



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: CÁNCER DE MAMA:
MARCADORES Y FARMACOTERAPIA.**

Autor: Patricia Martínez Fernández

Tutora: Francisca Gómez Oliver

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

1.RESUMEN	3
2.ABSTRACT	3
3.INTRODUCCIÓN	4
3.1. Tipos de cáncer de mama según su histología y potencial invasivo	5
3.2. Estadificación	6
3.3. Tipos de cáncer de mama en base a biomarcadores tumorales	7
4.OBJETIVOS	7
5.METODOLOGÍA	8
6.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
6.1.Quimioterapia	8
6.2.Hormonoterapia	10
Inhibidores de la función ovárica	11
Bloqueo de los efectos del estrógeno	11
Bloqueo en la producción de estrógenos	12
6.3.Terapia dirigida AntiHER-2	13
Trastuzumab (Herceptin)	14
Lapatinib (Tyverb)	16
Pertuzumab (Perjeta)	17
Ado-Trastuzumab Emtansine (Kadcyla)	18
7.CONCLUSIONES	18
8.BIBLIOGRAFÍA	19

1. RESUMEN

El cáncer de mama es el cáncer con mayor incidencia en las mujeres de prácticamente todo el mundo, representando el 28% de todos los cánceres en dicho colectivo. Uno de los grandes avances que ha supuesto el incremento de la supervivencia del cáncer ha sido la identificación y detección de biomarcadores tumorales que favorecen la elección de la terapia farmacológica que más se adecúe a la situación patológica del paciente, considerándose la clave del éxito terapéutico y siendo por tanto el principal objetivo de este trabajo. La terapia personalizada va desde la quimioterapia convencional hasta los tratamientos dirigidos a componentes moleculares (receptores hormonales) que se expresan de manera característica en los cánceres Luminal A y Luminal B, o la terapia anti-HER2 indicada en cánceres que sobreexpresan HER 2 (receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano).

Palabras Clave: *Cáncer de mama, terapias dirigidas, hormonoterapia, terapia anti-HER2, HER2, quimioterapia, biomarcadores tumorales.*

2. ABSTRACT

Breast cancer is the cancer with the highest incidence rate in women worldwide, representing 28% of all cancer types in this group. One of the greatest progresses that have driven the increase in cancer survival has been the detection of tumour biomarkers that allow for choosing the pharmacological therapy that best suits the pathological situation of the patient, and are therefore considered the key to therapeutic success, being therefore the main objective of this work. The personalized therapy ranges from conventional chemotherapy to therapies directed against the molecular components (hormonal receptors) that characteristically are expressed in Luminal A and Luminal B cancers, or the anti-HER2 therapy indicated in cancers overexpressing the HER 2 (human epidermal growth factor receptor 2).

Keywords: *Breast cancer, targeted therapies, hormone therapy, antiHER2 therapy, HER2, chemotherapy, tumour biomarkers.*

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se trata de un crecimiento incontrolado de las células de la glándula mamaria, considerado el cáncer más frecuentemente diagnosticado entre las mujeres de prácticamente todo el mundo. En términos epidemiológicos, en 2015 en España, se diagnosticaron 27.747 cánceres de mama (un 28% de todos los cánceres en las mujeres) (1) y se determinó que la probabilidad de desarrollar dicho cáncer antes de los 75 años era de un 8%. Sin embargo, y gracias a los programas de detección precoz junto con los avances diagnósticos y terapéuticos se ha conseguido incrementar la supervivencia por encima del 75% tras los cinco años del diagnóstico.(2)

Son muchos los **factores de riesgo** (3) relacionados con el cáncer de mama (ver Tabla 1). No obstante, también se han identificado **factores de protección**, que reducen la probabilidad de desarrollar cáncer de mama: (i) terapia hormonal con estrógeno después de una histerectomía; (ii) tratamiento con moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs); (iii) tratamientos con inhibidores de la enzima aromatasa que cataliza el paso de testosterona a estradiol; (iv) menor exposición del tejido mamario a estrógenos endógenos debido a embarazo a edades tempranas, lactancia, ejercicio intenso así como intervenciones quirúrgicas como la ooforectomía para reducir el riesgo de cáncer de ovario o la mastectomía preventiva.(3)

Tabla 1. Principales factores de riesgo asociados al cáncer de mama	
Factor de riesgo	Consideraciones
Edad	Considerado el factor de riesgo más importante, la incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad.
Género	La mayoría de los cánceres de seno afectan a mujeres.
Antecedentes personales	Historia de cáncer en un seno aumenta la probabilidad de un segundo cáncer primario en el seno contralateral.
Anomalías histológicas	Diagnosticadas mediante biopsia de mama constituyen una categoría importante de factores de riesgo de cáncer de mama. Estas anomalías incluyen carcinoma lobular in situ (LCIS) y cambios proliferativos con atipia.
Antecedentes familiares	Los familiares de primer grado de pacientes con cáncer de mama tienen un riesgo de 2 a 3 veces mayor para desarrollar la enfermedad.
Genética	BRCA1 y BRCA2 son los dos genes más importantes responsables del aumento de la susceptibilidad al cáncer de mama.
Vida reproductiva/hormonas sexuales	Se considera que una mayor exposición a estrógenos a lo largo de la vida aumenta el riesgo de cáncer de mama, por ejemplo: (i) menarquia temprana (< 12 años de edad); (ii) primer parto después de los 30 años; (iii) nuliparidad y (iv) menopausia tardía (> 55 años).
Terapia hormonal	Uso de estrógenos y progesterona con fines terapéuticos. Los dos escenarios más comunes son la anticoncepción en mujeres pre-menopáusicas y la terapia hormonal sustitutiva en mujeres post-menopáusicas.

En cualquier caso, es importante remarcar que, aunque en términos generales, se habla de cáncer de mama, existe una gran variabilidad clínica de la enfermedad. Es por tanto vital la detección precoz, el diagnóstico histológico, grado de estadificación de la enfermedad, e identificar marcadores moleculares útiles en la predicción del comportamiento del tumor

(probabilidad de recurrencia y metástasis) y sobretodo en la elección de la terapia que ofrezca una mejor prognosis.

