



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
ÚLTIMOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE MAMA**

Autor: ESTHER SÁNCHEZ RUIZ

D.N.I.: 03931536-P

Tutor: MARIA DOLORES ZAMORA BARRIOS

Convocatoria: 30 de JUNIO de 2015

RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres a nivel mundial. Actualmente, se sabe que el cáncer de mama no es una única enfermedad, sino un conjunto de neoplasias molecularmente diferentes que se originan en la glándula mamaria. La expresión de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y del receptor HER2 son los principales parámetros que se utilizan desde un punto de vista clínico para la clasificación molecular. Las opciones de tratamiento para el cáncer de mama varían en función de estos marcadores de superficie tumoral y de los factores clínicos, incluyendo la quimioterapia, terapia hormonal, terapia biológica o una combinación de los mismos.

Los tumores de mama HER2-positivos representan aproximadamente el 20% de todos los casos de cáncer de mama y están asociados con un peor pronóstico. Sin embargo, la aparición de las terapias anti-HER2 específicas ha mejorado el control de la enfermedad y la supervivencia en estos pacientes.

Esta revisión se centra en tratar las diferentes opciones de tratamiento orientadas a los distintos subtipos de cáncer de mama destacando las terapias frente a cáncer HER2-positivo, que al estar dirigidas a un receptor específico consiguen aumentar la seguridad y disminuir la toxicidad de estos tratamientos.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la neoplasia más comúnmente diagnosticada entre las mujeres. Según el último informe GLOBOCAN del año 2012 publicado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), 1.677.000 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama y 577.000 fallecieron.

En el año 2012 se diagnosticaron en España 25.215 casos de esta enfermedad, lo que supone cerca de un 29% de todos los cánceres, y murieron 6.075 mujeres. Se estima que una de cada 8 mujeres será diagnosticada con cáncer de mama. La mayoría de los casos aparecen por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 10% se diagnostica en mujeres menores de 40 años. La supervivencia media relativa del cáncer de mama tras cinco años es del 89.2%¹.

Con estas cifras el cáncer de mama constituye un importante problema de salud en España, tanto por su elevada incidencia y mortalidad como por sus repercusiones físicas,

psicológicas y económicas en la población. El pronóstico de la enfermedad depende en gran parte del momento de su detección, por ello es conveniente conseguir un diagnóstico precoz para aumentar las probabilidades de curación. La técnica utilizada más eficaz es la mamografía y se recomienda realizar esta prueba periódicamente a partir de los 45-50 años.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea. Gracias a los estudios de expresión génica se han identificado distintos biomarcadores que tienen una gran relevancia pronóstica y predictiva en el cáncer de mama y están implicados en el crecimiento del tumor y en los patrones de metástasis. Estos marcadores son el receptor de estrógenos (RE), el receptor de progesterona (RP) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).

Según estos estudios los tumores de mama se pueden clasificar en cinco subtipos intrínsecos, luminal A, luminal B, HER2-positivo, tipo basal y tipo normal. Se denominan subtipos intrínsecos porque los genes que los definen reflejan las propiedades intrínsecas de estos tumores². Esto es lo que se conoce como la clasificación molecular del cáncer de mama, que fue posible gracias a los microarrays de ADN que permiten identificar todos los genes de un organismo proporcionando así la oportunidad de conocer y comprender el perfil molecular del cáncer.

A grandes rasgos, el cáncer de mama se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del receptor de estrógenos, el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo molecular. Este perfil de expresión genética reveló tres subtipos RE-positivo: luminal A, B y C, aunque la estabilidad de este último subgrupo aún no está clara. El RE-negativo comprende al HER2, al tipo basal y al tipo normal; aunque este último subgrupo podría representar solamente una extensión del perfil de expresión entre el HER2 y el tipo basal³.

OBJETIVOS

El hallazgo de receptores específicos expresados por los diferentes cánceres de mama ha sido relevante para poder realizar terapias dirigidas a cada subtipo de tumor. Esto posee un gran interés ya que los subtipos intrínsecos del cáncer de mama predicen las recaídas de los pacientes, la supervivencia global y la respuesta al tratamiento hormonal y a la quimioterapia. Es decir, la mayor parte del comportamiento clínico del cáncer de mama está descrito en su perfil génico.

La clasificación molecular del cáncer de mama parece ser más relevante que la histopatológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia, y con ello la ventaja considerable de reducir la toxicidad y los costos, pero sobre todo la posibilidad de obtener mayores índices de curación.

