



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Terapias dirigidas contra el cáncer de mama HER2+: Eficacia y seguridad

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2021

Autor: Amanda Gertrud María Sohm

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 Epidemiología, factores de riesgo e impacto socioeconómico	4
1.2 Cáncer de mama.....	6
1.2.1 Clínica y diagnóstico	6
1.2.2 Clasificación anatómica y molecular	7
1.3 Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano	9
1.4 Abordaje terapéutico del cáncer de mama HER2-positivo.....	11
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo primario	14
2.2 Objetivos específicos	14
3. MATERIAL Y MÉTODOS	15
4. RESULTADOS	18
4.1 Trastuzumab en combinación con terapia antineoplásica adyuvante .	19
4.2 Trastuzumab junto a pertuzumab en combinación con terapia antineoplásica adyuvante.....	22
4.3 Trastuzumab conjugado en combinación con terapia antineoplásica adyuvante	25
4.4 Inhibidores de tirosina quinasa en combinación con terapia antineoplásica	29
5. DISCUSIÓN	32
6. CONCLUSIONES.....	34
7. ANEXO I: Abreviaturas.....	35
8. ANEXO II: Código de Investigación Responsable (COIR).	36
9. BIBLIOGRAFÍA:.....	38

RESUMEN

El cáncer de mama sigue constituyendo uno de los tumores con mayor morbi-mortalidad entre la población femenina. Sin embargo, en los últimos años, gracias al avance en la biología molecular y la secuenciación del genoma, se ha podido precisar el enfoque terapéutico de los distintos subtipos moleculares del cáncer de mama. Las nuevas terapias dirigidas contra el receptor HER2, sobreexpresado/amplificado en un porcentaje minoritario de cáncer de mama, ha permitido mejorar la evolución de la enfermedad, aumentando significativamente la esperanza de las pacientes con este subtipo.

Por lo tanto, este trabajo tiene como objetivo revisar la literatura científica disponible acerca de la eficacia y seguridad de las terapias anti-HER2. Para ello, se ha realizado una búsqueda extensiva en la base de datos Medline a través del buscador Pubmed, utilizando palabras claves tales como: “cáncer de mama”, “receptor, ErbB-2”, “anticuerpos monoclonales, humanizados”, “proteínas Tirosina Quinasas Receptoras”, “eficacia” y “efecto adverso”.

Los resultados obtenidos de la búsqueda han sido estructurados de manera organizada en cuatro bloques. De tal modo que finalmente se puede concluir que las terapias dirigidas contra el receptor HER2, en especial el anticuerpo monoclonal trastuzumab, han supuesto un beneficio terapéutico para este subtipo molecular cuando se administra junto con las terapias convencionales estándares especialmente en estados precoces. A pesar de ello, es necesario seguir investigando nuevas opciones terapéuticas para un mejor abordaje del cáncer de mama HER2-positivo en estados avanzados con el fin de mejorar la calidad y esperanza de vida de estas pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología, factores de riesgo e impacto socioeconómico

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, con aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos y aproximadamente 9,9 millones de muertes relacionadas con cáncer en el año 2020 de acuerdo con los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁾.

En la actualidad, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente y prevalente en la población femenina española. Según el proyecto GLOBOCAN se diagnosticaron en el año 2020 en España 34.088 nuevos casos de cáncer de mama (**Figura 1**)^(2, 3). Se estima que aproximadamente 1 de cada 8 mujeres tendrá un cáncer de mama en algún momento de su vida⁽³⁾. Este incremento en el número absoluto de cánceres de mama diagnosticadas en España es debido, entre otros, al aumento y envejecimiento poblacional, a la detección precoz y a la exposición de factores de riesgo^(1, 3). Entre aquellos que aumentan la probabilidad de desarrollar cáncer de mama destacan: el sexo, la edad, la raza, antecedentes familiares, factores hormonales endógenos, factores genéticos y estilo de vida (alimentación, sedentarismo, obesidad, consumo de alcohol). A pesar de que la supervivencia por cáncer de mama se ha incrementado en los últimos 20 años (supervivencia media relativa de 82,8% tras 5 años) gracias a los programas de prevención y cribado, y a la mejora de los tratamientos⁽³⁾, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres de España^(2, 3).

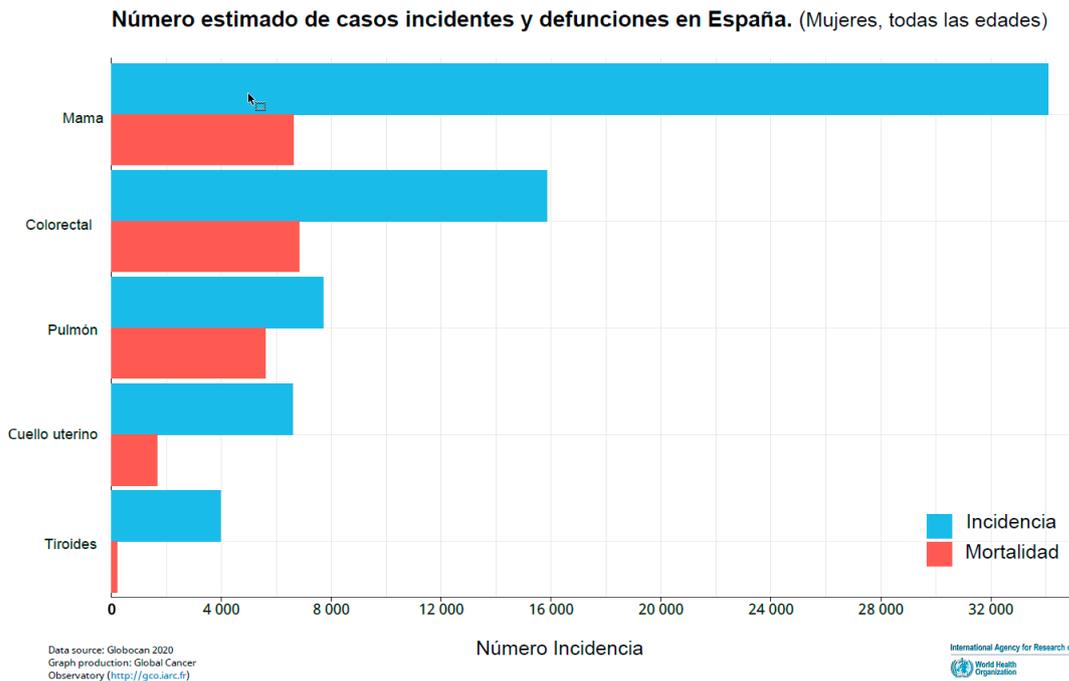


Figura 1: Tasas estimadas de incidencia y mortalidad asociadas a diferentes tipos de cáncer, estandarizadas por edad en la población femenina española. Imagen extraída de *Global Cancer Observatory* ⁽²⁾.

El impacto del cáncer no solo se debe entender desde la perspectiva de salud física, sino también de salud emocional, así como desde la perspectiva económica y social. Por un lado, a nivel económico, el cáncer supone el problema sociosanitario más importante de España con un coste alrededor de 19.300 millones de euros cada año (1,6% del PIB español), de los cuales 2.200 millones se estiman para el cáncer de mama. Sin embargo, el estadio diagnóstico de la enfermedad es un factor determinante de la totalidad del coste, de modo que a mayor evolución mayor coste de tratamiento. El coste por paciente en el cáncer de mama metastásico asciende a los ~210.000€, frente a los ~60.000€ del cáncer de mama en estadios tempranos. Por otra parte, a nivel personal supone una pérdida en la calidad de vida, condicionada en gran medida por la pérdida de ingresos por incapacidad laboral y pérdida de productividad⁽⁴⁾.

