



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE MAMA**

Autor: Paula Zamora Bécares

Tutor: José A. Guerra Guirao

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE.

RESUMEN	- 2 -
ABSTRACT	- 2 -
I. INTRODUCCIÓN	- 3 -
II. OBJETIVOS	- 3 -
III.MATERIAL Y MÉTODOS	- 4 -
IV.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 4 -
1. EPIDEMIOLOGÍA	- 4 -
2. CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN	- 5 -
2.1. Clasificación.....	- 5 -
2.2. Estadificación.....	- 6 -
3. TRATAMIENTO.	- 6 -
3.1. Esquemas quimioterápicos “clásicos”.	- 7 -
3.2. Tratamiento hormonal	- 7 -
3.3. Nuevas dianas	- 8 -
3.3.1. Inhibidores de la dinámica de los microtúbulos	- 8 -
Mecanismo de acción.....	- 8 -
Eficacia clínica.....	- 9 -
3.3.2. Terapias dirigidas: Inmunoterapia	- 10 -
3.3.2.1. Tratamiento anti-HER2.....	- 10 -
3.3.2.2. Células asesinas inducidas por citoquinas (CIK).....	- 12 -
3.3.2.3. Terapias combinadas: Integración inmuno-radioterapia en el cáncer de mama.....	- 13 -
Agonistas TLR (Toll like receptor).....	- 13 -
Inhibidores del Factor de crecimiento tisular β (TGF- β).	- 13 -
3.3.2.4. Fármacos inmunomoduladores.	- 14 -
Inhibidores del receptor de muerte programada - PD-1/PD-L1	- 14 -
Anticuerpos contra el Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico - CTLA-4)	- 15 -
Anticuerpos contra el gen 3 de activación linfocitaria (LAG3).....	- 16 -
3.3.3. Nuevas dianas en terapia hormonal	- 16 -
Palbociclib.	- 17 -
Ribociclib y abemaciclib	- 18 -
V. CONCLUSIÓN	- 18 -
VI.BIBLIOGRAFÍA	- 19 -

RESUMEN

El cáncer de mama es, dentro de las mujeres, el tumor más frecuente tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo cuyo índice de casos diagnosticados crece a lo largo de los años.

Es gracias a los avances en investigación lo que ha determinado el descenso en la mortalidad debido a esta patología, que, si bien presenta un elevado arsenal terapéutico, un elevado esfuerzo se está invirtiendo en la búsqueda de nuevas dianas con el fin de aumentar la eficacia, efectividad y seguridad de la farmacoterapia.

Los avances en biología molecular permiten una clasificación exhaustiva con el fin de buscar la terapia individualizada con la que se obtengan los mejores resultados. Desde que se ha observado la respuesta inmune en pacientes con cáncer de mama frente al tumor, el campo de la inmunoterapia y terapia hormonal lleva a cabo un elevado número de ensayos clínicos, gracias a los cuales comienzan a redactarse nuevos informes de posicionamiento de fármacos recientemente comercializados, con evidencias de eficacia incluso en los tipos de cáncer de mama más agresivos.

Palabras clave: cáncer de mama, inmunoterapia, microtúbulos, inhibidores de ciclina dependiente de kinasa 4/6, inmunomoduladores, terapia hormonal.

ABSTRACT

Breast cancer is, among women, the most frequent tumor in both developed and developing countries with a rate of diagnosed cases that grows with the years.

It is thanks to research developments in the field that the mortality rate deriving out of this pathology has decreased, and, notwithstanding the high therapeutic arsenal, an increased effort is being made in improving the efficacy, efficiency and security of the pharmacotherapy.

Advances in molecular biology allow for an exhaustive classification with the aim of individualising the therapy, which will in turn result in better outcomes. The immunotherapy and endocrine therapy fields have carried out numerous reports since immune responses in breast cancer patients were observed. All of which has resulted in the release of new reports relating to the position of drugs, which prove to be effective even in the most aggressive type of breast cancers.

Key words: breast cancer, immunotherapy, microtubule, cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, immune checkpoints therapy, endocrine therapy.

I. INTRODUCCIÓN

En España, el tumor más diagnosticado en mujeres es el cáncer de mama, con alrededor de 27.000 nuevos casos anuales y cuya incidencia va en aumento. Entre los factores de riesgo se incluyen genéticos, reproductivos y endocrinos como el uso de anticonceptivos orales, no haber tenido hijos, alteraciones menstruales, así como potenciales factores modificables como obesidad, consumo de alcohol, tabaco, tratamiento hormonal menopáusico o inactividad física [1].

Gracias a tratamientos, cada vez más innovadores e individualizados, se ha aumentado la supervivencia de esta patología en un 20% entre los años 70 y la actualidad, siendo en nuestro país de un 89,2% tras cinco años, aunque esta tasa cae hasta un 24% en el estadio más avanzado de la enfermedad [1].

El tratamiento terapéutico puede variar entre pacientes atendiendo al estadio de la enfermedad (0-IV según la clasificación TNM), el subtipo molecular, el grado histológico y otros factores clínicos. En estadios iniciales el objetivo del tratamiento es eliminar el tumor quirúrgicamente, precedido o no de tratamiento neoadyuvante y posteriormente administrar un tratamiento adyuvante con radioterapia y/o tratamiento sistémico, dentro del cual se incluye (quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia y terapia biológica). Para pacientes con recaída a distancia o local inoperable será el tratamiento sistémico la mejor opción, así como para pacientes que presenten cáncer de mama metastásico, cuyo tratamiento se encontrará encaminado en mantener o incrementar la calidad de vida, y en la medida de lo posible, aumentar la supervivencia.

Gracias al desarrollo de la inmunología, biología molecular y farmacogenómica, la inmunoterapia se ha convertido en un campo prometedor que está progresando rápidamente en la última década desde que nuevas investigaciones evidencian una respuesta inmunogénica adaptativa contra el tumor, la cual comienza en los primeros estadios de la enfermedad, detectada tanto en sangre periférica como en el mismo. Así como además se ha evidenciado el papel fundamental de las ciclinas dependientes de kinasa 4/6 (CDK4/6) en la proliferación celular, diana que está permitiendo el desarrollo de nuevos fármacos.

II. OBJETIVOS

Objetivo principal: realizar una revisión sobre la búsqueda de nuevas dianas para el abordaje terapéutico del cáncer de mama.

Objetivos secundarios:

- Proporcionar una visión general sobre el cáncer de mama.

- Proporcionar una visión general y del papel de las terapias biológicas para su abordaje terapéutico.
- Aclarar los pasos futuros en la investigación de nuevas terapias.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo se plantea como una revisión bibliográfica acerca de las nuevas dianas terapéuticas contra el cáncer de mama, tanto aquellas en fase de investigación clínica, como las ya aprobadas y comercializadas en nuestro entorno.

