent i al ser un tractament en desenvolupament hi ha moltes combinacions que es mencionen a molts estudis, que no són tan freqüents. És per això que no les he afegit al treball.

7. CONCLUSIONS

La majoria d'estudis inclosos en aquesta revisió sistemàtica demostren l'eficàcia del Trastuzumab, confirmant-se així la meua hipòtesi.

És un tractament que només es pot aplicar en un determinat tipus de càncer de mama. Els estudis duts a terme pels diferents científics coincideixen en el fet que el tractament en si funciona en la majoria dels casos, reduint la mida del tumor considerablement o disminuint les possibilitats que el càncer retorni.

També puc concloure que la combinació del Trastuzumab i Pertuzumab funciona millor que aplicar únicament el Trastuzumab. És un tractament que funciona bé en la majoria de casos, tot i que com sempre hi ha excepcions. Tot i això, el càncer encara té possibilitats de ressorgir o desenvolupar una resistència al tractament, i això el Trastuzumab no ho pot remeiar.

També pot produir greus efectes secundaris que poden provocar la suspensió del tractament, alguns d'ells molt seriosos, com una alta cardiotoxicitat.

El preu també és un factor limitant perquè no és gens accessible perquè és un tractament molt especial i nou.

Respecte al meu objectiu d'aprendre a fer una revisió sistemàtica, el dono per complert. N'extrec que és un procés que dona veracitat a un treball, ja que t'obliga a marcar-te uns límits a l'hora d'escollir els estudis. També he vist que per tal d'accedir a tot el coneixement necessari sobre el tema estudiat, s'ha de tenir poder econòmic; el nombre de coneixement gratuït és limitat. A més a més, el treball conté informació actual, ja que amb els criteris d'inclusió et marques un interval de temps, i només pots agafar estudis publicats durant aquest període de temps.

Com he comentat anteriorment, puc contestar a la meua hipòtesi inicial afirmant que el tractament Trastuzumab és una teràpia altament eficaç contra el càncer de mama HER2+,

malgrat el possible desenvolupament d'una resistència contra ell i els seus possibles efectes secundaris.

També dono per complerts els meus objectius de conèixer més sobre el càncer de mama i de comprovar l'eficàcia del Trastuzumab, ja que considero que he après molt sobre aquests aspectes.

8. BIBLIOGRAFIA

- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological research*, 50(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
- Ángel, M., & Manuel, J. (2020, Octubre 19). *Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades*. SciELO España. Consultat el Agost 11, 2022, a https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432020000300006
- Azu, M. (n.d.). *Etapas del cáncer de mama: Opciones de tratamiento y perspectivas*. Medical News Today. Consultat el Juliol 25, 2022, a <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/etapas-de-cancer-de-mama#etapa-1>
- Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A., de Azambuja, E., Castro Jr, G., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Al-Sakaff, N., Lauer, S., Mcfadden, E., Leyland-Jones, B., Bell, R., Dowsett, M., & Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet (London, England)*, 389(10075), 1195-1205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
- Delpu, Y., Cordelier, P., Cho, W. C., & Torrisani, J. (2013). DNA Methylation and Cancer Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(7), 15029–15058. <https://doi.org/10.3390/ijms140715029>
- Descoberta una connexió entre el metabolisme de la glucosa i els tumors colorectals*. (2022, Març 23). Universitat de Barcelona. Consultat el Juliol 22, 2022, a https://www.ub.edu/web/ub/ca/menu_eines/noticies/2022/03/042.html
- Descobert un nou mètode per regular la plasticitat cel·lular*. (2020, September 28). IRB Barcelona. Consultat el Juliol 23, 2022, a <https://www.irbbarcelona.org/ca/news/descobert-un-nou-metode-per-regular-la-plasticitat-cellular>
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). (2021). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *The Lancet Oncology*, 22(8), 1139-1150. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6)

- Emens, L. A. (2018). Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clinical Cancer Research: : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(3), 511-520.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3001>
- Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan. (n.d.). European Medicines Agency |. Consultat el Octubre 8, 2022, a
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/enhertu-epar-medicine-overview_es.pdf
- Estado de HER2 del cáncer de seno. (n.d.). American Cancer Society. Consultat el Juliol 31, 2022, a
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/comprencion-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-de-her2-del-cancer-de-seno.html>
- Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama. (n.d.). SciELO España. Consultat el Setembre 30, 2022, a
https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432020000300005&script=sci_arttext&lng=es
- Facultad de Biología Universidad de La Laguna. (n.d.). RIULL Principal. Consultat el Agost 30, 2022, a
<https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/3043/Estudio+de+SNPs+asociados+con+susceptibilidad+a+cancer+de+mama+en+pacientes+con+cancer+de+ovario.pdf?sequence=1>
- Fernández-Tortolero, Á., & Reigosa-Yániz, A. (2021). Subtypes of luminal breast carcinoma according to the Saint Gallen Consensus in a group of Venezuelan patients. *Biomedica: Revista del Instituto Nacional de Salud*, 41(3), 531-540. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5496>
- Gabinete de Prensa - Notas de Prensa. (2022, Novembre 28). Ministerio de Sanidad - Gabinete de Prensa - Notas de Prensa. Consultat el Novembre 29, 2022, a
<https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=5920>
- Genuino, A. J., Chaikledkaew, U., The, D. O., Reungwetwattana, T., & Thakkinstian, A. (2019). Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Clinical pharmacology*, 12(8), 815-824.
<https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1637252>