El objetivo principal de esta revisión es analizar los diferentes tratamientos para los diversos subtipos de tumores mamarios, centrándose en el cáncer de mama HER2-positivo que ha sido señalado por su peor pronóstico y menor supervivencia. Asimismo, se destacan las nuevas terapias dirigidas frente a los biomarcadores expresados por estos tumores, que presentan la ventaja de tener una **mayor seguridad y menor toxicidad** frente a los tratamientos generalizados realizados anteriormente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de diferentes documentos de estudios científicos publicados en diversas bases de datos. En primer lugar se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos Pubmed con las palabras clave “HER2-positive breast cancer treatment”, “molecular breast cancer subtypes”, “breast cancer treatment”, entre otras. Posteriormente, se examinaron artículos contenidos en Google Scholar así como en Medline.

Para proceder a la selección se revisaron los “abstracts” y, en caso necesario, los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con el objetivo. No se limitó la búsqueda por año de publicación, pero sólo se seleccionaron artículos con una fecha posterior al año 2007. De igual manera, se eligieron documentos escritos tanto en inglés como en español.

Por último, se analizaron diversas páginas web con información sobre el cáncer como Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), National Cancer Institute y Organización Mundial de la Salud (OMS), entre otras.

En definitiva, se trata de una revisión bibliográfica de los distintos subtipos moleculares del cáncer de mama y de la evolución de los tratamientos empleados, comenzando por la terapia hormonal, los agentes quimioterápicos y finalizando con los anticuerpos monoclonales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con la clasificación molecular del cáncer de mama existen varios subtipos, de los cuales en esta revisión se van a tratar los siguientes: luminal A, luminal B, HER2-positivo y tipo basal.

Tumores con receptor de estrógeno positivo: subtipos luminales

Estos tumores se caracterizan porque sus células tumorales expresan receptores hormonales, tanto receptores de estrógenos, de progesterona o ambos. Este grupo constituye el 65-75% de todos los tumores mamarios, representando así la mayor parte de los cánceres de mama diagnosticados.

Los tumores RE-positivos, de acuerdo con los patrones de expresión génica, se dividen en subtipos luminales, denominados así porque tienen un patrón de expresión génica que concuerda con el componente epitelial luminal de la glándula mamaria. A su vez, dentro de este grupo existen dos subtipos con diferencias relevantes entre ellos, aunque no siempre es fácil distinguir un grupo de otro. El índice Ki67, según varios estudios, es el punto de corte para diferenciar los tumores luminal A de los luminal B.

El primer subtipo es el denominado luminal A, éste es el más común ya que representa alrededor del 40% de los tumores mamarios. Se caracteriza por ser RE-positivo y/o PR-positivo y HER2-negativo con una baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Asimismo, tienden a ser de crecimiento lento y menos agresivos que el resto de los subtipos pero la supervivencia a largo plazo es similar o igual al resto.

Entre el 10 y 20% de los cánceres de mama son de tipo luminal B. Estos tumores se determinan por ser, al igual que luminal A, RE-positivo y/o PR-positivo pero se distinguen por la expresión de HER2 y altas tasas de proliferación. Como consecuencia son tumores más agresivos, con mayor índice de proliferación y peor pronóstico⁴.

Estos tumores al expresar receptores hormonales se van a tratar mediante terapia hormonal. La hormonoterapia se basa en la privación a las células cancerosas de las hormonas que activan su crecimiento, de manera que se altera la producción o se impide la acción de los estrógenos o de la progesterona sobre las células tumorales.

Tumores con receptor de estrógeno negativo: subtipos HER2-positivo y basal

❖ *Subtipo HER2-positivo*

Aproximadamente el 15-20% de los cánceres de mama se caracterizan por la amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y la sobreexpresión del mismo, que funciona como un oncogén regulador de estos tumores. La sobreexpresión de este receptor se ha asociado con un fenotipo clínicamente más agresivo que incluye tumores de alto grado, aumento de las tasas de crecimiento, principios de metástasis sistémica y disminución de las tasas de libre enfermedad así como de la supervivencia global.

A diferencia de las células normales que expresan aproximadamente 20.000 receptores HER2 en la membrana celular, cada célula de cáncer de mama HER2-positivo expresa de uno a dos millones de receptores HER2, haciendo de ello un gran candidato para realizar una terapia dirigida⁵.

La familia está compuesta por cuatro miembros principales: HER-1, HER-2, HER-3, y HER-4, también llamados ErbB1, ErbB2, ErbB3, y ErbB4, respectivamente. Estos receptores son glicoproteínas transmembrana que contienen un dominio de unión al ligando extracelular rico en cisteína, un segmento transmembrana lipófilo y, excepto HER-3, un dominio intracelular con actividad tirosina quinasa catalítica⁶.

Los receptores HER existen como monómeros en la superficie celular. Tras la unión de los ligandos a sus dominios extracelulares, las proteínas HER sufren una dimerización y transfosforilación en sus dominios intracelulares, necesaria para que tenga lugar la señal de transducción.