1.2 Cáncer de mama

La mama está formada principalmente por tejido adiposo y por numerosas glándulas mamarias encargadas de la producción de leche denominadas lóbulos/lobulillos, de los cuales emergen conductos o ductos que desembocan en el pezón⁽³⁾. Toda la mama está irrigada por vasos sanguíneos y linfáticos⁽⁵⁾. El cáncer de mama es una enfermedad muy compleja y heterogénea, que se desarrolla cuando las células del epitelio glandular en los conductos/lóbulos comienzan a proliferar de manera acelerada e incontrolada^(3, 5). Según la localización de las células epiteliales anormales y su capacidad invasiva se divide principalmente en: lobular/ductal y no invasivo (*in situ*)/invasivo (infiltrante) (**Figura 2**)⁽⁶⁾. Los cánceres no invasivos permanecen en los conductos o lóbulos sin invadir el tejido periférico, mientras que el carcinoma infiltrante tiene capacidad de invadir el tejido circundante y de diseminarse a través de la sangre o linfa a otras partes del cuerpo formando metástasis. El carcinoma ductal infiltrante representa el 80% de los cánceres de mama.

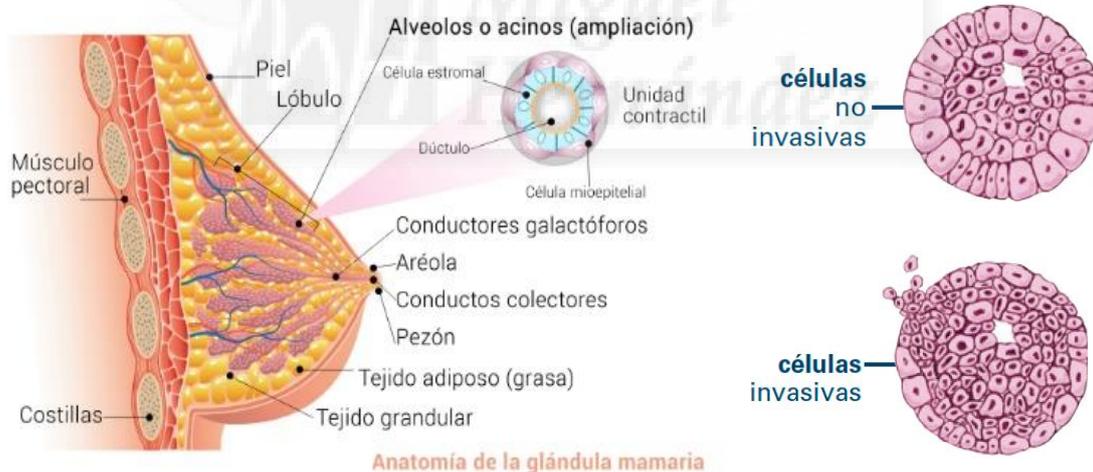


Figura 2: Anatomía de la mama. Células no invasivas e invasivas. Imagen extraída de “Tú guía para el informe patológico del cáncer de mama”. Breastcancer.org⁶

1.2.1 Clínica y diagnóstico

La detección de cáncer de mama puede darse durante una exploración física o durante una mamografía de rutina. Las pruebas de imagen más comunes para el diagnóstico incluyen: las mamografías, la ecografía y la resonancia magnética

nuclear^(5, 7). Para confirmar la sospecha de cáncer de mama se ha de analizar una muestra del tejido mamario obtenido mediante biopsia con aguja gruesa, lo que permite estudiar las características benignas/malignas, el tipo de células tumorales, la agresividad de las mismas y otros parámetros como la presencia de determinados biomarcadores que pueden tener un elevado valor pronóstico y terapéutico^(5, 8).

1.2.2 Clasificación anatómica y molecular

Desde el punto de vista anatómico, el cáncer de mama se clasifica generalmente en cinco estadios, teniendo en cuenta: el tamaño del tumor (T), la afectación ganglionar (N) y el grado de diseminación a otras partes del cuerpo (M). El Estadio 0, representa el carcinoma *in situ* (no invasivo) y los estadios del I-IV corresponden a carcinoma invasivo^(5, 8).

- **Estadio I:** el tumor es pequeño (<2cm) y no se ha diseminado fuera de la mama. Es el cáncer localizado.
- **Estadio II: IIA**, tumor <2cm con afectación ganglio axilar o tumor 2-5cm sin afectación ganglionar, y **IIB**, >5cm sin afectación ganglio axilar o tumor 2-5cm con afectación ganglionar; designa la diseminación local o regional limitada.
- **Estadio III: IIIA**, tumor >5cm con afectación ganglio axilar o tumor 2-5cm con afectación de varios ganglios axilares, y **IIIB**, cualquier tamaño con afectación de la pared del tórax o de la piel de mama; designa la diseminación local o regional de mayor magnitud.
- **Estadio IV:** el tumor se ha diseminado a otras partes del cuerpo (huesos, hígado, pulmón, etc.). Implica la presencia de metástasis a distancia.

Esta clasificación se conoce tradicionalmente como estadificación TNM y ha servido como estimación de la prognosis de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años y, gracias al avance de la biología molecular y la secuenciación del genoma, se ha podido realizar una clasificación del cáncer de mama basado en sus características biológicas y moleculares, lo que ha permitido afinar la

estimación de la evolución de la enfermedad y mejorar la estimación de la respuesta a determinados tratamientos^(5, 9). Cada tipo molecular tiene características biológicas determinadas y una evolución clínica diferente y, por tanto, precisa de un enfoque terapéutico personalizado y adecuado a cada perfil de paciente. Según los perfiles moleculares intrínsecos se establecen cuatro subtipos de cáncer de mama^(9, 10):

1. **Luminal A:** constituyen alrededor de un 50-60% de los carcinomas de mama. Se caracteriza por una alta expresión de receptores hormonales de estrógeno (RE) y progesterona (RP), Ki 67 bajo (baja tasa de proliferación celular), bajo grado y mejor pronóstico, con menos incidencia de recaídas. Responden a tratamientos hormonales y a quimioterapia.
2. **Luminal B:** constituyen un 10-20% de los tumores luminales. Se caracterizan por presentar una expresión moderada/baja de receptores hormonales para estrógeno y progesterona, Ki 67 alto (alto grado de proliferación celular), mayor grado y peor pronóstico que los tumores luminales A. Responden a tratamientos hormonales y a quimioterapia.
3. **HER 2:** constituye alrededor del 20% de los tumores. Se caracteriza por tener alta expresión de genes relacionados con la amplificación de HER2 y Ki67 elevado. Se asocian a un peor pronóstico y agresividad elevada. Responden a tratamientos diana específicos con anticuerpos monoclonales y a la quimioterapia.
4. **Basal-like o triple negativo (TN):** constituyen un 10-15% de los cánceres de mama. Se caracterizan por no expresar RE ni RP y por la ausencia de amplificación de HER2, Ki 67 elevado y mal pronóstico clínico. Responden de manera limitada a la quimioterapia.

En la **Tabla 1** se recogen las características y propiedades de los subtipos moleculares del cáncer de mama.