Las pruebas utilizadas en la **detección precoz y diagnóstico** del cáncer al cual se enfrenta la paciente, será esencial para elegir la terapia farmacológica más adecuada. En la siguiente tabla (tabla 2) se indican algunos de los procedimientos utilizados para detectar y diagnosticar el cáncer de mama.(3)

Tabla 2. Principales pruebas utilizadas en la detección y diagnóstico del cáncer de mama	
Prueba o procedimiento	Objetivos
Antecedentes, análisis de sangre y examen clínico de senos (CBE)	Verificar estado general y hábitos de salud del paciente así como las enfermedades, tratamientos anteriores, palpación de senos y áreas bajo los brazos en busca de bultos o cualquier situación inusual.
Mamografía	Permite una detección precoz de tumores que no se pueden palpar; por su rapidez permite cribados poblacionales.
Ecografía	Para caracterizar hallazgos radiológicos, permite distinguir un tumor sólido de uno líquido. Indicada como complemento a la mamografía. Es utilizada para el diagnóstico en mujeres jóvenes y permite disminuir el número de biopsias innecesarias.
MRI (resonancia magnética)	No es sustitutivo de la mamografía, ni de la ecografía. Se utiliza para casos complejos, por ej.: (i) resultado anormal en una mamografía (ii) dudas; (iii) posible ruptura de implante; (iv) mamas densas; (v) portadoras de mutaciones (BRCA1-BRCA2) Desventajas: n° elevado de falsos positivos.
Biopsia	Extracción de células o tejidos para permitir su observación bajo microscopio.

3.1. Tipos de cáncer de mama según su histología y potencial invasivo.

Es necesario conocer dónde proliferan las células cancerosas y si éstas se comportan como un carcinoma “invasivo” o un carcinoma “*in situ* o no invasivo”. (3)

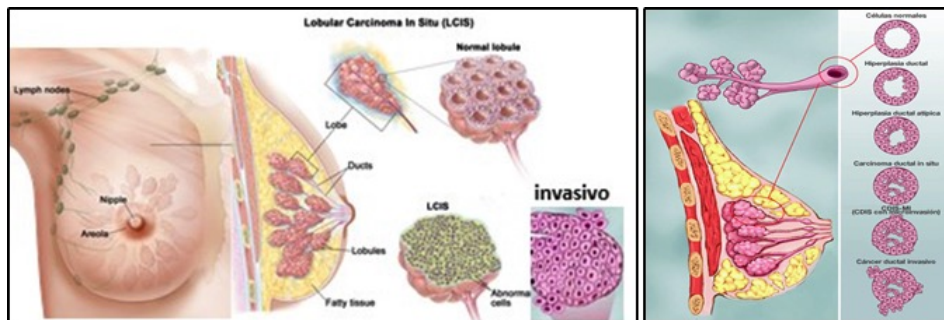


Figura 1: Anatomía de la mama

1. Cáncer de mama NO INVASIVO:

- a. Carcinoma lobular in situ (LCIS): células anormales en los lóbulos de la mama. Rara vez se convierte en cáncer invasivo.
- b. Carcinoma ductal in situ (DCIS): células anormales en el revestimiento de un conducto mamario. En algunos casos, el DCIS puede convertirse en cáncer invasivo y propagarse a otros tejidos.

2. Cáncer de mama INVASIVO:

- a. Cáncer lobular invasivo (o cáncer lobular infiltrante). Representa el 10% de los cánceres de mama en los que el cáncer ha atravesado la pared del lobulillo y ha comenzado a invadir los tejidos de la mama. Se puede propagar hacia los ganglios linfáticos y otras zonas del cuerpo. Tiende a impregnar la mama de manera homogénea manteniéndose a menudo clínicamente oculto y escapando a la detección precoz (palpación, mamografía) haciéndose evidente cuando la enfermedad es ya extensa.
- b. Cáncer ductal invasivo (o carcinoma ductal infiltrante). Forma más común, representan del 50% al 70% de los cánceres de mama invasivos. El cáncer ha atravesado la pared del conducto lácteo y ha comenzado a invadir los tejidos de la mama. Con el tiempo, puede propagarse hacia los ganglios linfáticos y otras áreas del cuerpo. Aparece como anomalías discretas en las mamografías y a menudo es palpable como un bulto discreto en el seno más pequeño que los cánceres lobulares.

Cuando los carcinomas ductales invasivos adquieren características diferenciadas, se denominan en base a sus características, como por ejemplo: carcinoma tubular, medular, mucinoso, papilar o cribiforme de la mama.

3. Otros tipos:

- a. Cáncer de mama inflamatorio: el cáncer se disemina hasta la piel de la mama, la mama esta enrojecida, hinchada, caliente y en ocasiones puede mostrar hoyuelos siendo conocido como peau d'orange (piel de una naranja). El enrojecimiento y la calidez ocurren porque las células cancerosas bloquean los vasos linfáticos en la piel.
- b. Enfermedad de Paget del pezón: condición en la cual las células anormales se encuentran solo en el pezón.

3.2. Estadificación.

Se determina atendiendo a 4 puntos fundamentales: tamaño y grado de invasividad del tumor, afección o no de ganglios linfáticos y presencia o no de metástasis. En su conjunto, esta información permite clasificar la progresión del cáncer en los estadios: 0, I, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV. Algunas de las pruebas llevadas a cabo en el proceso de estadificación son la biopsia del ganglio centinela, radiografía de tórax, tomografía computarizada (TAC) y exploración ósea. Asimismo, las técnicas de PET-scan (Tomografía por Emisión de Positrones) constituyen un examen complementario para detectar metástasis,

durante el tratamiento de quimioterapia, la respuesta de la paciente al tratamiento, su evolución posterior y posible reaparición.(3)



Figura 2: Pruebas del proceso de Estadificación

3.3. Tipos de cáncer de mama en base a biomarcadores tumorales.

Hoy en día, también existen minuciosos estudios para determinar el tipo de cáncer en base a las características moleculares de las células tumorales. Estos estudios consisten en la identificación de biomarcadores tumorales que, como veremos en este trabajo, son determinantes por su valor para determinar la elección del mejor tratamiento farmacológico y por su valor predictivo en cuanto a la evolución de la enfermedad y la prognosis. (4)

Un marcador molecular es un indicador de procesos biológicos patógenos o normales, o incluso de una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica y son una nueva herramienta para el diagnóstico molecular. La mayoría de estos marcadores son proteínas no obstante, los patrones de expresión génica y la identificación de alteraciones en el ADN de las células tumorales son también importantes biomarcadores.(4) Los biomarcadores tumorales más utilizados en cáncer de mama son:

1. Receptores de estrógeno (ER) y de progesterona (PR): Evaluación de la cantidad de ER y PR en el tejido canceroso.
2. Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2/neu): Estudio de la expresión génica así como del nº de receptores HER2/neu.
3. Pruebas multigénicas: Estudio de la expresión y actividad de múltiples genes en el tejido. Permite identificar otros tipos de cáncer de mama que son Triple negativo (ER, PR y HER2/neu negativos).