Los resultados de la homodimerización o heterodimerización conllevan a la autofosforilación de los residuos de tirosina del dominio citoplasmático de los receptores y con ello se inician una variedad de vías de señalización, principalmente la proteína quinasa activadas por mitógenos (MAPK), fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), y proteína quinasa C (PKC) que resultan en la proliferación celular, supervivencia, diferenciación, angiogénesis e invasión.

Los heterodímeros generan señales más potentes que los homodímeros, y los que contienen HER2 tienen una mayor unión al ligando y mejor señalización. Al existir

HER2 en conformación abierta es el elegido para la dimerización entre el resto de miembros de la familia. El heterodímero HER2-HER3 es el que da lugar a la señalización mitogénica intracelular más intensa⁷.

La inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación fluorescente in situ (FISH) son los métodos más utilizados para el estudio de HER2. Con la IHQ se evalúa el grado de expresión de la proteína en la membrana celular y con FISH se evalúa el número de copias del gen en el núcleo celular para detectar su amplificación.

❖ ***Subtipo basal o triple negativo***

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) comprende entre el 10-15% de todos los casos de tumores mamarios. Se denomina triple negativo ya que no posee receptores hormonales para estrógenos y progesterona, así como la ausencia del receptor HER2. Además, se conoce como basal por su patrón de expresión semejante al de las células epiteliales basales y a las células mioepiteliales normales del tejido mamario⁸.

Existen diferentes factores de riesgo que conllevan al desarrollo de este tipo de cáncer. Los tumores basales tienen una relación muy importante con la ascendencia racial, representan aproximadamente el 21% de todos los cánceres de mama en la población afroamericana y alrededor del 20% en mujeres latinas. Además, CMTN afecta más a personas jóvenes, antes de los 40 o 50 años, y esto podría estar relacionado con una mayor probabilidad de mutación en el gen BRCA1. Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia en mujeres de grupos socioeconómicos bajos. El embarazo temprano ha sido reconocido como un factor protector contra el cáncer de mama, pero en el caso del CMTN la gestación parece ser un factor de riesgo importante. Por consiguiente, la multiparidad está asociada con un riesgo disminuido de tumores hormonales, pero con un riesgo incrementado para el desarrollo de CMTN⁹.

Las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama tipo basal tienen un peor pronóstico a corto plazo que las diagnosticadas con otros subtipos de cáncer de mama porque no existen terapias dirigidas para estos tumores.

Algunas dianas moleculares son el receptor del crecimiento del epitelio (EGFR), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la poli-adenosin difosfato-polimerasa (PARP).

Tratamiento hormonal

En general, los subtipos luminales presentan un buen pronóstico, sin embargo, luminal B tiene peor pronóstico que luminal A debido a la variación en la respuesta al tratamiento. Los tumores luminales A son tratados sólo con hormonoterapia, mientras que los luminales B, con más genes ligados a proliferación celular, se pueden beneficiar de la quimioterapia junto con hormonoterapia.

Existen varios tipos de fármacos usados en la terapia hormonal, entre los que se incluyen los inhibidores de la aromatasas (IAs), los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs) y los antagonistas del receptor de estrógenos. Los agentes usados en hormonoterapia no son eficaces en cáncer de mama con RE-negativo.

Actualmente, el mejor predictor de respuesta al tratamiento hormonal es el receptor de estrógenos, una proteína de 65 kDa expresada en un 75% de los tumores de mama. Se han descrito dos isoformas del receptor de estrógenos: RE- α y RE- β . El RE- α se distribuye en útero, endometrio, ovario y mama, mientras que RE- β se encuentra en útero, mama, ovario, próstata, epidídimo, testículo, hipófisis, riñón, timo, hueso y SNC y además, puede jugar un papel importante en la hormonorresistencia. La presencia o ausencia de RE- α es un factor pronóstico en el cáncer de mama y es predictivo de la respuesta a la terapia hormonal. Por los efectos mitógenos que ejercen a través de RE- α , los estrógenos juegan un papel fundamental en el inicio y promoción del cáncer de mama. El bloqueo de la señalización estrogénica u hormonoterapia es un reto importante tanto en la fase inicial (adyuvante y neoadyuvante) como en fases más avanzadas (metástasis) para el tratamiento de cáncer de mama RE-positivo¹⁰.

➤ **Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs)**

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs) o antiestrógenos son compuestos no esteroideos que bloquean los efectos del estrógeno al unirse a los RE, y poseen un efecto agonista o antagonista dependiendo de la célula diana como consecuencia de la diferente distribución de los RE α y β en los tejidos.

Estos compuestos al unirse competitivamente al lugar de unión de la hormona en el receptor impiden el cambio conformacional necesario para el reconocimiento de los coactivadores, interfiriendo así en la síntesis de ADN e inhibiendo la fase G1 del ciclo celular¹¹.