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	RE(+) y/o RP(+); HER2/neu (-)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico • Bajo grado histológico. Respuesta hormonal • Asociado a incremento de edad
Luminal B	RE(+) y/o RP(+); HER2/neu(+)	<ul style="list-style-type: none"> • Similar al subtipo Luminal A • Peor resultado que el subtipo anterior • Más frecuentemente RE(+)/PR(-)
Basal-like	RE (-); RP (-); HER2/neu(-) CK 5/6 (+) y/o EGFR (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo agresivo • Alto grado histológico e índice mitótico • Riesgo en edades menores (<40 años) • Más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas
HER2/neu(+); RE(-)	RE (-); RP (-); HER2/neu(+)	<ul style="list-style-type: none"> • Menos común. Subtipo altamente agresivo • Alto grado histológico • Riesgo en mujeres <40 años, mayor que el subtipo luminal • Resultado mejorado por HER2/neu(+)

Tabla 1: Subtipos de cáncer de mama determinados por perfiles de expresión génica. Información extraída de “Clasificación molecular del cáncer de mama”⁽¹¹⁾. RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; CK: citoqueratinas; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; HER2/neu: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

1.3 Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 o ErbB2) es uno de los cuatro miembros que constituyen la familia de los receptores del factor de crecimiento humano con actividad tirosina quinasa intrínseca (HER: HER1/EGFR, HER3, HER4) ^(9, 12, 13). Los receptores HER se caracterizan por ser glicoproteínas transmembrana (integrales) formadas por una única hélice compuesta por tres dominios; un dominio extracelular para la unión del ligando, un dominio transmembrana y un dominio intracelular de tipo enzimático con actividad tirosina quinasa, es decir, fosforila (activa) residuos de tirosina. Estos receptores se encuentran en concentraciones fisiológicas en la membrana plasmática de las células epiteliales normales del tejido mamario (y otros tejidos)

y están implicados en numerosas funciones celulares tales como: el control de la división, el crecimiento y la diferenciación celular, la inflamación, la reparación, tisular, la apoptosis y las respuestas inmunitarias ⁽¹⁴⁾. Cuando son activados se induce su dimerización con otro miembro de la familia (heterodimerización) o con un receptor idéntico (homodimerización), dando lugar a la asociación de los dos dominios intracelulares de las quinasas, hecho que provoca la autofosforilación mutua de los residuos intracelulares de tirosina. Esta fosforilación genera una cascada de señalización interna que, a su vez, activa segundos mensajeros que activan otras vías de señalización, siendo las más importantes la vía Ras/Raf/MAPK, crucial para la división, el crecimiento y la diferenciación celular, y la vía PI3K/Akt, que regula la proliferación, migración, supervivencia celular y apoptosis ^(12, 14, 15), como se muestra en la **Figura 3**.

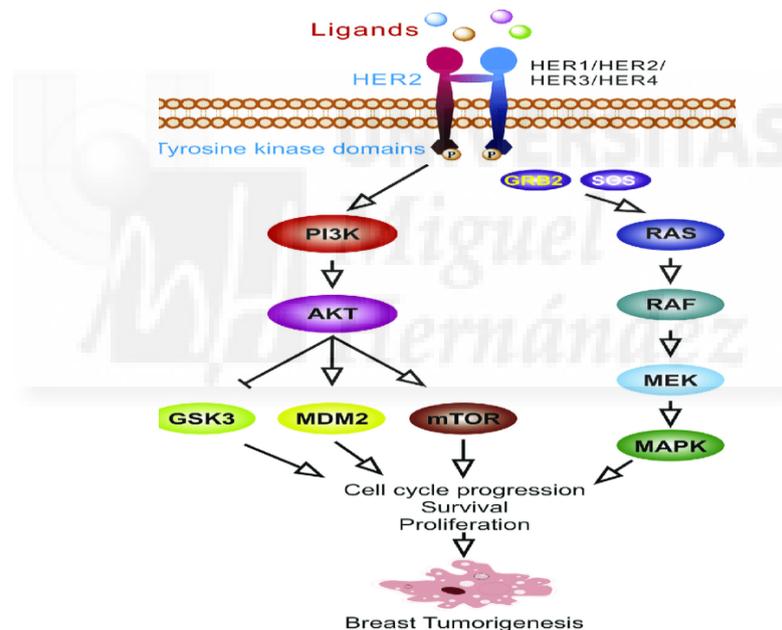


Figura 3: Receptores del factor de crecimiento epidérmico humano. Imagen extraída de “Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis” ⁽¹³⁾

En aproximadamente el 15-20% de los cánceres de mama el gen que codifica la proteína HER2 se encuentra amplificada. Esta amplificación provoca una sobreexpresión del receptor HER2 en el tejido mamario. El receptor HER2 no tiene ligando específico y su activación depende de la heterodimerización con

otros miembros de la familia (especialmente HER3), u homodimerización consigo mismo. Este hecho se ve favorecido por la elevada concentración de receptores a nivel celular, generando una proliferación y crecimiento celular descontrolado. Se ha demostrado que la sobreexpresión y sobreactividad del HER2 se correlaciona con un peor pronóstico, mayor índice de proliferación, mayor capacidad invasiva y mayor agresividad^(9, 12). La American Society of Clinical Oncology (ASCO) reconoce al receptor HER2 como marcador con importante valor predictivo, pronóstico y terapéutico^(16, 17). Por lo tanto, determinar la sobreexpresión de este receptor en el cáncer de mama es clave para predecir tanto el desarrollo y la evolución tumoral como la respuesta a determinados tratamientos, y ha de realizarse en todos los cánceres de mama recién diagnosticados y recurrentes o metastásicos. Para establecer la positividad del receptor HER2 se examina una muestra del tejido tumoral principalmente mediante dos técnicas: la inmunohistoquímica (IHC), que mide los niveles de proteína HER2 en las células cancerosas (0 negativo, 1+ negativo, 2+ ambiguo o 3+ positivo) y la hibridación fluorescente in situ (FISH), que cuantifica el número de copias del gen HER2 ^(9, 16).

1.4 Abordaje terapéutico del cáncer de mama HER2-positivo

Los dos pilares principales en el tratamiento del cáncer de mama son el tratamiento locorregional; que incluye la cirugía y la radioterapia, y la terapia sistémica; que incluye terapia hormonal, terapias dirigidas y quimioterapia⁽¹⁸⁾. Como se ha comentado previamente, el cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea con múltiples factores pronósticos y predictivos que en última instancia van a determinar la evolución y el tratamiento terapéutico más adecuado para cada perfil de paciente⁽¹⁰⁾.

Por un lado, el cáncer locorregional diagnosticado en estadios tempranos se considera un cáncer potencialmente curable^(10, 18). El tratamiento estándar, independientemente del subtipo molecular consiste en la cirugía conservadora, cuyo objetivo principal es la extirpación del tumor y la eliminación de las células cancerosas para evitar una recaída. El tratamiento sistémico adyuvante

(postquirúrgico) o neoadyuvante (prequirúrgico) está condicionado por la carga tumoral inicial y por el subtipo molecular que determina la respuesta a determinados tratamientos. En el cáncer de mama HER2-positivo, el receptor HER2 actúa como diana terapéutica. El tratamiento sistémico utilizado en este tipo de cáncer incluye la quimioterapia clásica (antraciclinas y taxanos) y las terapias dirigidas contra la proteína HER2⁽⁵⁾.

Por otro lado, el cáncer de mama avanzado es una enfermedad considerada no-curable con las terapias existentes hoy en día. El objetivo de tratamiento del cáncer metastásico consiste en mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia global^(5, 10). Según la American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁽¹⁹⁾, la primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada en estos tumores incluye una quimioterapia con taxanos combinada con trastuzumab y pertuzumab. Ado-trastuzumab emtansina (TDM1) está indicado en la segunda línea de tratamiento^(5, 19). Como tercera línea las opciones incluyen lapatinib más capecitabina, así como otras combinaciones de quimioterapia y trastuzumab, lapatinib y trastuzumab⁽¹⁹⁾, como muestra la **Figura 4**.

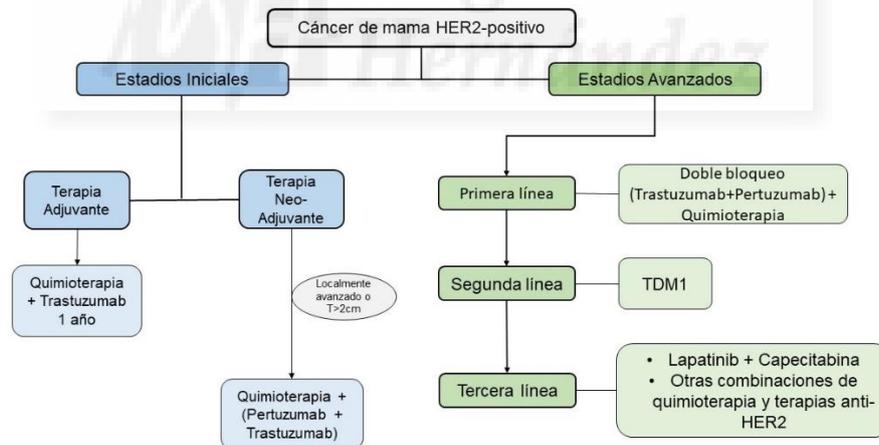


Figura 4: Algoritmo para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo. Información extraída de la guía clínica ASCO⁽¹⁹⁾.