4. OBJETIVOS

El trabajo resume el estado actual de la farmacoterapia personalizada del cáncer de mama en base al tipo de biomarcadores tumorales, mecanismo de acción de los fármacos, ventajas e inconvenientes, reacciones adversas a medicamentos (RAMs), contraindicaciones así como otros datos de interés.

5. METODOLOGÍA

Este trabajo es una revisión bibliográfica de la farmacoterapia del cáncer de mama más indicada en base a la presencia de diferentes tipos de biomarcadores tumorales. Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda de artículos científicos, publicados en revistas indexadas y “peer reviewed” utilizando la base de datos “Pubmed”. Las palabras clave elegidas fueron por ejemplo: “Breast Cancer”, “Targeted Therapies”, “Hormone Therapy” entre otras. El periodo de publicación se restringió a trabajos publicados a partir del 2010, permitiendo la obtención de la información más actualizada tanto en español como en inglés. También se hizo uso de otras fuentes de información como sciCIELO (Scientific electronic Library Online), Instituto Nacional del Cáncer o “The American Cancer Society”. Finalmente este trabajo ha contado con la ayuda del departamento médico de Roche Farma facilitando información útil para la realización del mismo.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la actualidad, se definen tres líneas principales de actuación para el tratamiento del cáncer de mama: (i) la cirugía combinada en muchos casos con quimioterapia preoperatoria, (ii) la radioterapia y (iii) la farmacoterapia. Cada una de estas líneas se adecua a la situación específica del paciente teniendo en cuenta el estadio del cáncer, si se trata de un cáncer temprano, local u operable o por el contrario avanzado, recurrente o incluso metastásico, como también del estado menopáusico de la mujer o el tipo histológico del tumor.(5)

No obstante, nuestro objetivo se centra en la farmacoterapia que, además de considerar los factores comentados anteriormente, se basa principalmente en la presencia y tipo de biomarcadores tumorales, es decir ante qué tipo de cáncer a nivel molecular (subtipo tumoral) estamos. Así, diferenciaremos tres formas de actuación: **quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida anti-HER2** indicadas según los subtipos de biomarcadores tumorales y resumida en la tabla 3. (6,7)

6.1. Quimioterapia

La quimioterapia es una terapia sistémica dirigida a debilitar y destruir las células cancerosas presentes en el cuerpo ya sean en el sitio original del tumor o metastatizadas. Es importante diferenciar la **quimioterapia adyuvante**, referida a la quimioterapia establecida después de la cirugía con el objetivo principal de reducir el riesgo de reaparición del cáncer de seno, de la **quimioterapia neoadyuvante** empleada antes de la cirugía para reducir el tamaño

del tumor en aquellos cánceres localmente avanzados, pudiendo así aplicar una cirugía menos extensa.(8)

Tabla 3: Relación entre subtipo tumoral, descripción patológica y opciones de tratamiento

Subtipo tumoral	Descripción	Tratamiento
Luminal A	RE+ RP+ HER 2 negativo KI67 menor de 14%	Hormonoterapia (todos los casos) Quimioterapia(casos seleccionados)
Luminal B	Luminal B + HER – RE+ HER2- KI 67 mayor de 14% RP positivo/débil positivo	Hormonoterapia (todos los casos) Quimioterapia(mayoría)
	Luminal B + HER + RE+ HER 2+ Cualquier RP/cualquier KI67	Hormonoterapia (todos los casos) Quimioterapia(mayoría) Terapia dirigida ANTIHER2
HER 2 +	No luminal HER2 + RE Y RP -	Terapia dirigida ANTI-HER2 Quimioterapia
Triple negativo (ductal)	RE/RP – Her -	Quimioterapia

RE: receptor de estrógenos RP: receptor de progesterona
HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano tipo
Ki67:tasa de crecimiento tumoral.(7)

Son múltiples los fármacos que componen el arsenal terapéutico utilizado, siendo los más utilizados: (i) ciclofosfamida (agente alquilante), (ii) metotrexato, 5-fluorouracilo (antimetabolitos), (iii) antraciclinas (antibiótico citotóxico) capaz de alterar la replicación y transcripción proteica mediante el intercalado entre las bases de ADN y de inhibir la topoisomerasa tipo II. (9) (iv) taxanos (paclitaxel o docetaxel) inhibidores de la mitosis celular tras unirse a la b-tubulina. (10) No obstante, el éxito de la quimioterapia reside en varios aspectos importantes como la **combinación de citostáticos** que actúen sobre diferentes dianas terapéuticas, sin toxicidad cruzada, a las máximas dosis posibles y siempre en forma de ciclos secuenciales. Así, se establecen las principales combinaciones quimioterapéuticas (11):

1. AT: Adriamycin (doxorrubicina) y Taxotere (docetaxel)
2. AC: Adriamycin(doxorrubicina) y Cytosan(ciclofosfamida)
3. CMF: Cytosan (ciclofosfamida), metotrexato y fluorouracilo
4. FAC: fluorouracilo, Adriamycin (doxorrubicina) y Cytosan (ciclofosfamida)

La adecuación y elección del tratamiento que mejor se adapte a la situación del paciente es otro de los factores que contribuyen al éxito terapéutico interviniendo el **estadio de la enfermedad y subtipo tumoral**. La quimioterapia es válida para los estadios tempranos (estadio 0,I,IIA,IIB,III), recurrencia en el área de la mama así como estadios más avanzados: estadio III y IV ya siendo considerada enfermedad metastásica.(11)

Por otro lado y teniendo en cuenta el subtipo tumoral (receptores hormonales y HER-2), se recomienda según “The 13th St Gallen International Breast Cancer Conference (2013) Expert Panel” que:

- (i) En el tipo Luminal A se introduzca a la terapia endocrina regímenes quimioterapéuticos basados principalmente en las combinaciones CMF y AC.
- (ii) En el tipo Luminal B se incorporen regímenes que contengan antraciclinas y en ciertas situaciones taxanos.
- (iii) Para el cáncer HER+ es fundamental introducir una antraciclina como un taxano.
- (iv) En el cáncer triple negativo (ductal), la quimioterapia es la única vía de actuación y se recomienda el uso de una antraciclina y un taxano. Además muchos autores reconocen el platino o los regímenes que enfatizan los agentes alquilantes como específicamente requeridos.(12)