Para ello se ha procedido a la búsqueda de información en diferentes fuentes bibliográficas tanto internacionales como MedLine, Scopus, PubMed, etc, como nacionales, siendo un ejemplo MEDES. Entre la estrategia de búsqueda, introduje los términos de cáncer de mama, inmunoterapia, etc. Los artículos se seleccionaron atendiendo a su año de publicación (limitando los estudios publicados a partir del año 2015 hasta la actualidad), el idioma, inglés o español, y a su índice de impacto. Otros criterios de inclusión fueron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos experimentales in vitro, ensayos clínicos en pacientes adultos con cáncer y estudios que valoren la mortalidad, morbilidad o la calidad de vida en términos de supervivencia, recurrencias y toxicidad.

Con el fin de realizar un análisis crítico, se han revisado fichas técnicas de los medicamentos aprobados en España y en la Unión Europea, así como se han incluido guías de actuación vigentes e Informes de Posicionamiento Terapéutico.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

1. Epidemiología

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres occidentales, con 425.000 nuevos casos diagnosticados en Europa anualmente y constituye la principal causa de muerte en el mundo, en mujeres de entre 20 y 59 años. Según estos datos, y teniendo en cuenta la actual incidencia por edad, aproximadamente una de cada doce mujeres desarrolla esta enfermedad antes de llegar a los setenta y cinco años, lo que supone una probabilidad de, aproximadamente, el 8%. La incidencia del cáncer de mama en nuestro país se mantiene por debajo de la media de la Unión Europea [2].

Por otra parte, se estima que, en España, en el año 2017, los tumores más frecuentemente diagnosticados en mujeres fueron los de mama, colon, útero, pulmón, ovario, páncreas, estómago, linfoma no Hodgkin, melanoma cutáneo y cérvix (Figura 1) [3].

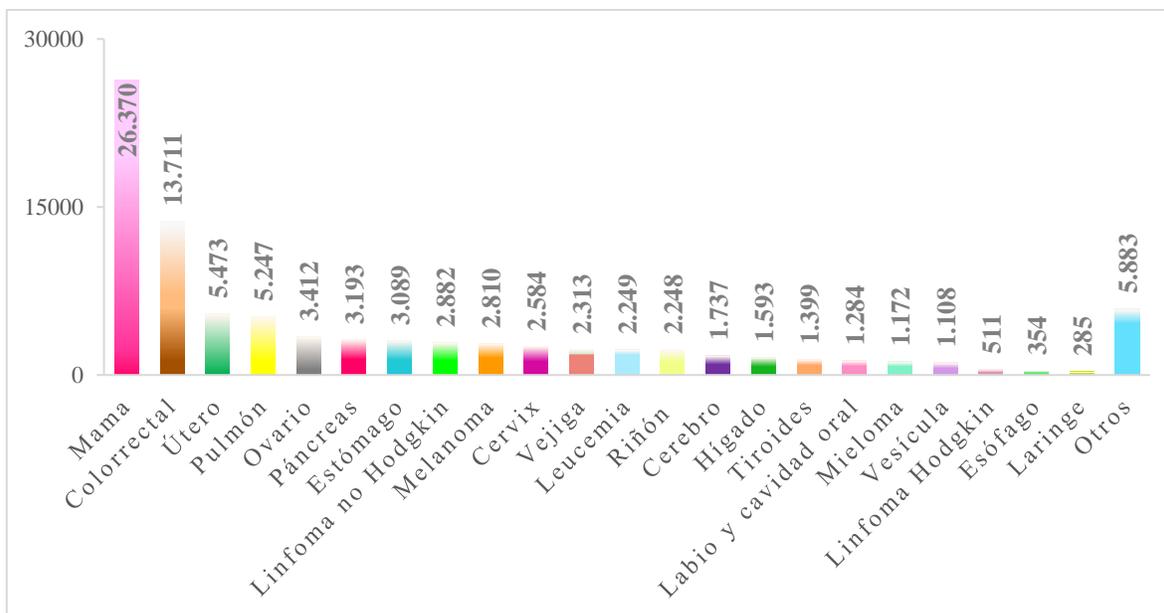


Figura 1. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en mujeres en el año 2017. Datos procedentes de GLOBOCAN 2012, extrapolados a los datos de la población española para el año 2017 proporcionada por el INE. Elaboración propia [3].

2. Clasificación y estadificación

2.1. Clasificación

A nivel molecular el cáncer de mama puede ser clasificado según los receptores hormonales para estrógenos (ER) y progesterona (PR), así como el receptor HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*). Atendiendo a esta clasificación, encontramos cuatro subtipos: Luminal A (ER⁺/ PR⁺/ HER2⁻, grado 1 o grado 2), Luminal B (ER⁺/ PR⁺/ HER2⁺, o ER⁺/ PR⁺/ HER2⁻ grado 3), HER2 sobreexpresado (ER⁻/ PR⁻/ HER2⁺) y cáncer de mama triple negativo (TNCB, ER⁻/ PR⁻/ HER2⁻) [4].

Luminal A presenta un buen pronóstico, siendo el tratamiento la terapia hormonal debido a la elevada sensibilidad. Luminal B está asociada a una elevada tasa de proliferación celular dentro del cual, el subtipo HER2⁻ se trata con terapia hormonal y quimioterapia mientras que HER2⁺ se realiza con quimioterapia, tratamiento anti-HER2 y terapia hormonal [4].

En pacientes que presenten tumores con receptor hormonal positivo, el tratamiento hormonal es una opción, siempre y cuando la agresividad del tumor, la afectación visceral y la sintomatología no indiquen el uso de quimioterapia. Por último, TCNB no presenta un tratamiento estándar, aunque se sugiere con quimioterapia debido a características biológicas únicas y una elevada heterogenicidad [4].

Gracias a progresos en diagnósticos precoces, el cáncer de mama se ha convertido en una patología tratable siendo la resistencia al tratamiento el mayor obstáculo.

2.2. Estadificación

Como en el resto de tumores, todos los subtipos de cáncer de mama se clasifican en estadios según la extensión de la enfermedad (Tabla 1). El sistema de clasificación TNM se basa en el tamaño del tumor (T) y su extensión a los ganglios linfáticos regionales (N) o a otras partes del cuerpo (M). El estadio, por lo general, no se conoce hasta después de la cirugía en la que se extirpa el tumor y se analiza el estado de los ganglios axilares [1].

Tabla 1: Estadificación (TNM) del cáncer de mama. Elaboración propia [1].