1.4.1 Terapias dirigidas anti-HER2

Las terapias anti-HER2 consisten en aproximaciones farmacológicas dirigidas contra el receptor HER2, el cual actúa como diana farmacológica, de tal modo que se interfiere en el desarrollo del tumor y la apoptosis^(20, 21). De las múltiples

estrategias estudiadas para inhibir al receptor, dos aproximaciones terapéuticas se han mostrado como las más consistentes y son las más ampliamente desarrolladas en la clínica: los anticuerpos monoclonales (AcMs) y las pequeñas moléculas inhibidoras de la actividad enzimática tirosina quinasa del receptor (TKIs)⁽¹²⁾. Los AcMs son inmunoglobulinas obtenidas mediante tecnología de DNA recombinante con afinidad específica por un antígeno tumoral⁽²¹⁾. Estos se unen al receptor HER2 y generan una serie de mecanismos efectores tales como bloqueo de la dimerización y con ello irrupción de la cascada señalizadora intercelular, así como estimulación del sistema inmunitario mediante opsonización y activación del sistema del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos⁽²²⁾. Los TKIs son moléculas más pequeñas que los AcMs y su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la fosforilación a nivel del dominio tirosina quinasa intracelular del receptor HER, interfiriendo con el desarrollo y crecimiento tumoral⁽²¹⁾.

Como se ha mencionado anteriormente, en la última década el avance en el desarrollo de las terapias dirigidas contra dianas específicas como es el caso del receptor HER2, ha revolucionado significativamente el pronóstico del cáncer de mama HER2-positivo, que hasta entonces cursaba con peor evolución, mayor incidencia de recaídas y metástasis, y mayor tasa de mortalidad que aquellos con un diagnóstico HER2-negativo. Por lo tanto, esta revisión se centra en las terapias dirigidas contra el receptor HER2 dado su creciente interés terapéutico.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primario

- Revisar la literatura científica que hay respecto a las terapias dirigidas en el tratamiento del cáncer de mama subtipo HER2-positivo.

2.2 Objetivos específicos

- Revisar las evidencias clínicas acerca de la eficacia y seguridad de la administración adyuvante de trastuzumab en cáncer de mama HER2-positivo.
- Revisar las evidencias clínicas acerca de la eficacia y seguridad de administrar pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el cáncer de mama HER2-positivo metastásico o recurrente.
- Revisar las evidencias clínicas acerca de la eficacia y seguridad de administrar pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el cáncer de mama HER2-positivo precoz.
- Revisar las evidencias clínicas acerca de la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales conjugados en el cáncer de mama HER2-localmente irreseccable, recurrente o metastásico.
- Revisar las evidencias clínicas acerca de la eficacia y seguridad de lapatinib en el cáncer de mama HER2-positivo como terapia adyuvante.
- Revisar las evidencias clínicas acerca de la eficacia y seguridad de lapatinib en el cáncer de mama HER2-positivo como terapia neoadyuvante.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva entre febrero y mayo de 2021 de la literatura científica disponible del tema de interés. Para ello, primeramente se han consultado diferentes organismos y asociaciones oficiales ([WHO](#), [AEMPS](#), [GUEICAM](#), [SEOM](#), [CANCER.ORG](#), [AECC](#)), revistas y libros de farmacología para entender tanto la fisiopatología y la terapia farmacológica de dicha enfermedad como el mecanismo de acción de las terapias biológicas.

Seguidamente, se han delimitado, en base al título del trabajo, diversos componentes de la cuestión de investigación (población, intervención y resultados), a través los cuales se han establecido diferentes palabras claves con el objetivo de agilizar y centrar la búsqueda. Dichas palabras claves han sido posteriormente transformadas en la base de datos de Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) mediante consulta por índice permutado o, en su defecto, con calificadores (identificados con el símbolo “/”, los cuales van ligados a un descriptor). Se ha seleccionado el término más ajustado para cada palabra clave, y seguidamente se ha escogido el Medical Subject Headings (MeSH) para delimitar los términos y poder realizar la búsqueda en lengua inglesa en las diferentes bases de datos biomédicas, siendo estos los que aparecen en la Tabla 2.

	Palabra clave	DeCS	MeSH
Población	Cáncer de mama	Neoplasias de la Mama	Breast neoplasm
	Receptor HER2	Receptor ErbB-2	Receptor, ErbB-2
Intervención	Anticuerpos monoclonales	Anticuerpos Monoclonales Humanizados	Antibodies, Monoclonal, Humanized
	Inhibidores del receptor tirosin-quinasa	Proteínas Tirosina Quinasas Receptoras/antagonistas & inhibidores	Receptor Protein-Tyrosine Kinases/antagonists & inhibitors
Resultado	Eficacia	Resultado del Tratamiento	Treatment Outcome
	Adverso	/efectos adversos	/adverse effects

Tabla 2. Términos de búsqueda empleados.

La búsqueda se ha realizado fundamentalmente en Medline, la base de datos biomédica más popular de bibliográfica médica, a través del buscador gratuito PubMed. De manera que mediante los términos MeSH y la utilización de los operadores booleanos “AND” y “OR” se han creado diversas “cajas” de búsqueda con el fin de recuperar el mayor número de artículos. Además, se ha establecido la intervención como *Major topic* para obtener una búsqueda restringida y recuperar los artículos que tengan que ver con el tema de una manera más precisa. Con el mismo fin, se han considerado diferentes criterios de exclusión e inclusión, detallados a continuación:

Criterios de inclusión:

- Literatura científica que sean ensayos clínicos (EC).
- Realizados en especie humana, concretamente en mujeres adultas edad 19+
- Publicados en los últimos 10 años
- Acceso gratuito a texto completo de manera libre (*open-access*) o a través del acceso personalizado de la UMH

Criterios de exclusión:

- Textos en lengua extranjera diferente al inglés o al español
- Artículos que traten de otro tipo de cáncer
- Artículos que no traten de cáncer de mama subtipo HER2+ en terapia adyuvante

Las ecuaciones de búsqueda que se emplearon fueron las siguientes:

1. Ecuación #1: ("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND ("Receptor, ErbB-2"[Mesh]) AND (("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Majr]) OR ("Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Majr])) AND ("Treatment Outcome"[Mesh])

2. Ecuación #2: ("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND ("Receptor, ErbB-2"[Mesh]) AND ("Receptor Protein-Tyrosine Kinases/antagonists and inhibitors"[Majr]) OR ("Quinazolines"[Majr]) AND ("Treatment Outcome"[Mesh])



4. RESULTADOS

Por un lado, tras proceder a la búsqueda con la ecuación #1 se recuperan un total de 531 artículos, que aplicando los criterios de inclusión y diferentes filtros de búsqueda (especie, tiempo, sexo, edad y tipo de artículo) se reducen a 81 ensayos clínicos (EC). De estos, al hacer una breve lectura del título y del resumen, se seleccionan 29 EC. Por otro lado, y siguiendo el mismo procedimiento, se realiza la búsqueda con la ecuación #2 recuperándose un total de 39 EC, seleccionando 16.

Por último, tras realizar una lectura crítica y detallada de los artículos previamente seleccionados, aplicando los criterios de inclusión y exclusión establecidos y descartando los artículos duplicados, se seleccionaron finalmente un total de 10 EC para realizar esta revisión bibliográfica. En la **Figura 5** se muestran los pasos seguidos para la búsqueda de artículos empleados en esta revisión.