El compuesto ideal debería ser antagonista en mama y endometrio, y agonista a nivel óseo y hepático. Sin embargo, los que existen en el mercado son antagonistas en tejido mamario y agonistas en endometrio, hígado y hueso, razón por la cual pueden desarrollar neoplasias en el endometrio.

Los tres fármacos más importantes dentro de este grupo son tamoxifeno (Nolvadex[®]), toremifeno (Fareston[®]) y raloxifeno (Evista[®]).

- *Tamoxifeno (Nolvadex[®])*

Es el cabeza de serie de los SERMs y fue aprobado, por la FDA, en 1977 para el tratamiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos. Como SERM, este fármaco se comporta como antagonista en el RE de mama y como agonista en los RE de endometrio y hueso.

Tamoxifeno sigue siendo el tratamiento de referencia para mujeres premenopáusicas con cáncer de mama RE-positivo, en estadio avanzado o metastásico. Está generalmente bien tolerado y el ensayo ATLAS sugiere que su uso más de cinco años sería beneficioso.

El principal efecto secundario del tamoxifeno es el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de endometrio con un riesgo relativo de 2,54 aumentando hasta 5,4 para las mujeres de más de 50 años. El resto de efectos secundarios son similares a los síntomas de la menopausia como sofocos, períodos menstruales irregulares y hemorragias vaginales. Pueden aparecer también coágulos sanguíneos.

Este fármaco se metaboliza en el hígado, principalmente por CYP2D6, en sus correspondientes metabolitos activos. En los pacientes tratados con este compuesto hay dos factores que pueden disminuir su actividad: ya sea por la existencia de polimorfismos genéticos en un alelo CYP2D6 o a través de interacciones con otros fármacos como los inhibidores de la recaptación de serotonina que pueden inhibir CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina) modificando así la eficacia del tamoxifeno¹⁰.

La estructura química del tamoxifeno ha sido modificada químicamente con el fin de obtener diferentes compuestos capaces de modular la especificidad tisular del efecto agonista o antagonista del tamoxifeno.

- *Toremifeno (Fareston®)*

Se emplea para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con cáncer de mama avanzado o metastásico de receptores de hormonas positivos.

A diferencia del tamoxifeno, toremifeno no se ve afectado por la enzima CYP2D6, por lo que puede ser una alternativa para las personas que presenten una anomalía en esta enzima o para quienes tomen algún fármaco que interfiera con ésta. Los efectos secundarios son similares a los que aparecen en el tratamiento con tamoxifeno¹².

- *Raloxifeno (Evista®)*

Este fármaco presenta afinidad por los RE, es agonista de los receptores β en tejido óseo y parcialmente sobre el metabolismo del colesterol (descenso del colesterol total y LDL), y es antagonista de los receptores α en mama y útero.

Evista está indicado para el tratamiento y la prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Además, se emplea para la prevención del cáncer de mama¹³.

➤ **Inhibidores de la aromatasa (IAs)**

La producción de estrógenos tiene lugar por acción de la aromatasa, enzima que controla la conversión de testosterona en estradiol, así como de androstenodiona en estrona, que, por acción de la enzima 17 β -hidroxiesteroide-DH pasa a estradiol.

En las mujeres premenopáusicas la actividad de la aromatasa tiene lugar principalmente en las células de la granulosa en los ovarios, siendo esta la principal fuente de estrógenos. Con la edad decrece la actividad de estas células, y la actividad de la aromatasa se desempeña en otros tejidos como el adiposo, hígado o músculo, donde se encuentra la principal fuente de estrógenos tras la menopausia. Los inhibidores de la aromatasa bloquean dicha enzima disminuyendo los niveles de estrógenos circulantes.

Los IAs no pueden impedir que los ovarios produzcan estrógeno, por lo que solamente son adecuados para mujeres posmenopáusicas. La consecuente privación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasa supone un tratamiento eficaz y selectivo del cáncer de mama hormonodependiente en mujeres posmenopáusicas.

Los tres compuestos más destacables de este grupo son anastrozol (Arimidex®), letrozol (Femara®) y exemestano (Aromasin®).

El exemestano es un inhibidor irreversible de la aromatasa que se fija de manera covalente a esta enzima. Es reconocido por la aromatasa y se convierte así en un intermedio reactivo de unión covalente e irreversible al sitio activo de la enzima. Anastrozol y letrozol son dos inhibidores competitivos que interactúan de forma no covalente con el hierro (Fe^{3+}) hemo de la aromatasa. A diferencia del exemestano, estos inhibidores no esteroideos no están involucrados en la degradación de la aromatasa pero impiden su acción.