Estadio 0 o carcinoma in situ:
Carcinoma lobulillar in situ: lesión en la que hay células anómalas en el revestimiento del lobulillo. Raramente se convierte en cáncer invasor pero aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama tanto en la mama de la lesión como en la contralateral.
Carcinoma ductal in situ o carcinoma intraductal: lesión en la que hay células anómalas en el revestimiento de un conducto. No es una lesión invasiva pero si se deja evolucionar, puede convertirse en un carcinoma infiltrante o invasor.
Estadio I.
El tumor mide menos de 2 cm y no se ha diseminado fuera de la mama.
Estadio II. Incluye cualquiera de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none"> ➤ El tumor mide menos de 2 cm pero ha afectado a ganglios linfáticos de la axila. ➤ El tumor mide de 2 a 5 cm (con o sin diseminación ganglionar axilar). ➤ El tumor mide más de 5 cm pero no ha afectado a los ganglios linfáticos axilares.
Estadio III o localmente avanzado. A su vez se divide en:
Estadio IIIA. Incluye los siguientes:
<ul style="list-style-type: none"> ➤ El tumor mide menos de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares de forma palpable o a los ganglios situados detrás del esternón. ➤ El tumor mide más de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares o a los ganglios situados detrás del esternón.
Estadio IIIB.
Es un tumor de cualquier tamaño que afecta a la pared del tórax o a la piel de la mama.

3. Tratamiento.

En los últimos 50 años se ha producido una revolución en el tratamiento farmacológico del cáncer de mama. Tras los agentes quimioterápicos tradicionales (adriamicina, ciclofosfamida, etc.) usados como terapia única hasta los años 70, aparecieron los primeros fármacos antiestrógenos (tamoxifeno) y, cerca del cambio de milenio, el primer anticuerpo monoclonal para el cáncer de mama HER2⁺ (trastuzumab). Estos nuevos agentes han supuesto un cambio radical en la historia de la enfermedad. Asimismo, los avances en el conocimiento molecular, las nuevas clasificaciones y las recientes plataformas que analizan los genes de un tumor, como Mamaprint® y Oncotype® ayudan a predecir el riesgo de

recaídas y a tomar decisiones respecto al tratamiento. Aunque hay protocolos de tratamiento para cada estadio y tipo tumoral, existen generalidades que merecen ser mencionadas [5]:

- Los tumores con receptores hormonales positivos son, en general, susceptibles de tratamiento hormonal.
- Los tumores con sobreexpresión o amplificación de HER2, suelen responder a terapias dirigidas anti-HER2 (anticuerpos monoclonales como trastuzumab o pequeñas moléculas como lapatinib, etc.)
- Los tumores triple negativos, debido a su agresividad se están ensayando terapias similares a las empleadas en el cáncer de pulmón (combinaciones con platino).

3.1. Esquemas quimioterápicos “clásicos”.

Los regímenes de quimioterapia más comúnmente utilizados son [5, 6]:

- CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo.
- CAF (FAC): ciclofosfamida, doxorubicina o epirubicina y 5-fluorouracilo o CEF (FEC), si se emplea epirubicina en vez de doxorubicina.
- AC, EC: doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida.
- TAC: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida.
- ACT: doxorubicina y ciclofosfamida seguida de paclitaxel o docetaxel. Trastuzumab se puede administrar con el paclitaxel o el docetaxel en tumores HER2⁺.
- TC: docetaxel y ciclofosfamida.

3.2. Tratamiento hormonal

Sólo es útil en pacientes con tumores receptores hormonales positivos y se usan cuando sólo hay enfermedad en los huesos o en tejido blando así como cuando hay afectación de órganos como el hígado o el pulmón pero con poca repercusión clínica [7].

Con respecto al tipo de tratamiento hormonal, es importante tener en cuenta si la mujer se encuentra en periodo pre- o post-menopáusica, y si ha recibido tratamiento hormonal previo [7]:

- En pacientes post-menopáusicas:
 - Inhibidor de la aromatasa (IA) durante 5 años: Anastrozol (1 mg/día), Letrozol (2,5 mg/día), Exemestano (25 mg/día).
 - Tamoxifeno (20 mg/día) durante 2-3 años, seguido de inhibidor de la aromatasa hasta completar 5 años, o después de completar 5 años con inhibidor de la aromatasa.

- Tamoxifeno (20 mg/día) 5 años, seguido de IA 5 años, sobre todo en pacientes con ganglios positivos.
- Tamoxifeno (20 mg/día) 5 años si hay contraindicación para IA.
- En pacientes pre-menopáusicas:
 - Tamoxifeno 20 mg/día ± supresión de la función ovárica al menos 2 años (goserelina 3,6 mg sc. cada 4 semanas) (menores de 40 años).
 - Si existe contraindicación para tamoxifeno: Análogos-LHRH+IA 5 años.

3.3. Nuevas dianas

3.3.1. Inhibidores de la dinámica de los microtúbulos

Eribulina o Halaven® es un inhibidor no taxano de la dinámica de los microtúbulos, análogo sintético, estructuralmente simplificado de la halicondrina B, producto natural aislado de la esponja marina *Halichondria okadai* en 1986 [8].

Actúa a nivel de los microtúbulos, componente esencial del citoesqueleto de las células, siendo estructuras dinámicas formadas por heteropolímeros de α y β tubulina que juegan un papel indispensable en la mitosis [9]. Los agentes que interfieren sobre los microtúbulos presentan un rol establecido en el tratamiento de tumores sólidos y hematopoyéticos, clasificándose en agentes estabilizadores de microtúbulos (taxanos como paclitaxel y docetaxel) o agentes desestabilizantes de microtúbulos (alcaloides derivados de la vinca como vincristina y vinblastina y el análogo de halicondrina, eribulina) [10].

Mecanismo de acción:

La eribulina se une a la β -tubulina en el extremo del microtúbulo, provocando una inhibición estérica de la polimerización sin casi afectar a la fase de acortamiento, lo que impide la correcta alineación y separación de las cromátidas hermanas durante la metafase-anafase de la mitosis, provocando en última instancia la apoptosis debido al bloqueo del ciclo celular G2/M [10].

Además, la eficacia de la eribulina se correlaciona inversamente con la expresión de la isoforma III de la subunidad de la β -tubulina, la cual se encuentra altamente expresada en neuronas, lo que podría tener relación con la baja neuropatía que provoca en pacientes tratados con este fármaco. Estudios in vitro han demostrado que, además, la eribulina interfiere con la interacción entre el extremo positivo del microtúbulo y proteínas asociadas, necesarias para la quimiotaxis, disminuyendo la migración de células cancerígenas [10].

La Transición del Epitelio Mesénquimal (EMT) es un conjunto de eventos celulares que permite la conversión de células epiteliales en células migratorias, proceso crucial en la

invasión tumoral y metástasis así como contribuye a la resistencia a la quimioterapia. El tratamiento de TNBC con eribulina reduce la expresión de marcadores mesenquimales, aumentando la expresión de marcadores epiteliales tanto in vivo como in vitro, lo que se relaciona con una disminución de la migración e invasión celular en el cáncer de mama [10-14]. Además, la exposición de células TNBC al 5-Fluorouracilo (5-FU) provoca un cambio de células epiteliales al fenotipo mesenquimal, generando la resistencia. Es la eribulina la que revierte esta inducción del 5-FU consiguiendo la sensibilización al fármaco [10].