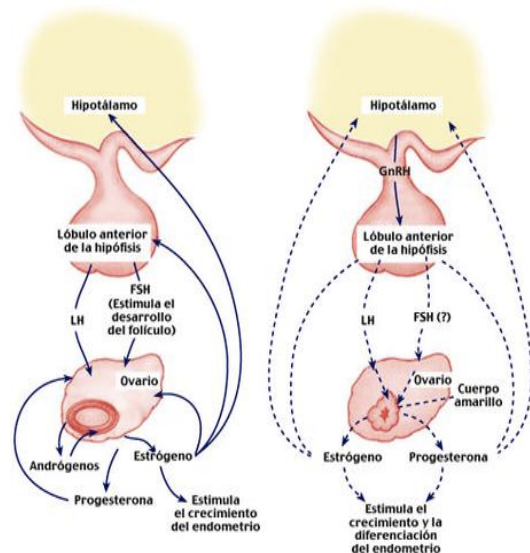
A pesar de los grandes beneficios y avances clínicos alcanzados con la quimioterapia, son muchas las RAMs asociadas (mielosupresión, alopecia, mucositis, cardiotoxicidad (antraciclinas), neurotoxicidad, náuseas, vómitos...) (9), debido principalmente a la falta de selectividad de las terapias citotóxicas que no discriminan las células sanas de rápido crecimiento.(13) El uso combinado de terapias dirigidas (terapia hormonal y terapia anti-HER2) permiten reducir la dosis de fármacos citotóxicos contribuyendo a una mayor eficacia y menor toxicidad.(13)

6.2. Hormonoterapia

Los estrógenos y progestágenos son producidas por los ovarios en mujeres premenopáusicas así como en otros tejidos como la grasa y piel tanto en mujeres premenopáusicas, posmenopáusicas y en hombres (en menor cantidad).(14)

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH), liberada por el hipotálamo estimula la síntesis y secreción de las hormonas adenohipofisarias: hormona estimulante de los folículos (FSH) y hormona luteinizante (LH). A su vez, la FSH y la LH estimulan la síntesis y secreción de hormonas gonadales respectivamente.(15)

Figura 3: Eje Hipotálamo-Hipofisario(16)



El estrógeno al unirse a su receptor (ER), promueve el desarrollo, mantenimiento de las características sexuales femeninas y crecimiento de huesos largos. Así como la unión de la progesterona con su receptor específico (PR) tiene su papel en el ciclo menstrual y embarazo.(14) No obstante dichas hormonas pueden promover el desarrollo de ciertos cánceres de seno conocidos con el nombre de sensibles o dependientes de hormonas (Luminal A/ Luminal B). Entre el 60%-75% de las mujeres con cáncer de mama presenta receptor de estrógeno positivo así como el 65% de estos cánceres son también receptores de progesterona positivo. La hormonoterapia o terapia hormonal será la opción terapéutica indicada en estos casos ya que reducirá la concentración de estrógeno en el cuerpo o impedirá que el estrógeno se una a las células del cáncer de mama. (17)

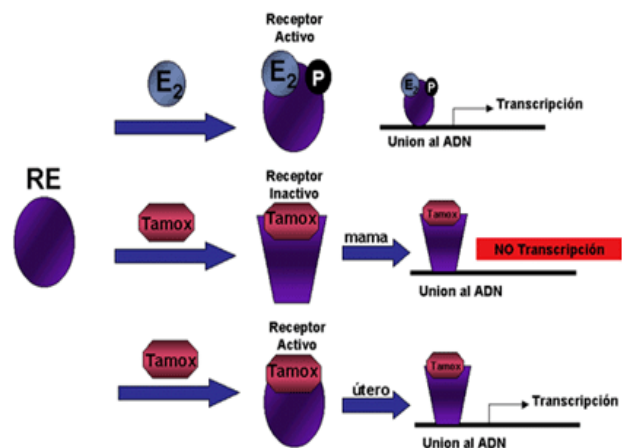
Así, la inhibición de la función ovárica es la primera estrategia hormonal a comentar en mujeres premenopáusicas. En muchos casos se recurre a una ablación ovárica quirúrgica (ooforectomía u ovariectomía) o por radiación. Por otro lado, la función ovárica se puede suprimir temporalmente mediante una castración farmacológica mediada por agonistas de la GnRH como la **goserelina (Zoladex), leuprolida (Leupron) o triptorelina (Decapeptyl)**, cuya administración a dosis farmacológicas y de manera no pulsátil resulta en la inhibición de hormonas. (15)

La segunda estrategia hormonal se basa en el **bloqueo de los efectos del estrógeno** en donde destacamos los **moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs) como tamoxifeno (Nolvadex)** en el cual nos centraremos principalmente, **raloxifeno (Evista) y toremifeno (Fareston)**. Los SERMs presentan una estructura química que les confiere afinidad para actuar como agonistas de los ER o como antagonistas, dependiendo del tejido.(14) Es por ello que aunque presenta ventajas importantes, esta terapia no está exenta de efectos secundarios. En la actualidad, se sigue buscando del SERM ideal: “antagonista de mama, endometrio y agonista de hueso, hígado y sistema cardiovascular”. (18)

El tamoxifeno (Nolvadex), antagonista en el tejido mamario y agonista estrogénico en hueso, endometrio y sistema cardiovascular, está indicado en mujeres y hombres diagnosticados con cáncer de mama con receptores de hormonas positivos en estadio avanzado o metastásico, así como en estadios temprano tras la cirugía, quimioterapia o radiación, permitiendo reducir el riesgo de recurrencia del cáncer. Además el tamoxifeno ha sido aprobado por la FDA como preventivo en mujeres con alto riesgo de la enfermedad.(19)

El tamoxifeno ayuda a detener la pérdida de tejido óseo después de la menopausia por su acción agonista a nivel del hueso así como a reducir la hipercolesterolemia generando un perfil cardiovascular más favorable.(18) No obstante, debido a su acción agonista en útero puede promover el cáncer de endometrio sobretodo en mujeres postmenopáusicas. También destaca el aumento del riesgo de tromboembolismos en pulmones y piernas, apoplejía, cataratas... Se han de considerar además las interacciones farmacocinéticas en pacientes tratados con antidepresivos de la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) así como otros fármacos capaces de inhibir la isoforma CYP2D6 encargada de dar lugar al metabolito activo del tamoxifeno. Igual atención se ha de prestar a pacientes que presenten disfunciones del CYP2D6.(19)