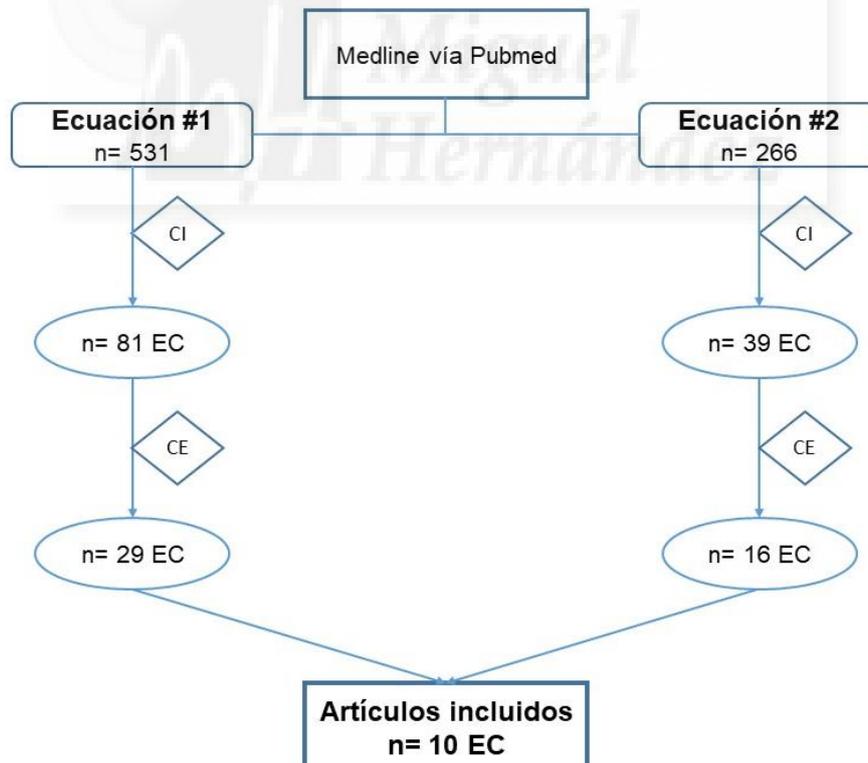


Figura 5: Diagrama de flujo empleado para la selección de los artículos recopilados e incluidos en la revisión bibliográfica.

A continuación, se muestran las evidencias científicas que se han recopilado y analizado durante la búsqueda de la literatura científica disponible acerca de las terapias dirigidas empleadas en el tratamiento terapéutico adyuvante del cáncer de mama catalogado como positivo en la prueba FISH y/o IHC para el receptor HER2. Dichas referencias serán subagrupadas en cuatro bloques temáticos; tres de ellos tratarán de los AcMc y el último bloque de los TKI.

4.1 Trastuzumab en combinación con terapia antineoplásica adyuvante

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une con alta afinidad y especificidad al subdominio IV del segmento extracelular del receptor HER2. Esta unión, por un lado, inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando (homodimerización) y, por otro lado, previene la división proteolítica de su dominio extracelular (un mecanismo de activación del receptor HER2), evitando el proceso de carcinogénesis. Además, es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células. Trastuzumab (Herceptin®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o precoz en monoterapia o en combinación con quimioterapia, administrado por inyección intravenosa o subcutánea⁽²³⁾.

La autorización de Trastuzumab ha mejorado considerablemente el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión y/o amplificación del receptor HER2 en las últimas dos décadas, mejorando significativamente la supervivencia y recurrencia. En 2014 Perez y cols.⁽²⁴⁾ publicaron el análisis conjunto de dos ensayos clínicos, para evaluar la utilidad clínica a largo plazo de añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante. El análisis incluía datos del ensayo N9831, realizado por *el North Central Cancer Treatment Group* y el ensayo NSABP-B31, realizado por *el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*. Entre los dos ensayos, se reclutaron un total de 4046 mujeres de 18 años o mayores con diagnóstico de cáncer de mama primario HER2-positivo con afectación ganglionar o con alto riesgo de afectación ganglionar, con buena función hematopoyética, renal, hepática y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Fueron asignadas aleatoriamente en cuatro grupos (dos grupos

experimentales y dos grupos controles con aproximadamente 2000 pacientes en cada uno). El régimen terapéutico del grupo experimental consistió en doxorubicina y ciclofosfamida (quimioterapia AC) administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de 12 semanas de paclitaxel (T) administrado una vez por semana o una vez cada 3 semanas junto con trastuzumab administrado una vez por semana, seguido de trastuzumab en monoterapia hasta completar el año de tratamiento. Se evaluaron parámetros como la supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde el inicio del estudio hasta la muerte (de cualquier índole) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE), definida como el tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo hasta la aparición de: cáncer de mama regional, local o distante, contralateral, segundo cáncer primario o muerte. En el primer análisis intermedio, tras una media de 2 años, se observó una reducción relativa estadísticamente significativa del riesgo de recurrencia de la enfermedad del 52%, y una tendencia a mejorar la supervivencia global. En el segundo análisis intermedio, tras una media de 4 años, se mantuvieron estas observaciones. Finalmente, en el análisis final del estudio, tras una media de seguimiento de 8,4 años, se observó que la administración de trastuzumab durante un año en combinación con la quimioterapia estándar adyuvante supuso un beneficio terapéutico en la evolución de la enfermedad. Como se muestra en la **Figura 6**, la administración de trastuzumab redujo el riesgo relativo de muerte en un 37% y el riesgo relativo de recurrencia de la enfermedad en un 40% frente a las que solo recibieron quimioterapia. De la misma manera, se observó una mejora en la tasa de supervivencia global y en la tasa libre de enfermedad a 10 años después de recibir el tratamiento (75,2% a 84% y 62,2% a 73,7%, respectivamente). Se ha de mencionar que 413 (20%) de las mujeres asignadas al grupo control recibieron trastuzumab tras la publicación de los primeros resultados del estudio. La disfunción cardíaca es un riesgo reconocido asociado con la adición de trastuzumab a la quimioterapia. No obstante, en este estudio el riesgo de muerte asociado por problemas cardíacos fue mínimo en ambos grupos (0,2% grupo con trastuzumab vs 0,1% grupo control).

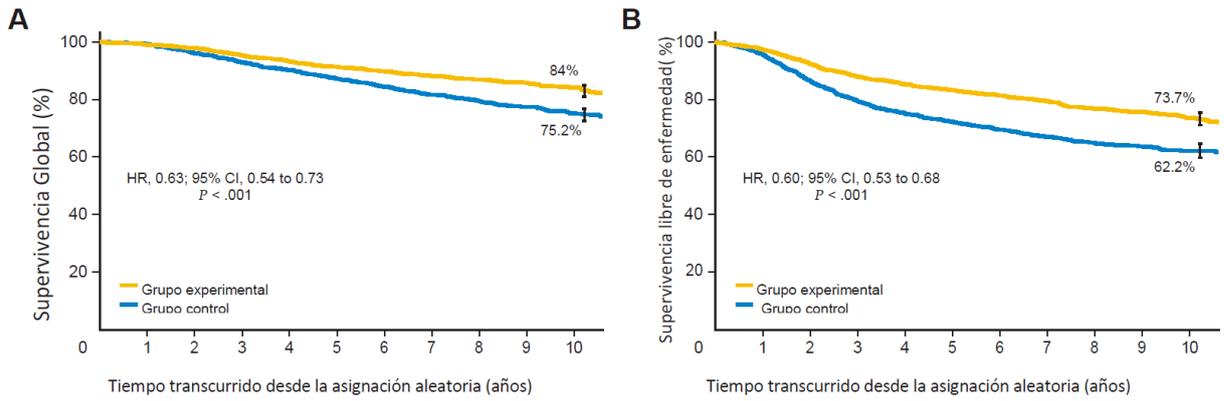


Figura 6: (A) Representa el porcentaje de pacientes vivos y (B) el porcentaje de mujeres vivas sin cáncer de mama tras recibir el tratamiento. El color amarillo hace referencia al grupo experimental y el color azul al grupo control. Imagen extraída de Perez y cols., 2014. *The New England Journal of Medicine*⁽²⁴⁾.