Hasta la fecha, los mecanismos de resistencia a la eribulina están poco estudiados, aunque estudios señalan que líneas de expresión de células cancerígenas con bombas de eflujo de ATP, específicamente ABCB1 y ABCC11, ambas con resistencia cruzada a quimioterapia, se encuentran también asociadas con una resistencia in vitro a la eribulina [10].

Eficacia clínica

El programa de farmacología clínica de la eribulina comprende un total de 8 estudios in vivo y 8 estudios in vitro. Actualmente, se encuentra autorizada en nuestro país para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antracicilina y un taxano, en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para las pacientes [8].

La eficacia clínica de la eribulina en la indicación autorizada se basa en resultados de dos estudios de fase III (estudios 305 y 301) en los que se incluyeron mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en distintas líneas de tratamiento [10].

Tabla 2: Ensayos clínicos en los que se basa la indicación autorizada de la eribulina. Elaboración propia [8].

Estudio	EMBRACE (Estudio 305)	Estudio 301
Comparación	Eribulina vs Tratamiento elección médico	Eribulina vs Capecitabina (monoterapia)
Criterios inclusión	Pacientes con mínimo 2 y máximo 5 tratamientos previos, al menos 2 para cáncer de mama localmente recurrente o metastásico.	Pacientes con hasta 3 regímenes previos de quimioterapia con un máximo de 2 para la enfermedad avanzada
Mediana SG	13.1 vs 10.6 meses [HR=0,81 IC95% (0,66-0,99)]	15.9 vs 14.5 meses [HR=0,88 IC95% (0,77-1,00)]
ORR (%)	12 vs 5	11.0 vs 11.5
Mediana SLP	3.7 vs 2.2 meses [HR=0,87 IC95% (0,71-1,05)]	4.1 vs 4.2 meses [HR=1,08 IC95% (0,93-1,25)]

Abreviaturas: CI, intervalo de confianza; ORR, tasa de respuesta objetiva; SG, supervivencia general; SLP, supervivencia libre de progresión.

A la vista de los datos indicados (Tabla 2), la mediana de SG para la eribulina, en el estudio Embrace, mejoró en 2,5 meses en comparación con el grupo de tratamiento de elección del

médico, de igual forma que los resultados de las variables secundarias, los cuales siguieron una misma tendencia. De este estudio podemos concluir que la eribulina es eficaz en pacientes con tumores de mama taxano-resistente, ya que, aunque la diana de eribulina es la misma que la de taxanos, el sitio de unión es diferente [8].

El estudio 301 con diseño similar al anterior y cuyo objetivo principal intentaba demostrar la superioridad de eribulina frente a capectabina obtuvo resultados sin diferencias significativas entre ambos grupos en términos de SG y SLP [8].

Es importante destacar que hasta el momento no se ha descrito ningún biomarcador que permita identificar a pacientes en las que el tratamiento con eribulina puede ser especialmente eficaz o seguro [10].

3.3.2. Terapias dirigidas: Inmunoterapia

La identificación de antígenos específicos tumorales ha permitido a científicos demostrar cuál es la respuesta inmune específica en el cáncer de mama así como determinar fallos funcionales de la misma. De esta forma se ha observado la falta de linfocitos T CD4 capaces de secretar INF-g o que la respuesta inmunitaria tipo I frente a determinados Ag disminuye hasta la no detección en pacientes con cáncer de mama. Entre otros, estos datos sugieren que las estrategias inmunoterapéuticas deben ir encaminadas en revertir el fenotipo de la respuesta inmunitaria hacia uno rico en células tipo I; con linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8 citotóxicos que trabajen juntos para promover la destrucción del tumor [15].

3.3.2.1. Tratamiento anti-HER2.

Como sabemos, es la expresión de los receptores hormonales y del receptor HER2 los principales parámetros que se utilizan desde un punto de vista clínico para la clasificación molecular. Entre el 15-20% de los cánceres de mama invasivos son HER2⁺, subtipo tumoral que se caracteriza por una amplificación del oncogén HER2 y/o por una sobreexpresión de la proteína HER2, todo ello relacionado con una mayor agresividad clínica e histológica, un mayor riesgo de diseminación linfática y hematogena, una menor hormonodependencia, y un mayor riesgo de recurrencia (sobre todo en forma de metástasis viscerales) y de muerte asociada al cáncer de mama [16-19].

El receptor HER2 pertenece a la familia de las glicoproteínas HER, que controlan numerosos procesos celulares como la angiogénesis, la proliferación, la diferenciación, la supervivencia/apoptosis, la migración, la invasión y las metástasis. El dominio extracelular del receptor contiene el lugar de unión al ligando, y el dominio intracelular consta de actividad tirosin-quinasa (TK). HER2 no tiene ligando conocido, y HER3 carece de actividad TK intracelular. Para que la señal de transducción intracelular tenga lugar es necesario que

se produzca la dimerización de estos receptores en la superficie de la célula, ya sea entre dos miembros diferentes de la familia (heterodimerización) o entre dos receptores HER iguales (homodimerización). El heterodímero HER2-HER3 es el que da lugar a la señalización mitogénica intracelular más intensa [16].

En los últimos años el receptor HER2 se ha convertido en una de las dianas terapéuticas más importantes en el cáncer de mama. Con el desarrollo de las terapias dirigidas anti-HER2, el pronóstico de cáncer de mama HER2⁺ ha mejorado considerablemente [15-18].

Actualmente disponemos de cuatro agentes anti-HER2 autorizados: trastuzumab, lapatinib y, más recientemente, pertuzumab (Perjeta®) y trastuzumab emtansina (Kadcycla®) [17].

- **Trastuzumab:** anticuerpo monoclonal recombinante humanizado Ig G1 dirigido al subdominio IV de la porción extracelular del receptor HER2, capaz de inhibir la vía de señalización por varios mecanismos de acción. La combinación de terapias sistémicas con trastuzumab ha modificado notablemente la historia natural del cáncer de mama HER2-positivo y es actualmente el tratamiento anti-HER2 el de elección en la primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2⁺ junto con taxanos y vinorelbina, así como en el tratamiento neo/adyuvante del cáncer de mama localizado localmente avanzado HER2-positivo [16-18].
- **Trastuzumab emtansina (T-DM1):** anticuerpo conjugado entre trastuzumab y quimioterapia, siendo esto segundo un citotóxico inhibidor de microtúbulo derivado de la maytansina. Su informe de posicionamiento terapéutico lo indica en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2⁺ localmente avanzado irresecable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación [18].
- **Pertuzumab:** anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido en células de mamífero (ovario de hámster chino) por tecnología recombinante de ADN 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 [16].