Actualmente, anastrozol y letrozol se prescriben como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama RE-positivo en mujeres posmenopáusicas durante 5 años, en el tratamiento adyuvante. En cuanto al exemestano, su utilización después de 2 ó 3 años del tamoxifeno, es más eficaz que el empleo sólo de tamoxifeno durante 5 años en el tratamiento adyuvante, y se considera un tratamiento de primera línea en la fase metastásica¹⁰.

En comparación con el tamoxifeno, los IAs tienen un perfil de toxicidad diferente con un menor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y eventos tromboembólicos.

El principal efecto secundario de estos fármacos son las alteraciones óseas ya que se reduce la concentración de estrógeno en el cuerpo, y por tanto, las células óseas reciben menos estrógeno, lo que puede causar adelgazamiento y debilitamiento óseo y un riesgo superior al promedio de sufrir fracturas.

➤ ***Antagonistas del receptor de estrógenos***

Se denominan antiestrógenos puros ya que son antagonistas puros y competitivos de los RE. El principal representante es el fulvestrant (Faslodex®).

Este fármaco posee un mecanismo de acción similar a los SERMs, pero carece de actividad agonista estrogénica. Es un antagonista competitivo del RE, con una afinidad considerablemente mayor que el tamoxifeno, y al carecer de efectos agonistas estrogénicos sobre el útero, no parece presentar riesgo de cáncer de endometrio; incluso, algunos datos sugieren que podría prevenir el crecimiento tumoral en pacientes con cáncer de endometrio inducido por tamoxifeno¹⁴.

FDA aprobó Faslodex como tratamiento hormonal para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que no han respondido a terapias hormonales previas.

Una de las ventajas que presenta fulvestrant es la posible mejora del cumplimiento del tratamiento debido a su administración parenteral mensual en comparación con la ingesta oral diaria de otras terapias endocrinas.

Tratamiento quimioterápico

La quimioterapia puede administrarse antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor y el riesgo de recurrencia y se llama quimioterapia neoadyuvante. También puede administrarse después de la cirugía para reducir el riesgo de recurrencia denominándose quimioterapia adyuvante.

En términos generales, las antraciclinas y los taxanos son los agentes quimioterápicos más utilizados. Las antraciclinas interactúan con las topoisomerasas y así dañan el material genético de las células malignas, mientras que los taxanos se unen a la tubulina induciendo la rotura del huso mitótico afectando así a la división de las células cancerígenas¹⁵.

En la mayoría de los casos no se utiliza un único agente quimioterápico sino que se emplean combinaciones de ellos. Los más utilizados son los que se describen a continuación.

- TC: Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ + Ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$
- CMF cada 28 días: Ciclofosfamida $100\text{mg}/\text{m}^2$ (1-14) v.o o $600\text{mg}/\text{m}^2$ (1-8) v.i + Metotrexato $40\text{mg}/\text{m}^2$ (1,8) + 5-Fluoruracilo $600\text{mg}/\text{m}^2$ (1,8)
- FEC cada 21 días: Ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$ + Epirubicina $90\text{mg}/\text{m}^2$ + 5-Fluoruracilo $600\text{mg}/\text{m}^2$
- FAC cada 21 días: Ciclofosfamida $500\text{mg}/\text{m}^2$ + Adriamicina $50\text{mg}/\text{m}^2$ + 5-Fluoruracilo $500\text{mg}/\text{m}^2$

La quimioterapia tiene numerosos efectos adversos entre los que se incluyen alteraciones hematológicas como descenso de los glóbulos rojos que produce cansancio, debilidad, palidez; disminución de leucocitos que conlleva a la aparición de un mayor número de infecciones; alteraciones de la piel y uñas; caída del cabello; toxicidad cardíacas (como las antraciclinas), alteraciones neurológicas con adormecimiento de extremidades (derivados de taxanos), renales, entre muchas otras que implican reducción de dosis e incluso suspensión del fármaco.

Tratamiento con terapias dirigidas frente al receptor

Los tumores mamarios HER2-positivos están asociados con un peor pronóstico y mayor mortalidad. Sin embargo, gracias a la aparición de los anticuerpos monoclonales dirigidos a este receptor esto ha cambiado y se ha conseguido mejorar la supervivencia.

➤ *Trastuzumab (Herceptin®)*

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une de manera selectiva al receptor HER2 frenando el crecimiento de las células cancerosas, y por tanto, el desarrollo tumoral. En concreto, este fármaco se une al subdominio IV, una región del segmento extracelular del receptor, bloqueando así la señal de transducción.

Existen varios mecanismos por los cuales trastuzumab podría disminuir la señalización de HER2: interferencia de la vía de señalización, inducción de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, inhibición del ciclo celular y efecto antiangiogénico, y aumento de la destrucción endocitótica del receptor¹⁶.