Paralelamente, entre 2001-2005 se llevó a cabo el ensayo clínico HERA (Herceptin Adjuvant), uno de los primeros ensayos clínicos que evaluó el potencial terapéutico del trastuzumab como terapia adyuvante en el cáncer de mama en estadios tempranos. El objetivo principal fue evaluar si la administración de trastuzumab durante un año y dos años, después de recibir el tratamiento primario (cirugía, quimioterapia y/o radioterapia), prolonga la supervivencia sin recidivas en pacientes con cáncer de mama precoz HER2-positivo. Se reclutaron 5099 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo en estadio temprano con afectación ganglionar o sin afectación ganglionar cuyo tumor fuera >1cm. Se asignaron al azar en tres grupos; para recibir trastuzumab durante un 1 año (8mg/kg peso corporal IV, seguido de 6mg/kg una vez cada 3 semanas), trastuzumab durante 2 años (mismo régimen), o al grupo control. Como medida de evaluación primaria se estableció la SLE, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de cualquier complicación: recurrencia de cáncer de mama, desarrollo de tumor en el mismo lado o contralateral, desarrollo de tumor secundario no mamario, cáncer de cérvix o muerte. Como medida de evaluación secundaria se eligió la SG y la seguridad cardíaca. En 2017 Cameron y cols.⁽²⁵⁾ publicaron el análisis final de los resultados de dicho ensayo, cuyo tiempo medio de seguimiento fueron 11 años. Como medida estadística del riesgo relativo de que suceda un evento (recurrencia/muerte) se

empleó la razón de riesgo o *Hazard Ratio* (HR). En el análisis del ensayo se observó que la administración adyuvante de trastuzumab (durante un año) redujo el riesgo de recurrencia en un 24% $((1-HR) \times 100)$ [HR: 0,76, IC 95%; 0,68-0,86; $p > 0,0001$] y el riesgo de muerte en un 26% [HR: 0,74; IC 95%; 0,64-0,86; $p > 0,001$] comparado con el grupo control. Al mismo tiempo se observó un incremento en la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 10 años (número de mujeres vivas sin recidiva de cáncer a los 10 años después de recibir el primer tratamiento), siendo esta de 69% en el grupo tratado con trastuzumab frente al 63% en el grupo control. Sin embargo, no se observó ningún beneficio terapéutico adicional en la SLE de prolongar el tratamiento con trastuzumab de un año a dos (HZ 1 año 0,77 vs HZ 2 años 0,76). Es más, se observó un incremento en los efectos adversos durante el tratamiento (7,3% vs 4,4%). Se ha de recalcar que el 52% de pacientes asignadas en el estudio primeramente al grupo control fueron tratadas con trastuzumab (*crossed over*) tras demostrarse la mejora en la supervivencia en el primer análisis del ensayo clínico HERA, lo que podría suponer una limitación del estudio. La función cardíaca fue evaluada periódicamente durante el tiempo de seguimiento. Se observó que la afectación cardíaca durante los años en los que se administró el régimen terapéutico fue mínima en todos los grupos, siendo mayor en el grupo tratado con trastuzumab. No se observó ningún evento cardíaco clínicamente significativo tras los 11 años de seguimiento.

4.2 Trastuzumab junto a pertuzumab en combinación con terapia antineoplásica adyuvante

Pertuzumab (Perjenta®), al igual que el trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 empleado en terapia anti-HER2 en cáncer de mama metastásico o precoz con alto riesgo de recaída. A diferencia del trastuzumab, el pertuzumab se une al subdominio II del segmento extracelular y bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de este receptor con otros miembros de la familia HER (especialmente HER3), inhibiendo de esta manera las vías de señalización intracelular dependiente de ligando (MAP y PI3K), lo que se traduce en un bloqueo del crecimiento y de la apoptosis celular,

respectivamente. Así pues, presentan acciones complementarias. Además, también activa las funciones efectoras inmunitarias (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos).

En 2012 Baselga y cols.⁽²⁶⁾ evaluaron la eficacia y seguridad clínica de pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2-positivo, a través de un ensayo clínico multicéntrico fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (ensayo CLEOPATRA). Se asignaron al azar 808 pacientes con cáncer de mama localmente recurrente, irresecable o metastásico HER2-positivo, que no habían recibido tratamiento previo quimioterapéutico o terapia dirigida para la enfermedad metastásica, en dos grupos. El grupo experimental recibió pertuzumab (840mg dosis de carga (DC) + 420 dosis de mantenimiento (DM)), trastuzumab (8mg/kg peso corporal DC + 6mg/kg peso corporal DM) y docetaxel (D) (75mg/m² en primera dosis incrementando/disminuyendo la dosis en función de la tolerabilidad) cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o aparición de efectos secundarios no tolerables. Como objetivo primario se estableció la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité independientemente. Como se muestra en la **Figura 7**, se observó en el grupo experimental una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 38% [HR 0,62; IC 95%, 0,51-0,75; p>0,001], alcanzando una prolongación de la SLP de 6,1 meses (18,5 vs a 12,4 meses).

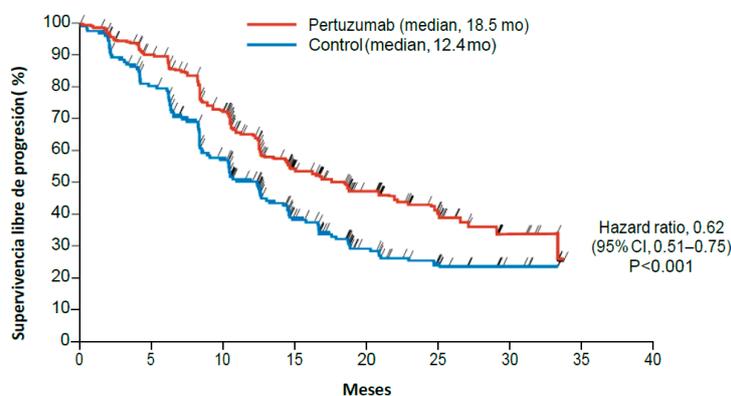


Figura 7: Comparación de la supervivencia libre de progresión medida en meses entre el grupo experimental (color rojo) y el grupo control (color azul). Imagen extraída de Baselga y cols., 2012. *The New England Journal of Medicine* ⁽²⁶⁾

Como objetivo secundario se evaluó la SG y la seguridad. La seguridad clínica fue similar en ambos grupos, siendo ligeramente mayor (5%) los efectos adversos (diarrea, *rash*, xerosis, mucositis y neutropenia febril) en el grupo experimental. No se observó ningún aumento en la disfunción cardíaca. Sin embargo, los datos fueron insuficientes para evaluar la SG en el estudio, pero sí indicaron una tendencia favorable hacia el grupo experimental como se muestra en la **Figura 8**.

Un año después en 2013 Swain y cols.⁽²⁷⁾ publicaron un análisis descriptivo en el cual se evaluó la SG. El tiempo medio de seguimiento fueron aproximadamente 30 meses, cuando se registraron 267 muertes, siendo mayor el número en el grupo placebo (38%) que en el grupo experimental (28%). Se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad del 34% [HR 0,66; IC 95%; 0,52-0,85; $p > 0,0008$].