Aunque pertuzumab administrado en monoterapia, inhibe la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de pertuzumab y trastuzumab potencia notablemente la actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto que sobreexpresaban HER2. Pertuzumab está indicado, en combinación con trastuzumab y docetaxel, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente recidivante irresecable o metastásico HER2⁺, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica [16].

Otra indicación que presentan es pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2⁺, localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con alto riesgo de recaída, en base a dos ensayos clínicos de fase II (NeoSphere y Tryphaena) [16].

3.3.2.2. Células asesinas inducidas por citoquinas (CIK)

Las células asesinas o NK inducidas por citoquinas (*Cytokine-induced killer cells*, CIK), descubiertas en 1991, son una población heterogénea de células T CD8⁺ obtenidas a partir de la incubación de linfocitos de sangre periférica humana ex vivo con anticuerpos anti-CD3, interferón- γ (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2) durante 3- 4 semanas así como también se puede obtener de sangre procedente del cordón umbilical. CIK se dividen a su vez dentro de dos grupos: CD3⁺ CD56⁻ y CD3⁺ CD56⁺, estas últimas también conocidas como células T natural killer, siendo las más efectivas. Cabe destacar que debido a que se trata de inmunoterapia personalizada, raramente se desarrolla una respuesta autoinmune no deseada [17].

El mecanismo de acción que presentan es destruir las células del tumor mediante FasL y perforinas. CIK lisan células cancerígenas a través de la activación de receptores NK como DNAX molécula accesoria-1, NKp56, NKG2D y NKp 30. Además de esta acción directa citotóxica, muchos estudios las han relacionado con promover un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral (TNF)- α , TNF- γ y IL-2, así como aumentar la respuesta sistémica tumoral e inducir la respuesta inmune Th1 [20,21].

Se ha observado que la adición de otras citoquinas junto con CIK pueden aumentar la actividad de las segundas frente al tumor, como es el caso de la adición de IL-1 α , la cual aumenta la expansión durante la incubación o la adición de IL-6 que disminuye los niveles de células T reguladoras, aumentando la proliferación [20]. Además, se ha demostrado que el co-cultivo de células CIK junto con células dendríticas in vitro puede aumentar tanto la proliferación como la actividad antitumoral de las primeras [21].

Entre la sensibilidad de estas células cabe destacar la demostrada eficacia con la que CIK son capaces de actuar frente a células mamarias cancerígenas radioresistentes. En concreto se demostró la potente capacidad de las CIK inhibiendo la proliferación celular y capacidad de invasión sobre células radiorresistentes MCF-7 (MCF-7/R) en comparación con células MCF-7 [22].

3.3.2.3. Terapias combinadas: Integración inmuno-radioterapia en el cáncer de mama.

La radioterapia, usada durante décadas, actúa causando la ionización de moléculas de DNA, lo que se traduce como un daño irreparable para la célula. A pesar de los efectos inmunosupresores de la radioterapia, basándonos en la exquisita radiosensibilidad de los linfocitos expuestos, los efectos óptimos de la radioterapia requieren de la contribución del sistema inmune del hospedador. A pesar de que estos datos fueron elucidados en 1979, no ha sido hasta ahora cuándo se han evaluado cuál sería la contribución y sinergismo del sistema inmune con la radioterapia. Frente a la dosis de radiación terapéutica, al menos una parte de las células cancerígenas se convierten en antígenos para CDs cercanas. La acumulación de fragmentos de DNA en el citosol de las células tras exposiciones repetidas a la radioterapia produce INF-I vía GMP-AMP sintasa, el cual es esencial reclutando CD que a través del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) presentará los Ag en los ganglios linfáticos con la consiguiente la activación de Linfocitos T citotóxicos CD8⁺ [23].

De esta forma, a través de mecanismos pro-inmunogénicos la radiación ayuda a convertir el tumor en una vacuna in situ y, establecida la inmunosupresión, le sigue la inmunoterapia. A pesar de esto, cuando se asocia radioterapia con inmunoterapia, la dosis óptima, fraccionamiento, diana y la sincronización no está del todo definida [23].

Agonistas TLR (Toll like receptor)

Señales de peligro procedentes de células estresadas, activan CD, a través de la unión a receptores tipo toll (TLR), familia de receptores involucrados en el reconocimiento de patógenos. De esta forma la presentación de Ag por células dendríticas puede verse aumentado gracias a agonistas TLR junto con radioterapia, hecho observado en estudios preclínicos y clínicos. Entre otros, se encuentra en fase de estudio I/II, imiquimod, imidazoquinolina sintética agonista de TLR-7 junto con radioterapia para el cáncer de mama cutáneo metastásico [23].

Inhibidores del Factor de crecimiento tisular β (TGF- β).

La radioterapia induce la activación de TGF- β en el microambiente del tumor, con efectos inmunosupresores. Estudios preclínicos demuestran que la inhibición de TGF- β antes y durante la radioterapia facilita el reconocimiento de células T a múltiples antígenos del tumor, mediando la regresión del tumor irradiado, así como la respuesta en metástasis. Entre otros, existen estudios clínicos en fase I/II llevados a cabo actualmente sobre los inhibidores de TGF- β y su efecto sobre la radioterapia como fresolimumab, anticuerpo neutralizador de TGF- β en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico [24].

3.3.2.4. Fármacos inmunomoduladores.

Los puntos de control inmune son un conjunto de señales inhibitorias que mantienen la autotolerancia y se encargan de regular la respuesta en tejidos, asegurando la adecuada duración e intensidad de la respuesta inmune. Las células cancerígenas modifican estas vías, evadiendo de esta forma el sistema inmune. Siguiendo esta línea, podemos encontrar las siguientes familias de fármacos que actúan sobre diferentes dianas (Figura 2).