- González, J. (2020). *TESIS DOCTORAL*. RIULL Principal. Consultat el Agost 30, 2022, a https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/24499/486681_1240118.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Gucalp, A., Traina, T. A., Eisner, J. R., Parker, J. S., Selitsky, S. R., Park, B. H., Elias, A. D., Baskin-Bey, E. S., & Cardoso, F. (2019). Male breast cancer: a disease distinct a female breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 173(1), 37-48. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9>
- Helwick, C. (2021). *DESTINY Breast03 Trial Supports Second-Line Use of T-DXd in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer*. The ASCO Post. Consultat el Setembre 30, 2022, a <https://ascopost.com/issues/october-10-2021/destiny-breast03-trial-supports-second-line-use-of-t-dxd-in-metastatic-her2-positive-breast-cancer/>
- Indini, A., Rijavec, E., & Grossi, F. (2021). Trastuzumab Deruxtecán: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4774. <https://doi.org/10.3390/ijms22094774>
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer*. (2022, July 7). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consultat el Agost 16, 2022, a https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_51-2021-Enhertu.pdf?x42382
- Imatge portada estreta de:*
<https://isanidad.com/188905/seagen-presenta-resultados-de-tucatinib-en-un-ensayo-pivotal-en-pacientes-con-cancer-de-mama-metastatico-her2/>
- Kunte, S., Abraham, J., & Montero, A. J. (2020). Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer*, 126(19), 4278-4288. <https://doi.org/10.1002/cncr.33102>
- Ligandos y receptores (artículo)*. (n.d.). Khan Academy. Consultat el Agost 11, 2022, a <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/signal-transduction/a/signal-perception>
- “Los resultados más impactantes de la historia del cáncer de mama”, en primicia en el ESMO Congress 2021 - International Breast Cancer Center*. (2021, September 20). IBC. Consultat el Setembre 25, 2022, a

<https://ibcc.clinic/estamos-probablemente-ante-uno-de-los-mejores-resultados-en-la-historia-del-cancer-de-mama-gracias-a-un-nuevo-tratamiento-que-actua-como-un-caballo-de-troya/>

Maadi, H., Soheilifar, M. H., Choi, W.-S., Moshtaghian, A., & Wang, Z. (2021). Trastuzumab Mechanism of Action; 20 Years of Research to Unravel a Dilemma. *Cancers*, 13(14), 3540. <https://doi.org/10.3390/cancers13143540>

Mastectomía. (n.d.). MedlinePlus. Consultat el Agost 10, 2022, a <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002919.htm>

Mercado, P. (2021). *CMM HER+: Trastuzumab deruxtecan demuestra mayor eficacia vs. trastuzumab emtansina, estudio DESTINY-Breast03*. Sciencelink. Consultat el Setembre 30, 2022, a <https://sciencelink.com/single-noticia.php?id=7055>

Modi, S., Saura, C., Yamashita, T., Park, Y. H., Kim, S.-B., Tamura, K., Andre, F., Iwata, H., Ito, Y., Tsurutani, J., Sohn, J., Denduluri, N., Perrin, C., Aogi, K., Tokunaga, E., Im, S.-A., Lee, K. S., Hurvitz, S. A., Cortés, J., ... DESTINY-Breast01 Investigators. (2019). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of Medicine*, 382(7), 610-621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2020). Declaració n PRISMA 2020: una gui'a actualizada para la publicació n de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790-799. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748?via%3Dihub>

Palmero, I. (2018). La senescencia celular: un viejo conocido con nuevas funciones. http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2018.06.1

Perez, J., Garrigós, L., Gion, M., Jänne, P. A., Shitara, K., Siena, S., & Cortés, J. (2021). Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic breast cancer and beyond. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 21(7), 811-824. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1890710>