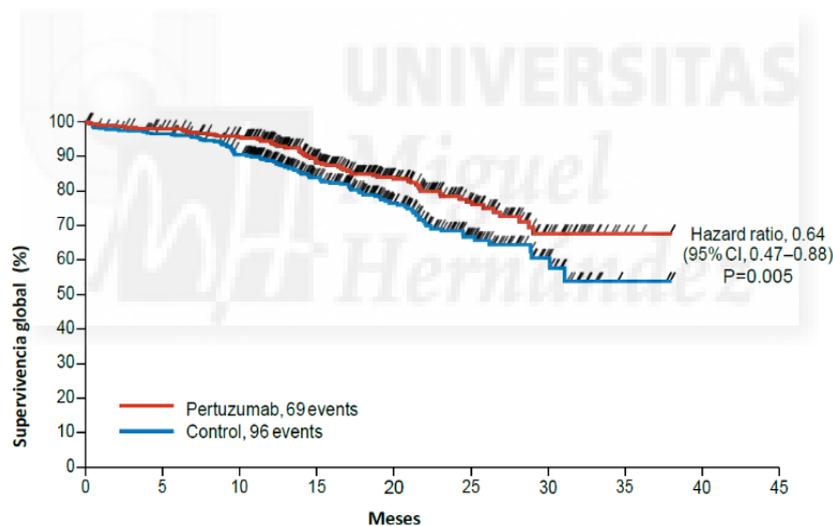


Figura 8: Comparación de la supervivencia global medida en meses entre el grupo experimental (color rojo) y el grupo control (color azul). Imagen extraída de Baselga y cols., 2012. *The New England Journal of Medicine* ⁽²⁶⁾

Un par de años después, en 2017, tras demostrarse el beneficio clínico de la administración de pertuzumab combinada con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama metastásico, Minckwitz y cols. ⁽²⁸⁾ evaluaron el posible potencial terapéutico de añadir pertuzumab al estándar de la terapia adyuvante de cáncer de mama en estadio temprano, a través de un ensayo clínico multicéntrico internacional fase III, aleatorizado, doble ciego y

controlado con placebo. Para ello se reclutaron 4805 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo en estadio precoz con afectación ganglionar o alto riesgo de afectación ganglionar, aleatorizadas 1:1 a recibir pertuzumab (840mg DC IV seguido de 420mg DM IV cada tres semanas) o placebo, junto a trastuzumab (8mg/kg IV DC seguido de 6mg/kg DM IV cada tres semanas) y quimioterapia (diferentes regímenes de antraciclinas o taxanos). Se estudió la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) como objetivo principal, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de tumor infiltrante en la mama ipsilateral, la recaída locorregional infiltrante, la recaída a distancia o la muerte debida a cualquier causa. Tras una media de seguimiento de 45,4 meses, se observó una reducción relativa estadísticamente significativa del riesgo de recaída invasiva o muerte de un 19% [HR: 0,81; IC 95%; 0,66-1,00; p>0,045] en el grupo que había recibido pertuzumab. Las estimaciones de las tasas de SLEI a 3 años fueron del 94,1% en el grupo experimental y 93,2% en el grupo placebo (aumento absoluto del 0,9%). Ambas estimaciones fueron mayores de las esperadas (91,8% grupo experimental vs 89,2% grupo placebo). Las variables secundarias incluyeron SG, SLE, seguridad clínica y calidad de vida relacionada con la salud. La frecuencia de efectos adversos durante el periodo de tratamiento fue similar en ambos grupos, siendo los más comunes diarrea (71,2% grupo experimental vs 45,2% grupo control) y erupciones cutáneas (25,8% grupo experimental vs 20,3% grupo control). La insuficiencia, muerte y disfunción cardíacas fueron poco frecuentes en ambos grupos de tratamiento.

4.3 Trastuzumab conjugado en combinación con terapia antineoplásica adyuvante

Trastuzumab emtansina (T-DM1) (Kadcyla®) es el primer conjugado anticuerpo-fármaco desarrollado específicamente para el tratamiento de cáncer de mama HER2-positivo. Está compuesto por trastuzumab como anticuerpo monoclonal que se une de forma selectiva al receptor HER2 en la superficie de las células tumorales y el fármaco citotóxico mitótico DM1, que actúa como inhibidor de la polimerización de la tubulina, deteniendo el ciclo celular y favoreciendo la apoptosis celular. De modo que la unión específica del

trastuzumab al receptor HER2 favorece la internalización del complejo HER2-Trastuzumab emtansina y la liberación del principio citotóxico DM1 en el interior de la célula tumoral, al conferir selectividad al DM1 frente a las células tumorales.

En 2012, Verma y cols.⁽²⁹⁾ evaluaron la eficacia y seguridad del complejo Trastuzumab-DM1 en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2-positivo o localmente avanzado irreseccable, cuya enfermedad había progresado o recurrido durante o dentro de los primeros 6 meses tras haber recibido tratamiento anti-HER2 y quimioterapéutico (Trastuzumab y taxanos). El ensayo clínico EMILIA de fase III evaluó la eficacia y seguridad de T-DM1 en comparación con la combinación de lapatinib (L) y capecitabina (CBC). 991 pacientes fueron aleatorizadas en relación 1:1 a recibir T-DM1 (3,6mg/kg peso corporal IV cada 21 días; grupo experimental) o L+CBC (1250mg/días oral L + 1000mg/m² CBC cada 12h vía oral durante los días 1-14 de cada 21 días; grupo control). Como objetivos primarios se eligió la SLP, evaluada por revisores independientes y la SG. La SLP fue definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión o muerte por cualquier causa, evaluada por un comité de revisores independientes. La SG fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte de cualquier índole. Dentro los objetivos secundarios se encuentran la SLP determinada por los propios investigadores, la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta, el tiempo hasta la progresión de los síntomas y la seguridad, que fue monitorizada por un comité de monitorización independiente y un comité de revisión cardiaca. En el estudio, tras el primer análisis intermedio, se observó una mejora significativa de la SLP evaluada por el comité independiente. Como se muestra en la **Figura 9** se produjo una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo de progresión o muerte del 35% [HR: 0,65; IC 95%; 0,55-0,77; p>0,001] en el grupo experimental, alcanzando una prolongación significativa y clínicamente relevante de 3,2 meses en la SLP (9,6 meses en el grupo experimental frente a 6,4 meses en el grupo control).

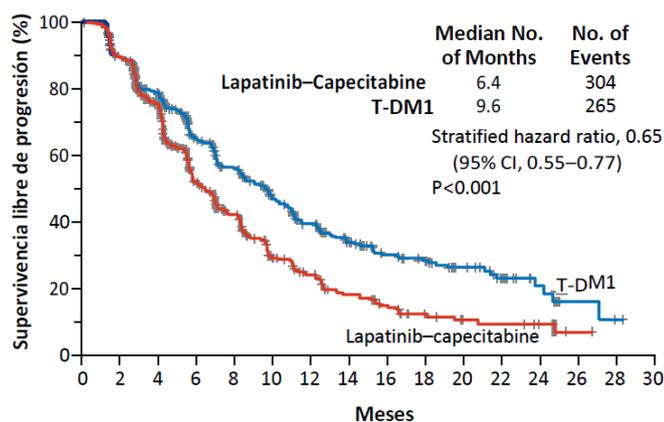


Figura 9: Supervivencia libre de progresión medida en meses entre el grupo experimental (color rojo) y el grupo control (color azul). Imagen extraída de Verma y cols., 2012. *The New England of Medicine*⁽²⁹⁾.

Además, se estimó la tasa de supervivencia a un año a 85,2% en el grupo experimental frente a 78,4% en el grupo control y a dos años a 64,7% frente a 54,8%. Tras el segundo análisis intermedio se observó una mejora de la SG en el grupo experimental. Como se muestra en la **Figura 10**, se produjo una reducción relativa de muerte estadísticamente significativa del 32% [HR: 0,68; IC 95%; 0,55-0,85; $p > 0,001$] en el grupo experimental, alcanzando una prolongación significativa y clínicamente relevante de 5,8 meses en la SG (30,9 meses en el grupo experimental frente a 25,1 meses en el grupo control).