Figura 4: Mecanismo de acción del Tamoxifeno(20)



Como alternativa para reducir la RAMs asociadas a los SERMs, surgió el **fulvestrant (faslodex)**, antagonista del receptor de estrógenos (antiestrogeno puro) capaz de inhibir el desarrollo del tumor. Está indicado para mujeres postmenopáusicas que no responden a otras líneas de hormonoterapia como el tamoxifeno(14)

La última terapia hormonal se trata del **bloqueo en la producción de estrógenos** donde destacan **los inhibidores de la aromatasa**, grupo de fármacos inhibidores reversibles de la enzima que cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos en ovarios y otros tejidos como el **anastrozol (Arimidex)** y **letrozol (Femara)**. También hay inhibidores irreversibles como el **exemestano (Aromasin)**. Su utilidad se reduce a mujeres postmenopáusicas pues las mujeres premenopáusicas producen demasiada aromatasa y la eficacia de los inhibidores es más reducida a menos que se hicieran terapias combinadas con fármacos que bloquean la función ovárica, ya mencionados anteriormente.(14)

Los fármacos anastrozol y letrozol han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con cáncer de mama en estadio inicial. El exemestano tiene la misma indicación siempre y cuando el paciente haya sido anteriormente tratado con tamoxifeno. Por otro lado los tres fármacos mencionados están indicados para el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas en estadio avanzado tras la administración de tamoxifeno. Así mismo, es importante mencionar que aunque el exemestano y el anastrozol se

usan en la prevención del cáncer de mama, esta indicación no ha sido específicamente aprobada por la FDA.(14)

El uso de inhibidores de la aromataasa frente a la terapia convencional (tamoxifeno) para **mujeres posmenopáusicas en estadio inicial (terapia adyuvante)** ha supuesto grandes ventajas como la reducción del riesgo de recurrencia, la mejora de la supervivencia general y la disminución de efectos adversos, en particular dolor y rigidez articular. Así, las mejoras han sido significativas: (i) en mujeres que sustituyen la toma del tamoxifeno durante 5 años por un inhibidor de la aromataasa, (ii) en mujeres que reciben un tratamiento adicional con un inhibidor de la aromataasa tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno y (iii) en mujeres que cambian, tras 2-3 años de tamoxifeno a un tratamiento con un inhibidor de la aromataasa, completando así la terapia hormonal con un total de 5 años. (14)

Respecto al uso de estos fármacos en mujeres premenopáusicas, éste debe ser complementado con tratamientos que reduzcan la producción ovárica de hormonas. Un ensayo clínico de fase III ha demostrado que la supervivencia libre sin enfermedad aumenta en pacientes sometidas a terapias combinadas con supresión ovárica quirúrgica o farmacológica (un 91.1% en pacientes tratadas con exemestano y un 87.3% para las tratadas con tamoxifeno). (21) En la Tabla 4, se resume las principales terapias hormonales y sus indicaciones.

Tabla 4: Cuadro Resumen de las indicaciones en la terapia hormonal

Fármaco	Mujeres Premenopáusicas	Mujeres Postmenopáusicas	Estadio Inicial	Estadio tardío
Tamoxifeno	+	+	+	+
Fulvestrant	-	+	-	+ / tras tamoxifeno
Anastrozol	- (en combinación supresión ovárica)	+	+	+ / tras tamoxifeno
Letrozol	- (en combinación supresión ovárica)	+	+	+ / tras tamoxifeno
Exemestano	- (en combinación supresión ovárica)	+	+ / tras tamoxifeno	+ / tras tamoxifeno
+ : indicado - : no indicado				

6.3. Terapia Dirigida anti-HER2

El cáncer de mama HER positivo corresponde al 18-20% de los cánceres de mama (22). HER-2 se trata de un gen cuya expresión en muchos tejidos incluyendo la mama da lugar a los receptores 2 de factor de crecimiento epidérmico humano o HER-2.(23) El receptor HER-2 o Erb 2, junto a HER-1, HER-3 y HER-4 pertenecen a la misma familia de receptores enzimáticos con actividad tirosin quinasa.

Son glicoproteínas transmembrana con un dominio de unión al ligando extracelular (rico en cisteína), un segmento transmembrana lipófilo y un dominio intracelular con actividad tirosin quinasa catalítica (excepto HER 3).(24) Tras la unión del ligando al dominio extracelular, los HER sufren una

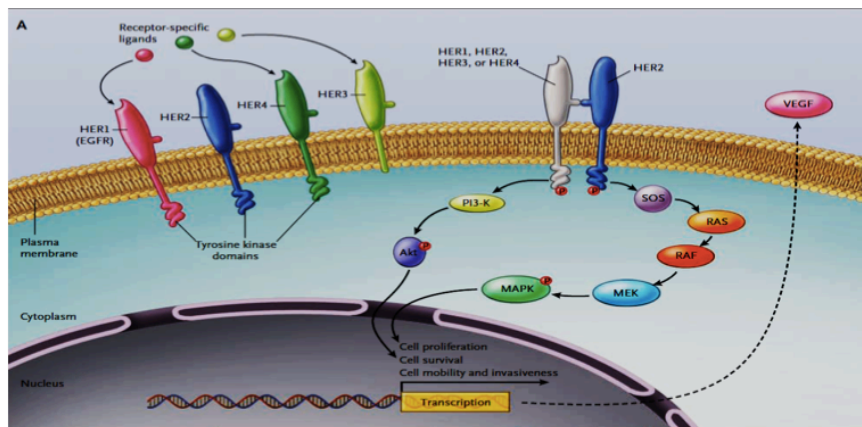


Figura 5: Mecanismo de Acción HER 2 (22)

homo- o hetero-dimerización, seguida de autofosforilación de los residuos de tirosina del dominio intracelular, que pone en marcha la activación de una gran variedad de vías de señalización intracelular: proteín-quinasas activadas por mitógenos (MAPK), fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), y proteína quinasa C (PKC) implicadas en la regulación del crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células mamarias.(24)

El cáncer de mama HER+ se caracteriza por la amplificación y/o sobreexpresión de dicho gen dando lugar a la división y crecimiento incontrolado de las células mamarias. Este tipo de cáncer es más agresivo en términos clínicos e histológicos y se acompaña de un mal pronóstico, riesgo de diseminación linfática, hematogénica y recurrencia (metástasis viscerales). Además