Este fármaco se puede utilizar en monoterapia, pero la adición de trastuzumab a la quimioterapia convencional mejoró las tasas globales de respuesta, el tiempo de progresión y las tasas de supervivencia global.

La combinación de terapias sistémicas con trastuzumab ha modificado notablemente la historia natural del cáncer de mama HER2-positivo. Actualmente, trastuzumab es el tratamiento anti-HER2 de elección en la primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM) HER2-positivo, así como en el tratamiento neo/adyuvante del cáncer de mama localizado o localmente avanzado HER2-positivo¹⁷.

Actualmente, los taxanos como docetaxel y paclitaxel, y la vinorelbina son los fármacos más utilizados en la primera línea del CMM HER2-positivo en combinación con trastuzumab.

Generalmente el tratamiento es bien tolerado, con una baja incidencia de efectos adversos; el más relevante de ellos es la cardiotoxicidad, que se manifiesta en un 2,6-4,5% de las pacientes tratadas en monoterapia, en un 27% en las que se combina con antraciclinas y en un 13% combinado con paclitaxel. Puede manifestarse como descensos asintomáticos de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) o de forma sintomática como fallo cardíaco congestivo (FCC) que puede llevar a la muerte.

La cardiotoxicidad asociada a trastuzumab no está relacionada con la dosis y es reversible en la mayoría de los casos, respondiendo a la retirada del fármaco y/o a tratamiento estándar para el FCC¹⁸.

Uno de los principales mecanismos de resistencia de trastuzumab es la heterodimerización de HER2 con otras proteínas transmembrana de la familia, en particular HER3. Para superar este mecanismo de resistencia, se ha desarrollado pertuzumab que dificulta la formación de heterodímeros HER2-HER3.

➤ **Pertuzumab (Perjeta®)**

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor HER2, por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, Pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K).

Se trata del primer agente inhibidor de la heterodimerización del HER2 dependiente de ligando, un mecanismo de acción complementario al de trastuzumab, por lo que se permite un bloqueo más completo de las vías de señalización de HER cuando se administran conjuntamente ambos fármacos¹⁹.

Según la AEMPS, pertuzumab está indicado, en combinación con trastuzumab y docetaxel, para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente recidivante o metastásico HER2-positivo, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

La aprobación de pertuzumab se basó en el estudio CLEOPATRA, un estudio de fase III aleatorizado, doblemente enmascarado y controlado con placebo. En él se investigó la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel comparándola con la administración de placebo, trastuzumab y docetaxel en 808 personas con CMM HER2-positivo. Los resultados del estudio mostraron que la adición de pertuzumab a una de las combinaciones estándar en el tratamiento de CMM HER2-positivo (docetaxel-trastuzumab) incrementó de manera significativa la tasa de respuesta objetiva (TR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Además, la cardiotoxicidad asociada a trastuzumab no se vio incrementada²⁰.

➤ **Lapatinib (Tyverb®)**

Lapatinib es un inhibidor de los dominios intracelulares tirosina quinasa acoplado a los receptores EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2). Debido a esto, y a diferencia de trastuzumab, puede bloquear la señalización de receptores que han perdido o han mutado sus dominios extracelulares y no presenta resistencia cruzada con él. Tyverb es la primera terapia oral aprobada para el tratamiento del cáncer de mama metastásico ErbB2+.

Según la AEMPS, lapatinib en combinación con capecitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2. Los pacientes deben tener enfermedad progresiva tras haber recibido tratamiento previo, que debe incluir antraciclinas y taxanos, así como tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica.

Además, lapatinib está autorizado en combinación con un inhibidor de la aromataasa, como letrozol, para pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales y HER2 positivos²¹.

El doble bloqueo del receptor HER2 con trastuzumab y lapatinib se ha investigado en el estudio Neo ALTTO realizado en 455 pacientes con tumor de mama HER2-positivo. El estudio demuestra que esta terapia, en sólo 12 semanas de quimioterapia, consigue la desaparición del tumor en el 51% de las pacientes con cáncer de mama inicial HER2 tratadas²².

El resultado más importante de este estudio es la tasa de desaparición del tumor y la demostración de que la terapia combinada con tratamientos contra la diana HER2 conlleva un ahorro de la quimioterapia, con la consiguiente disminución de su toxicidad.

➤ **Trastuzumab - emtansina (T-DM1) (Kadcyla®)**

Es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2 que contiene el IgG1 humanizado anti HER2, trastuzumab, enlazado covalentemente con el agente citotóxico inhibidor de microtúbulos DM1 (un derivado de maitansina) mediante enlace tioéter. Emtansina se refiere al complejo MCC-DM1.