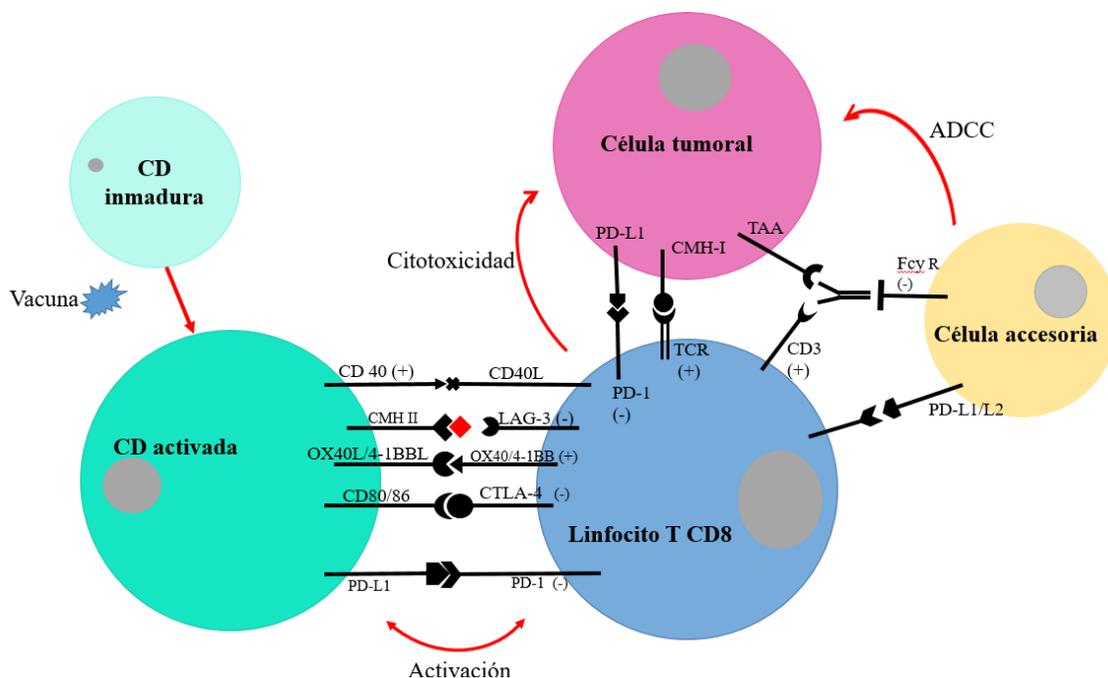


Figura 2. Dianas de fármacos moduladores de puntos de control inmune. Elaboración propia.

Inhibidores del receptor de muerte programada - PD-1/PD-L1

El PD-1 es un receptor de superficie celular con efectos inhibitorios sobre la reacción inmunitaria expresado sobre una amplia variedad de células entre las que se encuentran linfocitos T CD-4, CD8, linfocitos B, células natural killer (NK), linfocitos T reguladores o CPA. Los principales ligandos de PD1 son PD-L1 y PD-L2 [4, 26].

La expresión de la proteína PD-L1 ha sido detectada en un 20-30% de los pacientes con cáncer de mama, especialmente en TNBC, aunque la expresión de mRNA de PD-L1 se ha observado en una cantidad sustancialmente mucho mayor. Los beneficios clínicos de inhibidores PD-1 /PD-L1 están asociados a los niveles de expresión de PD-L1 aunque un estudio reciente demuestra la no necesidad de expresión para observarlos. Por otra parte, una posible explicación de que estos inhibidores no presenten efectos adversos graves es que la expresión de PD-L1 se encuentra casi limitada al tumor o a zonas con actividad inflamatoria [4, 25, 26].

La inmunoterapia con Ac específicos frente a PD-1 y PD-L1 ha mostrado eficacia frente a cáncer de pulmón, vejiga, renal y linfoma de Hodgkin's, encontrándonos en la actualidad dos Ac anti-PD-1; pembrolizumab y nivolumab así como tres Ac frente a PD-L1, atezolizumab, avelumab y durvalumab [25].

Más recientemente, terapias frente a PD-1 se han visto prometedoras frente al cáncer de mama, incluso con mejores resultados que los descritos para los tipos de cáncer anteriormente nombrados. Los datos obtenidos de estos ensayos si bien se encuentran resumidos en la Tabla 3, encontramos múltiples ensayos que no han finalizado hasta la fecha [23].

Tabla 3: Respuesta frente al tratamiento con Anticuerpos PD-1/PD-L1 [23]

Diana	Anticuerpo	Combinación	Subtipo cáncer de mama	ORR	DCR
PD-1	Pembrolizumab	No	PD-L1 + TNBC	18,50%	26%
		No	TNBC	4,70%	7,60%
		No	PD-L1 + TNBC; 1ª línea	23,10%	NR
	Pembrolizumab	+ Eribulina	PD-L1 + ER + HER2-	12%	20%
PD-L1	Atezolizumab	No	TNBC	33,30%	41%
			TNBC	10%	23%
			PDL1 + TNBC	13%	27%
	Atezolizumab	+ Na-paclitaxel	PD-L1 - TNBC	5%	16%
	Avelumab	No	TNBC	38%	NR
		No	Todos	3,00%	28%

Abreviaturas: ORR, tasa de respuesta objetiva; DCR, tasa de control de la enfermedad.

Anticuerpos contra el Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico - CTLA-4)

Dos señales son necesarias para la activación de linfocitos T; el reconocimiento por parte del TCR al antígeno, así como la unión B7 con CD28. CTLA-4 es un homólogo de CD28 expresado sobre el linfocito que se une con mayor afinidad con B7 evitando la activación del mismo, y por tanto su proliferación. CTLA-4 de forma normal se encuentra sobreexpresado tras la estimulación por un linfocito T nativo [4].

Es importante recalcar que CTLA-4 se expresa de forma constitutiva en Linfocitos Treguladores CD4⁺ que promueve la producción de TGF- β , citoquina inmunosupresora. Esto último se relaciona con las reacciones adversas que presentan como hipofisitis, tiroiditis, colitis o hepatitis [4].

Uno de los Ac disponibles, autorizado por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico es ipilimumab, el cual se encuentra en ensayos en combinación con el Ac monoclonal anti-B7H3 para el tratamiento del TNBC [27]. Algo similar ocurre con tremelimumab, que en combinación con durvalumab, ha demostrado un aumento de la expresión de genes que codifican para linfocitos T CD8, granzima A y perforina-1 en TNBC [28].

Anticuerpos contra el gen 3 de activación linfocitaria (LAG3)

Gen de activación linfocítica, LAG-3 es ligando de CMH de clase II, al cual se une con mayor afinidad que CD4. Esta proteína es expresada en linfocitos T activados, células NK y CD, encargándose de regular negativamente la proliferación, activación y la homeostasis de los linfocitos T, de forma similar a la que lo hacen CTLA-4 y PD-1 así como actúan sobre linfocitos T reguladores con función de supresión. De esta forma se ha sintetizado IMP321 (LAG-3 Ig), una forma soluble de LAG-3 que funciona como agente activador de CPA. Estudios en fase I y II han evaluado la terapia combinada de IMP321 junto con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico observando un aumento sustancial en el número de CPA, células natural killer y linfocitos T citotóxicos de memoria [4].

3.3.3. Nuevas dianas en terapia hormonal

Hasta recientemente, el tratamiento considerado como columna vertebral para el cáncer de mama receptor hormonal positivo (HR+) fue la terapia hormonal, cuya finalidad principal era prevenir la señalizador del receptor estrogénico con la contrapartida de resistencia primaria endocrina común y la resistencia secundaria, la cual se desarrolla a lo largo del tiempo. Esto se ha conseguido elucidar debido a la extensa investigación que se ha realizado sobre la vía de señalización del receptor estrogénico, su cascada efectora así como las comunicaciones con vías de proteínas kinasas [29].