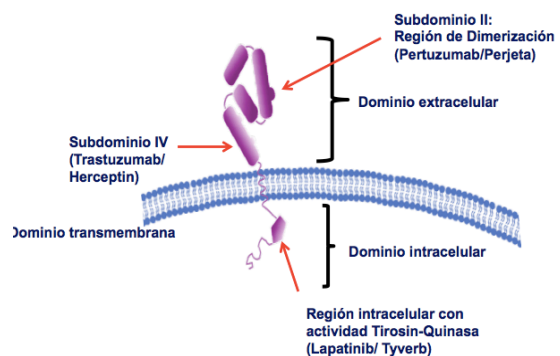


Figura 6: Dominios HER-2 (22)

hay una menor supervivencia libre enfermedad así como de supervivencia global. La terapia dirigida es la opción terapéutica mas adecuada ante dicho subtipo tumoral.(22)

Trastuzumab (Herceptin)

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 dirigido al subdominio IV de la porción extracelular del receptor HER-2, inhibiendo la vía de señalización puesta en marcha por el HER-2 por cuatro mecanismos de acción que explican su éxito terapéutico. (22)

- 1- La unión del Herceptin al HER-2 impide la dimerización y la activación de las vías de señalización (PI3K y MAPK) que llevará al bloqueo del ciclo celular, apoptosis y degradación del receptor.

- 2- Impide la formación de receptores truncados p95HER-2, forma muy activa del HER2 y principal mecanismo de resistencia a la terapia.
- 3- Activa el sistema inmunitario a partir de células Natural Killer que se unen al dominio Fc de Herceptin favoreciendo la liberación de sustancias que perforan la membrana de las células tumorales.
- 4- Finalmente inhibe la angiogénesis implicando una reducción del diámetro y volumen de los vasos sanguíneos que irrigan el tumor.

Herceptin tiene un papel fundamental en el tratamiento del **cáncer de mama metastásico** HER+. Aumenta la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en **monoterapia** en pacientes que han recibido, al menos, dos regímenes de quimioterapia (antraciclina y taxano) o, si el paciente no ha recibido previamente quimioterapia, en **combinación** con paclitaxel o docetaxel. Para pacientes con **cáncer HER+ y receptores hormonales positivos** esta indicado en **monoterapia** siempre y cuando la **terapia hormonal haya fracasado** y en **combinación** con un **inhibidor de la aromatasa** en pacientes postmenopáusicas que no han recibido trastuzumab previamente.(25)

Por otro lado, Herceptin está indicado en el tratamiento del **cáncer de mama precoz** HER-2+ tras cirugía, radioterapia (si procede) y quimioterapia neoadyuvante. También después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida en combinación con paclitaxel o docetaxel. No obstante, no solo está indicado después de las intervenciones señaladas sino concomitantemente con quimioterapia adyuvante basada en docetaxel y carboplatino o en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin. (25)

Sin embargo, solo el 35% de los tumores que sobreexpresan HER-2 responden al tratamiento. Más aún, el 70% de los pacientes responde a la terapia inicial pero pierde eficacia en un periodo de un año. La resistencia a trastuzumab ya sea *de novo* o adquirida es un desafío clínico a superar potenciando el desarrollo de múltiples fármacos y estrategias terapéuticas que sirvan como alternativa ante dicho

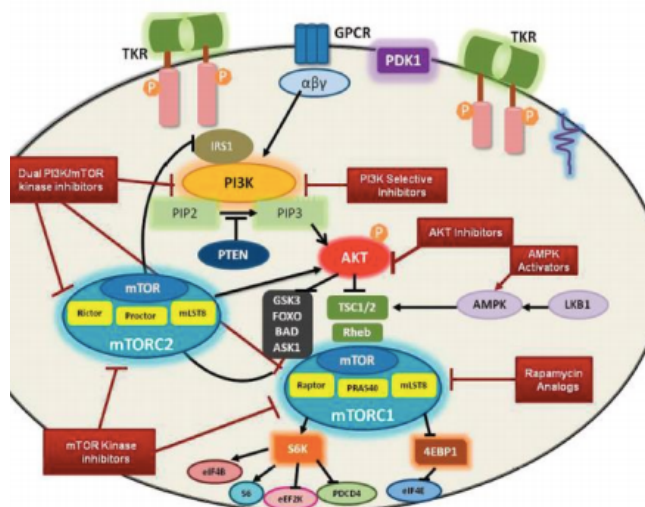


Figura 7 : Estrategias ante resistencias terapéuticas(26)

problema. Se han propuesto diferentes mecanismos moleculares complementarios y responsables de esta resistencia, entre los que destacan los siguientes (ver Figura 7): (26)

En primer lugar las mutaciones en HER-2 pueden inducir la proteólisis del dominio extracelular del receptor, generando **la isoforma p95HER-2**, con actividad quinasa pero carente de dominio extracelular (sitio de unión de trastuzumab) siendo así capaz de poner en marcha las vías de señalización a pesar de la presencia de trastuzumab.(1) El **Lapatinib**, un inhibidor de los dominios intracelulares con actividad tirosin-quinasa podría hacer frente a dicho mecanismo de resistencia al igual que la combinación de **trastuzumab y quimioterapia**.(27)

En segundo lugar el **incremento de expresión de otros receptores tirosin-quinasa** en el paciente con cáncer puede influir en la resistencia al trastuzumab como ocurre en el caso del receptor del **factor de crecimiento insulínico o el receptor HGFR (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos)**. Estas resistencias son un campo en pleno estudio sobre el que trabajar en el desarrollo de por ejemplo, **futuros inhibidores HER e IGF1R** (factor de crecimiento insulínico) o **la introducción junto a lapatinib de inhibidores de HGFR como carbozantinib** que están en desarrollo clínico. (27)

Finalmente, las **alteraciones en la vía PI3K/AKT/mTOR** parecen ser uno de los principales mecanismos de resistencia pues llevan a la sobreexpresión de dicha vía proliferativa a pesar del bloqueo HER. Estas alteraciones se explican mediante la pérdida de PTEN (regulador negativo de la ruta PI3K) o la mutación en la subunidad catalítica de PI3K. Existen múltiples opciones frente a dicha resistencia: (i) el uso conjunto de **pertuzumab** (ensayo CLEOPATRA); (ii) el uso conjunto de **ado-trastuzumab** (se comentarán más adelante); (iii) el uso de **inhibidores mTOR** en desarrollo, capaces de inhibir los dos complejos mTORC1 y mTORC2 siendo más eficaces que Everolimus (inhibidor selectivo de mTORC1), así como (iv) el uso de **inhibidores de AKT o inhibidores de las diferentes isoformas de PI3K (buparlisib)** que se encuentran en desarrollo clínico. (27)