DM1, el componente citotóxico, se une a la tubulina. Al inhibir la polimerización de la tubulina, el DM1 y Kadcyla hacen que las células se detengan en la fase G2/M del ciclo celular, provocando finalmente muerte celular apoptótica.

T-DM1 actúa inhibiendo selectivamente la vía de señalización HER2 y llevando el agente quimioterápico DM1 directamente al interior de las células cancerosas HER2-positivas. Trastuzumab se une a las células cancerosas HER2-positivas y se cree que bloquea las señales incontroladas favorecedoras del crecimiento del cáncer, estimulando a la vez el sistema inmunitario del organismo para atacar las células cancerosas²³.

La conjugación del DM1 con trastuzumab confiere selectividad del agente citotóxico para células tumorales que sobreexpresan HER2, incrementando así, la entrega intracelular del DM1 directamente a las células malignas.

Kadcyla está indicado en monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente trastuzumab y un taxano, juntos o por separado. En la indicación también se estipula que las personas tratadas deben haber recibido previamente tratamiento de su enfermedad o bien haber recaído durante una terapia adyuvante o en los seis meses siguientes a su finalización.

El estudio EMILIA evaluó la eficacia y seguridad de T-DM1, en comparación con lapatinib más capecitabina, en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-positivo previamente tratados con trastuzumab y un taxano. Las personas tratadas con Kadcyla sobrevivieron significativamente más tiempo que las que recibieron lapatinib y capecitabina (30,9 meses frente a 25,1) y también vivieron casi 10 meses sin empeorar²⁴.

De igual modo, se experimentaron menos efectos secundarios graves de los asociados habitualmente con la quimioterapia, debido tal vez al mecanismo de acción selectivo de T-DM1 que lleva el medicamento directamente a las células cancerosas, limitando el daño a los tejidos sanos. Asimismo se prolongó significativamente el tiempo libre de progresión y la supervivencia global con una menor toxicidad.

Dianas emergentes para el tratamiento de tumores subtipo basal

El subtipo basal presenta un peor pronóstico debido a la falta de tratamientos blanco, pero últimamente están emergiendo nuevas dianas relacionadas con su perfil molecular.

Uno de estos blancos es el EGFR, que en este tipo de neoplasias está sobreexpresado. Así se emplean anticuerpos contra EGFR como cetuximab. Además, parece que la inhibición de EGFR con quimioterapia tiene una mayor eficacia comparada con quimioterapia o terapia blanco solas.

La terapia antiangiogénica con bevacizumab provee un mecanismo apto para mejorar la eficacia al tratamiento en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

La inhibición de la poli (ADP-ribosa) polimerasa 1 (PARP1) con compuestos como olaparib y veliparib potencia los efectos de la radiación ionizante, agentes de metilación del ADN, inhibidores de la topoisomerasa I y compuestos de platino²⁵.

Nuevas dianas en cáncer de mama HER2-positivo

Actualmente se están investigando nuevas dianas para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo. Así aparecen nuevos fármacos como afatinib y neratinib que son inhibidores orales irreversibles de HER-1, 2 y 4.

Un estudio publicado por Journal of Clinical Oncology demuestra que la combinación de neratinib y capecitabina (ambos se administran por vía oral) es eficaz en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo que han progresado a tratamientos aprobados previamente. Esta combinación ofrece una nueva alternativa de tratamiento para pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-positivo, resistente a tratamientos previos con trastuzumab y lapatinib²⁶.

Se están investigando vacunas para inducir inmunidad específica anti-HER2. Las vacunas a base de péptidos se han probado en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico. Los pacientes inmunizados desarrollaron reacciones de hipersensibilidad de tipo retardada y células CD8⁺ específicas para HER-2.

PI3K/Akt/mTOR es una vía de señalización intracelular que normalmente está desregulada en el cáncer de mama y es responsable de la resistencia a los agentes anti-HER-2. El bloqueo simultáneo de HER2 y de la vía mTOR tiene potencial para revertir la resistencia a trastuzumab. Esta hipótesis fue investigada en el ensayo BOLERO-3, que como resultado mostró que everolimus más trastuzumab y vinorelbina cumple con la variable principal de prolongar la SLP en comparación con placebo más trastuzumab y vinorelbina después de tratamiento previo²⁷.

CONCLUSIONES

Las propuestas de tratamiento para los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama se pueden resumir así: los subtipos luminales, tanto A como B, son tratados con hormonoterapia. La quimioterapia también puede ser utilizada en estas neoplasias, pero luminal A es menos sensible a ella que luminal B. En el caso de tumores HER2-

positivo se emplean terapias dirigidas anti-HER2 además de quimioterapia. Por último, el cáncer de mama triple negativo presenta una alta sensibilidad a la quimioterapia.