- Pernas, S., & Tolaney, S. M. (n.d.). HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Therapeutic advances in medical oncology*, 11, 1758835919833519. <https://doi.org/10.1177/1758835919833519>
- Prueba de estrógeno: Prueba de laboratorio de MedlinePlus*. (2022, October 4). MedlinePlus. Consultat el Agost 4, 2022, a <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-estrogeno/>
- ⁵⁵ *Prueba de progesterona: Prueba de laboratorio de MedlinePlus*. (2022, October 4). MedlinePlus. Consultat el Agost 4, 2022, a <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-progesterona/>
- Pujol, X. (2022, May 14). *Com estem guanyant la guerra contra el càncer*. ARA. Consultat el Juliol 22, 2022, a https://www.ara.cat/societat/salut/guanyant-guerra-cancer_1_4366113.html
- Quimioteràpia para el càncer de seno*. (n.d.). American Cancer Society. Consultat el Juliol 31, 2022, a <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/quimioterapia-para-el-cancer-de-seno.html>
- Radhakrishnan, V. (2021). Adjuvant Trastuzumab: Do we finally know how long is not too long? *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 42(3), 293-296. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1735666>
- Radioteràpia para el càncer - NCI*. (2019, January 8). National Cancer Institute. Consultat el Agost 10, 2022, a <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia>
- Repercusiones agudas en la Fevi por el uso de trastuzumab en pacientes con càncer de mama HER2 positivo atendidas en el servicio de oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante periodo enero 2016 a junio 2019*. (2020, May 3). Repositorio Digital UCSG. Consultat el Agost 11, 2022, a <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/14830>
- Rugo, H. S., Im, S.-A., Cardoso, F., Cortés, J., Curigliano, G., Musolino, A., Pegram, M. D., Wright, G. S., Saura, C., Escrivá-de-Romaní, S., De Laurentiis, M., Levy, C., Brown-Glaberman, U., Ferrero, J.-M., de Boer, M., Kim, S.-B., Petráková, K., Yardley, D. A., Freedman, O., ... SOPHIA Study Group. (2021). Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*

Oncology, 7(4), 573-584.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2775599>

Ruiz-Flores, P., Calderón-Garcidueñas, A. L., & Barrera-Saldaña, H. A. (2001). Genética del cáncer de mama. BRCA1 y BRCA2: Los Principales Genes de Predisposición a la enfermedad. *La Revista de Investigación Clínica*, 53(1), 46-64.

https://www.researchgate.net/profile/Pablo-Ruiz-Flores/publication/299147934_Breast_cancer_genetics_BRCA1_and_BRCA2_The_main_susceptibility_genes/links/588f6cd5aca272bc14bc1cd9/Breast-cancer-genetics-BRCA1-and-BRCA2-The-main-susceptibility-genes.pdf

Shien, T., & Iwata, H. (2020). Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 50(3), 225-229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>

A Study to Compare Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Administration of Herceptin (Trastuzumab) in Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2-Positive Early Breast Cancer - Full Text View. (n.d.). ClinicalTrials.gov. Consultat el Setembre 24, 2022, a <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950300>

Trastuzumab deruxtecan continúa demostrando respuestas duraderas según los nuevos datos del estudio DESTINY-Breast01 en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

(2020, December 10). Daiichi Sankyo. Consultat el Agost 30, 2022, a

<https://www.daiichi-sankyo.es/prensa/news-detail/trastuzumab-deruxtecan-continua-demostrando-respuestas-duraderas-segun-los-nuevos-datos-del-estudio-destiny-breast01-en-pacientes-con-cancer-de-mama-metastasisico-her2-positivo/>

Trastuzumab deruxtecan: Estudio fase 3 DESTINY-Breast04. (2022, June 10). Daiichi Sankyo. Consultat el Agost 30, 2022, a

<https://www.daiichi-sankyo.es/prensa/noticias-de-espana/archivo-de-compania-2020/estudio-fase-3-destiny-breast04/>

Trastuzumab precio 440 mg solución inyectable. (n.d.). Medicamentos Oncológicos. Consultat el Agost 11, 2022, a

<https://www.oncoespecializados.com/medicamentos/trastuzumab-precio-440-mg-solucion-inyectable>

Vernieri, C., Milano, M., Brambilla, M., Mennitto, A., Maggi, C., Cona, M. S., Prisciandaro, M., Fabbroni, C., Celio, L., Mariani, G., Bianchi, G. V., Capri, G., & de Braud, F. (2019). Resistance mechanisms to anti-HER2 therapies in HER2-positive breast cancer: Current knowledge, new research directions and therapeutic perspectives. *Critical reviews in oncology/hematology*, 139, 53-66. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.05.001>

Vicente Prieto, A. (2019). Cáncer de mama: tratamientos inmunológicos. *CLINICA*, (27), 33-41. <https://doi.org/10.24197/cl.27.2019.33-41>

von Minckwitz, G., Huang, C.-S., Mano, M. S., Loibl, S., Mamounas, E. P., Untch, M., Wolmark, N., Rastogi, P., Schneeweiss, A., Redondo, A., Fischer, H. H., Jacot, W., Conlin, A. K., Arce-Salinas, C., Wapnir, I. L., Jackisch, C., DiGiovanna, M. P., Fasching, P. A., Crown, J. P., ... KATHERINE Investigators. (2019). Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(7), 617-628. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814017?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:cr_ossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

9. ANNEX

- NEJM Group. (2022, 24 de març) *Trastuzumab Deruxtecan for Breast Cancer [Vídeo]*
Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=L75VvIsqASs&t=112s>