Lapatinib (Tyverb)

Se trata de un inhibidor reversible de los dominios intracelulares tirosin-quinasa de los receptores HER-1 y HER-2 capaz de frenar el crecimiento tumoral. Es la **primera terapia oral** aprobada para el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica que sobreexpresan HER-2 pudiendo ser combinado con capecitabina en aquellos pacientes que han progresado tras recibir tratamiento con antraciclinas, taxanos y trastuzumab o, en combinación con trastuzumab si la paciente ha experimentado una mejoría en tratamiento previos con

trastuzumab y quimioterapia. Además esta indicado con un inhibidor de la aromatasa (letrozol) para mujeres con receptor hormonal positivo. (28)

La combinación de lapatinib y trastuzumab además de hacer frente a las posibles resistencias gracias a sus mecanismos complementarios, permite un aumento de la supervivencia global de 14 meses para la terapia combinada frente 9,5 meses para la monoterapia con lapatinib (estudio Blackwell et al) (29,30) y prolonga la supervivencia libre de enfermedad mientras mejora o mantiene la calidad de vida a corto plazo(estudio Wu et al). (29,31)

A diferencia del lapatinib, el neratinib y afatinib son fármacos inhibidores irreversibles de tirosin-quinasa de segunda generación efectivos vía oral. El afatinib se encuentra en desarrollo clínico para el tratamiento de cáncer de mama (32) y neratinib está aprobado por la FDA en pacientes con cáncer de mama HER-2+ en estadio inicial que ha terminado al menos un año la terapia con trastuzumab (33). No obstante, en Europa ha sido denegada la autorización por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). (34)

Pertuzumab (Perjeta)

Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de HER-2 impidiendo la heterodimerización y en consecuencia originando la inhibición de la señalización intracelular mediada por ligando a través de las vías MAPK Y PI3K llevando a la apoptosis celular. (35)

Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel (tratamiento adyuvante) para pacientes con cáncer de mama metastásico que no han recibido previo tratamiento antiHER2 o quimioterapia. La eficacia fue demostrada a nivel del ensayo CLEOPATRA donde se pudo comprobar como la combinación de estos tres fármacos (trastuzumab + docetaxel + perjeta) frente a líneas terapéuticas en ausencia de perjeta (trastuzumab + docetaxel) obtenían una mayor supervivencia libre de progresión, supervivencia global, duración y tasa de respuesta. Además el tratamiento neoadyuvante en combinación con trastuzumab y quimioterapia en cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con alto riesgo de recaída será otra de sus indicaciones tal y como se describe en la AEMPS. Finalmente entre las RAMs destacan: hipersensibilidad/anafilaxia, neutropenia febril, diarrea, disfunción ventricular izquierda.(35)

Ado-Trastuzumab Emtansine (Kadcyla)

Conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra HER-2, el cual contiene el anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-HER-2 (trastuzumab) unido mediante un enlace tioeter (MCC) a un inhibidor microtubular DM1 (MCC+DM1: emtansina). La conjugación confiere selectividad sobre las células tumorales que sobreexpresan HER-2 permitiendo la internalización tras la interacción con el receptor y posterior degradación lisosomal, liberando los catabolitos citotóxicos, que llevarán a cabo la acción mediante la combinación de diferentes mecanismos. En primer lugar el trastuzumab, como parte del conjugado actúa según se ha explicado anteriormente y el componente citotóxico DM1 inhibe la polimerización de tubulina deteniendo así el ciclo celular en fase G2/M. Finalmente, el enlace covalente MCC posibilita la liberación sistémica y el transporte de DM1 hacia dianas específicas.(36)

La combinación de dichos mecanismos permite que este indicado como agente único para pacientes con cáncer de mama HER+ metastásico que han recibido previamente trastuzumab y/o un taxano o, que hayan manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses tras su terminación. Con respecto al perfil de toxicidad de dicho medicamento se ve disminuido debido al transporte selectivo hacia las células cancerosas. No obstante, destacamos las siguientes reacciones ($\geq 25\%$) náuseas, fatiga, cefalea y de mayor gravedad trombocitopenia, transaminasas elevadas ,anemia...(36)

7. CONCLUSIONES

Junto con la detección precoz, diagnóstico histológico y estadificación de la enfermedad, la identificación de biomarcadores tumorales y el desarrollo de fármacos dirigidos a ellos es un gran avance en el tratamiento personalizado del cáncer de mama y por tanto esencial en el desenlace de la patología.

La quimioterapia, aunque válida para cualquier estadio y subtipo tumoral, sigue siendo la única terapia de elección a nivel del cáncer triple negativo o ductal. Sin embargo, el resto de subtipos tumorales son susceptibles de ser tratados mediante las terapias dirigidas que, junto con regímenes con antraciclinas, taxanos u otras combinaciones, adquieren un papel coadyuvante esencial aumentando la eficacia terapéutica y reduciendo la toxicidad asociada a la quimioterapia.

La hormonoterapia, también siendo una terapia dirigida está indicada en combinación con quimioterapia en casos específicos de cáncer Luminal A y en la mayoría de los casos de cáncer Luminal B. La terapia de referencia es el tamoxifeno (SERM) pero los antagonistas

puros como el fulvestran o los fármacos inhibidores de la aromatasa ofrecen cada vez más alternativas y beneficios frente a las RAMs asociadas al uso de tamoxifeno de gran utilidad para mujeres postmenopáusicas como premenopáusicas junto con ooforectomía.

El pesimismo frente la mala prognosis del cáncer HER-2+, ha ido pasando a unas expectativas más optimistas gracias al desarrollo de terapias dirigidas anti-HER-2, (trastuzumab, lapatinib...), tras observar la eficacia y seguridad de estas nuevas estrategias reflejadas en el aumento de las remisiones del cáncer y la mejora de la calidad de vida del paciente.