Los tumores HER2-positivo han pasado de ser los de peor pronóstico, por su agresiva evolución, a ser sinónimo de buen control gracias a la disponibilidad de terapias que se dirigen de forma específica al receptor HER2 aumentando la remisión del tumor y mejorando la calidad de vida de los pacientes sin aumentar la toxicidad.

La terapia anti-HER2 incluye agentes como trastuzumab, primer agente aprobado para tratar esta enfermedad, pertuzumab que actúan en el dominio extracelular; y lapatinib que inhibe la tirosina quinasa. Además, se ha desarrollado un nuevo fármaco T-DM1 que gracias a su diseño actúa de forma selectiva sobre las células tumorales HER2-positivas con un incremento de la eficacia no acompañado de un aumento de toxicidad sistémica.

Los estudios en curso y futuros ayudarán a responder preguntas sobre las diferentes combinaciones de agentes dirigidos en el cáncer de mama HER2-positivo, la forma en que se pueden combinar con agentes quimioterapéuticos específicos o con la terapia endocrina, y el uso de biomarcadores para ayudar a determinar la resistencia a trastuzumab y los tratamientos que pueden ofrecer el máximo beneficio en los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2014. Las Cifras del Cáncer en España 2014. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf (acceso mayo 2015).
2. Zhao X, Rødland EA, Tibshirani R, Plevritis S. Molecular subtyping for clinically defined breast cancer subgroups. *Breast Cancer Res.* 2015 Feb 26;17:29.
3. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuéllar-Hubbe M, Robles-Vidal CD, Maafs-Molina E. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cir Ciruj* 2008;76(1):87-93.
4. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;5(3):412-24.
5. Wong DJ, Hurvitz SA. Recent advances in the development of anti-HER2 antibodies and antibody-drug conjugates. *Ann Transl Med.* 2014 Dec;2(12):122.

6. Incorvati JA, Shah S, Mu Y, Lu J. Targeted therapy for HER2 positive breast cancer. *J Hematol Oncol*. 2013 Jun 3;6:38.
7. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int*. 2014;2014:852748.
8. Tomao F, Papa A, Zaccarelli E, Rossi L, Caruso D, Minozzi M et al. Triple-negative breast cancer: new perspectives for targeted therapies. *Onco Targets Ther*. 2015 Jan 16;8:177-93.
9. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013 Oct-De;30(4):649-56.
10. Vilquin P, Cohen P, Maudelonde T, Tredan O, Treilleux I, Bachelot T et al. Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique. *Bull Cancer*. 2015 Apr;102(4):367-380.
11. Terán Dávila J, Teppa Garrán AD. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs): bioquímica, farmacología y aplicación clínica en ginecología. *Ginecol Obstet Mex*. 2005 Aug;73(8):424-35.
12. Mustonen MV, Pyrhönen S, Kellokumpu-Lehtinen PL. Toremifene in the treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;5(3):393-405.
13. Ficha técnica de Raloxifeno. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000184/WC500031011.pdf (acceso mayo 2015)
14. Ciruelos E, Pascual T, Arroyo Vozmediano ML, Blanco M, Manso L, Parrilla L et al. The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Breast*. 2014 Jun;23(3):201-8.
15. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer> (acceso mayo 2015)
16. Hudis CA. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007 Jul 5;357(1):39-51.
17. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273-83.

18. Vicente C, Serrano N, Agustín MJ, Alonso V, Palomo P, Huarte R. Cardiotoxicidad asociada a trastuzumab en práctica clínica asistencial. *Farm Hosp.* 2009;33(4):202-207.
19. Lamond NW, Younis T. Pertuzumab in human epidermal growth-factor receptor 2-positive breast cancer: clinical and economic considerations. *Int J Womens Health.* 2014 May 16;6:509-21.
20. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109-19.
21. Ficha técnica de Tyverb. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf (acceso mayo 2015)
22. García-Muñoz C, Cortijo-Cascajares S, Cañamares-Orbis I, Goyache-Goñi MP, Ferrari-Piquero JM. Lapatinib en combinación con trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo: Experiencia de uso. *Farm Hosp.* 2014 Apr 1;38(2):130-4.
23. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res.* 2014 Mar 5;16(2):209.
24. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91.
25. Yadav BS, Sharma SC, Chanana P, Jhamb S. Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014 May 10;5(2):125-33.
26. Saura C, Garcia-Saenz JA, Xu B, Harb W, Moroosse R, Pluard T et al. Safety and efficacy of neratinib in combination with capecitabine in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 10;32(32):3626-33.
27. Recondo G, Díaz Canton E, de la Vega M, Greco M, Recondo G, Valsecchi ME. Therapeutic options for HER-2 positive breast cancer: Perspectives and future directions. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;5(3):440-54.