Uno de los resultados de la estimulación estrogénica es el incremento de la proliferación a través del aumento de los niveles de la ciclina D1 y la actividad ciclina dependiente de quinasa 4 y 6 (CDK4/6). Estos estrógenos permiten la progresión de la célula de fase G1 a fase S [30].

La ciclina D1 junto con CDK4/6 forman un complejo activo, el cual, a través de la vía anteriormente descrita, inactiva la proteína supresora de tumores Rb mediante su fosforilación, permitiendo la proliferación celular. Los componentes de las vías, como ciclina D, CDK4/6, PI3K/mTOR se encuentran desreguladas en el cáncer de mama HR+ [29,30]. Es por esto que han sido desarrollados diferentes inhibidores de CDK4/6 (Figura 3). Una primera generación que no obtuvo los resultados esperados debido a la falta de selectividad por su diana, pero en la siguiente generación encontramos varios fármacos en desarrollo [31].

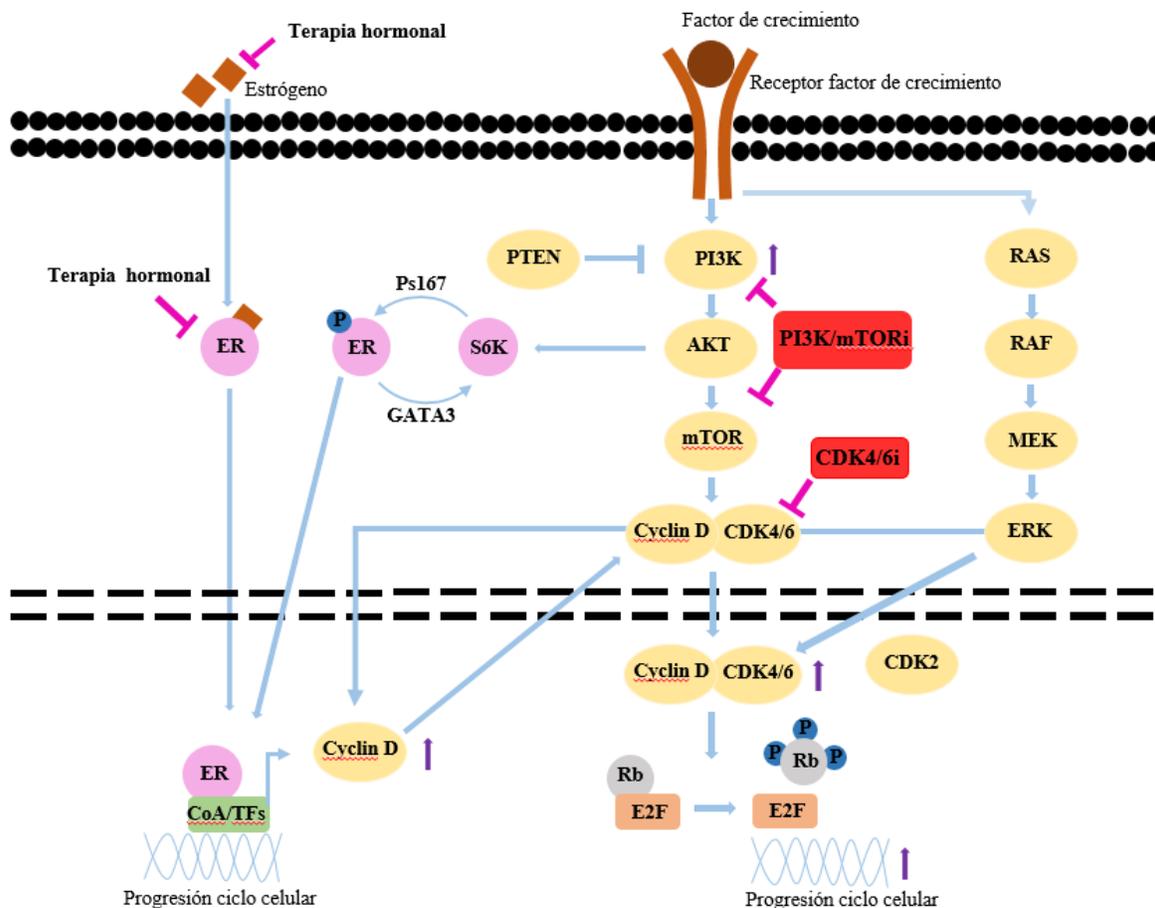


Figura 3. Vía de señalización del receptor estrogénico y dianas farmacológicas. Elaboración propia.

Palbociclib.

El palbociclib, Ibrance® es un inhibidor altamente selectivo y reversible de las CDK4 y CDK6, indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado ER⁺y HER2⁻en combinación con un inhibidor de la aromatasa o en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa. Por otra parte, en mujeres pre o perimenopausicas, la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) [32].

Los estudios preclínicos han demostrado su potencial capacidad de inhibir el crecimiento de las células del cáncer de mama (disminuyendo la síntesis de DNA), de actuar sinérgicamente con los antiestrogénicos, revertir la resistencia endocrina, e inducir la senescencia [32].

Palbociclib ha sido estudiado en ensayos clínicos en combinaciones que incluyen un antagonista del receptor de estrógeno, fulvestrand (estudio PALOMA-3) en pacientes

hormono-resistentes en primera o sucesivas líneas de tratamiento para enfermedad metastásica y un inhibidor de aromatasas, letrozol (estudios PALOMA 1 y 2) en primera línea de tratamiento de enfermedad metastásica. Todos los estudios emplearon SLP como variable primaria de eficacia y sus resultados muestran diferencias significativas del orden de 6-10 meses. En la actualidad se encuentra en estudio para el TNBC [30-32].

Ribociclib y abemaciclib

Se trata de inhibidores selectivos CDK4/6 biodisponibles que se encuentran bajo evaluación tanto en monoterapia como en combinación con inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamicina*) o inhibidores fosfatidil-inositol-3 kinasa (PI3K), de los que se espera que puedan revertir la resistencia a inhibidores de la aromatasas. Ambos presentan ensayos clínicos para pacientes con cáncer de mama HER2⁺ y TNBC [30].

Para evitar los diferentes fenómenos de resistencia que también aparecen con el uso en monoterapia de inhibidores de CDK4/6, se están llevando a cabo un elevado número de ensayos clínicos con terapias de triple combinación que incluyen inhibidores de PI3K, inhibidores mTOR e inhibidores CDK4/6, lo que consigue prolongar la sensibilidad de estos últimos [30].