A pesar de los avances que han tenido lugar en los últimos años y revisados en este trabajo, el cáncer de mama sigue siendo un problema de salud a nivel mundial. Se trata de un campo de estudio en constante evolución, donde los laboratorios invierten un gran esfuerzo en la investigación molecular, la identificación de nuevos biomarcadores y dianas farmacológicas para el desarrollo de nuevos fármacos que solos, o en terapias combinadas, presenten potencial terapéutico y la capacidad de enfrentarse al reto de las resistencias a tratamientos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Cáncer de mama en mujeres. La situación del Cáncer en España. 7:80.
2. Federación de Sociedades Españolas de oncología. Cancer incidence in Spain, 2015. Red española de registros del cáncer. 2017: 21-22.
3. National Cancer Institute. Breast cancer treatment. Patient version. PDQ Adult Treatment Editorial Board. 2018: 3-16.
4. Bruna Karina Banin Hirata, Julie Massayo Maeda Oda, Roberta Losi Guembarovski, Carolina Batista Ariza, Carlos Eduardo Coral de Oliveira, and Maria Angelica Ehara Watanabe. Molecular Markers for Breast Cancer: Prediction on Tumor Behavior. Hindawi Publishing Corporation. 2014; 2:2-5.
5. National Cancer Institute. Breast cancer treatment. Health profesional versión. PDQ Adult Treatment Editorial Board. 2018: 15-38.
6. Fernando Moreno Servicio de Oncología Hospital Clínico San Carlos. Tratamiento Local. Cáncer de Mama. 2015; 3-16.
7. Fernando Moreno Servicio de Oncología Hospital Clínico San Carlos. Estadios iniciales. Tratamiento sistémico del cáncer de mama. 2015: 5-30
8. Cancer.org. [Internet]. Estados Unidos: American Cancer Society; 2015. [consultado el 26/3/2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/quimioterapia-para-el-cancer-de-seno.html>.
9. Benedí Juana, Gómez Del Río M Ángeles. Fármacos Antineoplásicos I. Formación continuada. 2006; 20(2): 2-5.
10. Benedí Juana, Gómez Del Río M Ángeles. Fármacos Antineoplásicos II. Formación continuada. 2006; 20(3):1-2.
11. BreastCancer.org. [Internet]. Estados Unidos: 2018. [consultado 1/4/2018]. Disponible en: http://www.breastcancer.org/es/tratamiento/quimioterapia/combinacion_quimioterapia.
12. A.Goldhirsch, E.P.Winer, A.S.Coates, R.D.Gelber, M.Piccart-Gebhart, B.Thurlimann et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Annals of Oncology. 2013; 24 (9): 2206-2223.
13. Cancer.gov. [Internet]. Estados Unidos: Instituto Nacional del Cáncer; 2018. [consultado el 3/4/2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas#q1>

14. Cancer.gov. [Internet]. Estados Unidos: Instituto Nacional del Cáncer; 2017. [consultado el 3/4/2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/hoja-informativa-terapia-hormonal-seno>.
15. Prieto-Gómez Bertha, Velázquez-Paniagua Mireya. Fisiología de la reproducción: hormona liberadora de gonadotropinas?. Rev Fac Med UNAM. 2014; 45(16): 2-5.
16. Imagen tomada de <https://www.mindomo.com/es/mindmap/eje-hipotalamico-hipofisario-gonadal-en-hembras-y-machos-782c9060293648358240d61a34240ce9>. [consultado 13/5/18].
17. BreastCancer.org. [Internet]. Estados Unidos: 2012. [consultado 3/4/2018]. Disponible en: http://www.breastcancer.org/es/tratamiento/hormonoterapia/que_es.
18. L. Pérez Edo. Moduladores selectivos del receptor estrogénico. Rev Esp Reumatol. 2014. 31(1): 13-17.
19. Ficha técnica de Tamoxifeno. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63774/FT_63774.pdf [consultado el 4/4/2018]
20. Imagen tomada de <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=78&n=3012&m=4&e=3016> [consultado 3/4/2018]
21. William D Figg, Katherine Cook, Robert Clarke. Aromatase inhibitor plus ovarian suppression as adjuvant therapy in premenopausal women with breast cancer. Cancer biology and therapy. 2014; 15(12): 1586–1587.
22. Beatriz Navarro. Medical Manager Herceptin. Formación ROCHE HERCEPTIN. 2018.
23. Wong DJ, Hurvitz SA. Recent advances in the development of anti-HER2 antibodies and antibody-drug conjugates. Ann Transl Med. 2014; 2(12): 122.
24. Incorvati JA, Shah S, Mu Y, Lu J. Targeted therapy for HER2 positive breast cancer. J Hematol Oncol. 2013; 3: 6-38
25. Ficha técnica de Herceptin. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf [consultado 15/4/2018]
26. Espín Armas, Estefanía Alejandra. Estudio de inhibidores de la ruta PI3K/AKT/mTOR en líneas celulares de carcinoma de mama con sobre-expresión de HER2, resistentes a Trastuzumab. 2014.
27. Debora de Melo Gagliato, Denis Leonardo Fontes Jardim, Mario Sergio Pereira Marchesi, Gabriel N. Hortobagyi. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer. Oncotarget. 2017; 7(39): 64431–64446.
28. Ficha técnica de Tyverb. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf
29. C. García-Muñoz, S. Cortijo-Cascajares, I. Cañamares-Orbis, M. P. Goyache-Goñi, J. M. Ferrari-Piquero. Lapatinib plus trastuzumab for HER-2 positive metastatic breast cancer: Experience of use. Farm Hosp. 2014; 38(2).
30. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB-2 positive, Trastuzumab-refractory Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2010; 28: 1124-1130.
31. Wu Y; Amonkar M, Sherrill B, O'Shaughnessy J, Ellis C; Baselga J. Impact of lapatinib plus trastuzumab versus single-agent lapatinib on quality of life of patients with trastuzumab-refractory HER2+ metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2011; 22: 2582-2590
32. Hurvitz SA, Shatsky R, Harbeck N. Afatinib in the treatment of breast cancer. Expert Opin Investig Drugs. 2014; 23(7): 1039-1047.
33. Ficha técnica de Neratinib. Disponible en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208051s0001b1.pdf [consultado 16/4/2018]
34. Ema.Europa [Internet].Europa: Agencia Europea del Medicamento. [consultado 16/4/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004030/smops/Negative/human_smop_001264.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
35. Ficha técnica de Perjeta. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf [consultado 17/4/2018]
36. Ficha técnica de Kadcyła. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf [consultado 18/4/2018].