V. CONCLUSIÓN

Frente a los esquemas quimioterápicos clásicos y el tratamiento hormonal, nuevos fármacos que actúan sobre diferentes dianas están introduciéndose en las guías terapéuticas como es el caso de eribulina o palbociclib.

La inmunoterapia es uno de los campos de investigación con mayor futuro, en el que gracias al conocimiento de mecanismos de tumorigénesis y la moderna biotecnología, la terapia con células inmunitarias consigue generar en el paciente una respuesta tumor-específica propia, sobre todo en el caso de TNBC subgrupo considerado más inmunogénico y frente al cual las opciones terapéuticas son las más limitadas.

Múltiples ensayos clínicos se están llevando a cabo, cuyos resultados permitirán o no la aceptación de nuevos fármacos, y por lo tanto reflejarán el mayor o menor impacto de estas nuevas dianas en investigación. Entre los cuales, destaca el elevado número que se realiza con combinaciones de fármacos, tanto pertenecientes a la misma familia terapéutica como asociaciones de diferentes, esperando que aumente la acción anti-tumor, disminuyendo la recurrencia y la resistencia.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM [Internet]. Cáncer de mama. [actualizado 8 marzo 2018, consultado 10 abril 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=9#content>.
- [2] DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A3. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2015; 24 (10): 1495-1506.
- [3] Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM [Internet]. Las Cifras del Cáncer en España 2018. [Actualizado febrero 2018, consultado 20 abril 2018] Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las Cifras del cancer en Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf).
- [4] Yu LY, Tang J, Zhang CM, Zeng WJ, Yan H, Li MP, et al. New immunotherapy strategies in breast cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14: 68.
- [5] Murawa P, Murawa D, Adamczyk B, Polom K. Breast cancer: Actual methods of treatment and future trends. *Reports of practical oncology and radiotherapy*. 2014; 19: 165-172.
- [6] Riker AI (editor). *Breast Disease: Comprehensive Management*. New York: Springer; 2015.
- [7] Gradishar WJ, Anderson B, Balassanian R, Blair S, Burstein HJ, Cyr A, et al. *Breast Cancer, Version 1.2016*. JNCCN. 2015; 13 (12): 1475- 1485.
- [8] AEMPS. Informe Posicionamiento Terapéutico de Eribulina (Halaven®) en el cáncer de mama. 24 julio 2015. [Acceso 7 febrero 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-palbociclib-ibrance-cancer-mama.pdf>.
- [9] Doherty M, Morris PG. Eribulin for the treatment of metastatic breast cancer: an update on its safety and efficacy. *International Journal of Women's Health*. 2015; 7: 47-58.
- [10] Eslamian G, Wilson C, Young RJ. Efficacy of eribulin in breast cancer: a short report on the emerging new data. *OncoTargets and Therapy*. 2017; 10: 773-779.
- [11] Dybdal-Hargreaves NE, Risinger AL, Mooberry SL. Eribulin Mesylate: Mechanism of action of a unique microtubule targeting agent. *Clin Cancer Res*. 2015; 21 (11): 2445-2452.
- [12] Ro J, Tsui-Fen F, Sriuranpong V, Villalon A, Smruti BK, Tsang J, et al. Patient management with eribulin in metastatic breast cancer: a clinical practice guide. *J Breast Cancer*. 2016; 19 (1): 8-17.
- [13] Kok VC. Eribulin in the management of advanced breast cancer: implications of current research findings. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. 2015; 9: 109-115.
- [14] Swami U, Shah U, Goel S. Eribulin in cancer treatment. *Mar Drugs*. 2015; 13: 5016-5058.
- [15] Disis ML, Stanton SE. Immunotherapy in breast cancer: an introduction. *The Breast*. 2018; 37: 196-199.
- [16] AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico de pertuzumab (Perjeta®) para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo. 31 enero 2017. [Acceso 25 abril 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pertuzumab-Perjeta-cancer-mama.pdf>.
- [17] Moya-Horno I, Cortés J. The expanding role of pertuzumab in the treatment of HER-2-positive breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2015; 7: 125-132.
- [18] AEMPS. Informe de Posicionamiento terapéutico de trastuzumab emtansina (Kadcyla®). 27 julio 2015. [Acceso 25 abril 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/transtuzumab-emtansina-kadcyla.pdf>.

- [19] Muntasell A, Cabo M, Servitja S, Tusquets I, Martínez-García M, Rovira A, et al. Interplay between natural killer cells and Anti-HER2 antibodies: perspectives for breast cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2017; 8: 1544.
- [20] Gao X, Mi Y, Guo N, Xu H, Xu L, Gou X, et al. Cytokine-induced killer cells as pharmacological tools for cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2017; 8: 774.
- [21] Lin M, Liang S, Jiang F, Xu J, Zhu W, Qian W, et al. 2003-2013 A valuable study: autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy with cytokine-induced killer cells improves survival in stage IB breast cancer. *Immunology Letters* 2017; 183: 37-43.
- [22] Guo Q, Zhu D, Bu X, Wei X, Li C, Gao D, et al. Efficient killing of radioresistant breast cancer cells by cytokine-induced killer cells. *Tumor Biology.* 2017: 1-10.
- [23] Ye JC, Formenti SC. Integration of radiation and immunotherapy in breast cancer, treatment implications. *The Breast.* 2018; 38: 66-74.
- [24] Formenti SC, Lee P, Adams S, Goldber JD, Li X, Xie MW, et al. Focal Irradiation and Systemic TGFβ Blockade in Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2018; CCR-17-3322.
- [25] Katz H, Alsharedi M. Immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Medical Oncology.* 2018; 35: 13.
- [26] Bertucci F, Gonçalves A. Immunotherapy in breast cancer: the emerging role of PD-1 and PD-L1. *Curr Oncol Rep.* 2017; 19: 64.
- [27] Cox K, Alford B, Soliman H. Emerging Therapeutic Strategies in Breast Cancer. *South Med.* 2017; 120 (10): 632-637.
- [28] Santa-Maria CA, Kato T, Park JH, Kiyotani K, Rademaker A, Shah AN, et al. A pilot study of durvalumab and tremelimumab and immunogenomic dynamics in metastatic breast cancer. *Oncotarget.* 2018; 9 (27): 18985-18996.
- [29] Cortés J, Im SA, Holgado E, Perez-García JM, Schmid P, Chavez-MacGregor M. The next era of treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Triplet combination-based endocrine therapies. *Cancer Treatment Reviews.* 2017; 61: 53-60.
- [30] Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 166: 41-54.
- [31] Corona SP, Ravelli A, Cretella D, Cappelletti MR, Zanotti L, Dester M, et al. CDK4/6 inhibitors in HER2-positive breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2017; 112: 208-214.
- [32] AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico pabociclib (Ibrance®) en cáncer de mama. 9 enero 2018. [Acceso 25 abril 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-palbociclib-Ibrance-cancer-mama.pdf>.