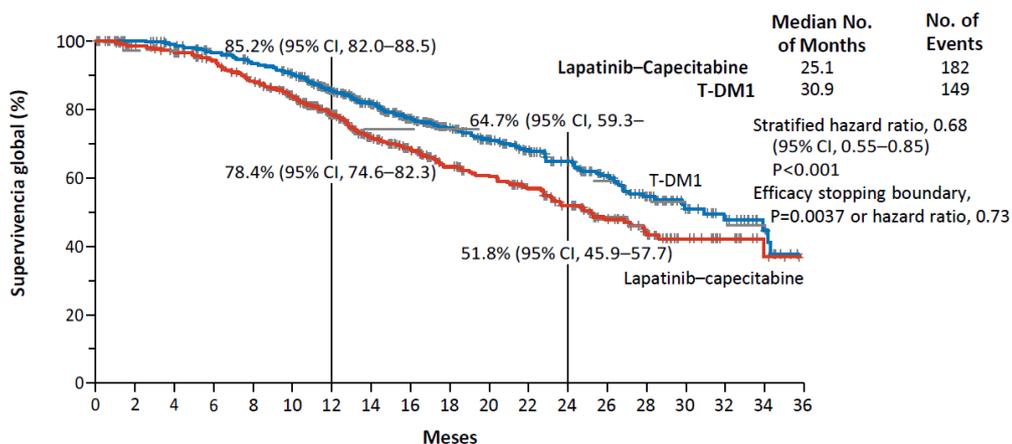


Figura 10: Supervivencia global medida en meses entre el grupo experimental (color rojo) y el grupo control (color azul) tras el segundo análisis intermedio. Imagen extraída de Verma y cols., 2012. *The New England of Medicine*⁽²⁹⁾.

Además, se observó que la TRO y la duración de la respuesta fue superior en el grupo experimental (43,6% vs 30,8% y 12,6 meses vs 6,5 meses, respectivamente). Los efectos adversos de grado 3-4 fueron mayores en el grupo control (57,0%) que en el grupo experimental (40,8%), siendo los más comunes la diarrea y la eritrodisestesia palmo-plantar en el grupo control, y la trombocitopenia y la elevación de las transaminasas en el grupo experimental.

En 2017 Diéras y cols.⁽³⁰⁾ publicaron un análisis descriptivo final de la evaluación de la SG del estudio EMILIA, con el objetivo de valorar si el tratamiento con T-DM1 (grupo experimental) era superior en cuanto a prolongar la supervivencia global frente a capecitabina en combinación con lapatinib (grupo control). Los datos fueron consistentes con el segundo análisis intermedio del estudio. Tras una media de seguimiento de 41,9 meses en el grupo control y una media de 47,8 meses en el grupo experimental, se observó una mejora en la SG en los pacientes tratados con T-DM1. A pesar de que el 27% de los pacientes del grupo control cruzaron (*cross over*) al grupo experimental, se observó una prolongación en la SG de 4 meses (29,9 meses en el grupo experimental vs 25,9 meses en el grupo control). Igualmente, el perfil de seguridad fue consistente con los resultados obtenidos en el segundo análisis intermedio. Fue más favorable en el grupo experimental, con menor incidencia de reducción de dosis debido a efectos adversos (19% tratados con T-DM1 vs 42% CBC y 20% L). Siendo los efectos adversos de grado 3/4 más comunes en el grupo experimental: la trombocitopenia (14%), la elevación de las transaminasas (5%), y la anemia (4%), y los más comunes en el grupo control: la diarrea (21%), la eritrodisestesia palmo-plantar (18%) y los vómitos (5%). Se ha de mencionar, como otra de las limitaciones del estudio, que a fecha de realización del mismo el anticuerpo monoclonal pertuzumab se encontraba en fase de investigación.

Recientemente, concretamente en 2019, Modi y cols⁽³¹⁾ publicaron un estudio de fase II multicéntrico de un solo brazo, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad del trastuzumab deruxtecan (TD) en pacientes con cáncer de mama localmente irreseccable o metastásico, cuyo cáncer haya progresado o recurrido tras haber recibido dos o más pautas anti-HER2 (incluidas trastuzumab, pertuzumab y/o T-DM1). El TD, al igual que el T-DM1, es un conjugado

anticuerpo monoclonal-fármaco, compuesto por trastuzumab y deruxtecan, un agente citotóxico inhibidor de la topoisomerasa I. En el estudio 184 pacientes fueron tratados con TD (5.4mg/kg de peso corporal, IV, una vez cada 3 semanas) hasta progresión de la enfermedad, muerte, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. La variable principal que se eligió fue la tasa objetiva de respuesta (parcial o total) al tratamiento, según evaluación centralizada. Se observó, tras una media de seguimiento de 11,1 meses, una tasa objetiva de respuesta de 60,9% (6,0% de pacientes con respuesta total y 54,9% respuesta parcial). Las variables secundarias del estudio fueron la duración de la respuesta, la SLP, la tasa de control de la enfermedad y la tasa de beneficio clínico, siendo estas de 14,8 meses y 16,4 meses, 97,3% y 76,1%, respectivamente, y la seguridad clínica. El 99,5% de los pacientes sufrieron un efecto adverso. 13,6% de los pacientes sufrieron enfermedad pulmonar intersticial relacionada con el fármaco. El 57,1% tuvo al menos un efecto adverso grado 3 o 4. Dentro de los efectos adversos de grado 3/4 más frecuentes se encuentran la disminución de neutrófilos (20,7%), anemia (8,7%) y náuseas (7,6%). El 35,5% de los pacientes interrumpieron alguna de las dosis del tratamiento, el 23,4% redujeron las dosis y el 15,2% interrumpió el tratamiento debido a los efectos adversos.

4.4 Inhibidores de tirosina quinasa en combinación con terapia antineoplásica

Lapatinib (Tyverb®) es un inhibidor de la tirosina quinasa acoplada a los receptores del factor de crecimiento epidérmico HER1 y HER2. Al unirse reversiblemente al sitio ATP de los dominios intracelulares tirosina quinasa impide la autofosforilación y, de esta manera, inhibe la cascada de señales que intervienen en la proliferación celular.

Por un lado, en 2012 Baselga y cols. ⁽³²⁾ publicaron un estudio en el cual evaluaron la eficacia de administrar lapatinib en combinación con trastuzumab y quimioterapia como terapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama HER2-positivo en estadio temprano, a través de un ensayo clínico multicéntrico fase III. 455 pacientes fueron aleatorizadas en relación 1:1:1 a recibir: lapatinib (1500mg vía oral), trastuzumab (4mg/kg DC, 2mg/kg DM) o lapatinib en

combinación con trastuzumab (1000mg de lapatinib + 4mg/kg DC, 2mg/kg DM de trastuzumab) durante 6 semanas. Tras las 6 semanas, paclitaxel (80mg/m² una vez por semana) fue administrado durante 12 semanas antes de la cirugía. La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta patológica completa (pCR, del inglés *pathological complete response*). Se observó una pCR significativamente mayor en el grupo que recibió lapatinib en combinación con trastuzumab (51,3% vs 29,5% en el grupo trastuzumab y 24,7% en el grupo lapatinib). Sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de lapatinib y trastuzumab en monoterapia. Al mismo tiempo, se observó una mayor incidencia de efectos adversos grado 3 y 4 en los grupos que recibieron lapatinib. No obstante, no se observó mayor incidencia en el grupo que recibió lapatinib en combinación.

Por otro lado, en 2015 Piccar-gebhart y cols. ⁽³³⁾ publicaron un estudio para evaluar la eficacia de administrar lapatinib en combinación con trastuzumab en terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo precoz, tras demostrarse el potencial terapéutico de añadir lapatinib en combinación en la terapia neoadyuvante. En el ensayo clínico multicéntrico fase III se aleatorizó 8381 pacientes en relación 1:1:1:1 a recibir durante un año: lapatinib oral, trastuzumab IV, secuencia de trastuzumab seguido de lapatinib o combinación de lapatinib y trastuzumab. La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad (definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia de cáncer de mama invasivo local, regional o distante, cáncer de mama invasivo contralateral, cáncer secundario o muerte). Las variables secundarias incluían entre otras la SG. En el primer análisis, tras un tiempo medio de seguimiento de 4,5 años, se observó una reducción del riesgo relativo del 16% en el grupo combinación de lapatinib y trastuzumab y una reducción del 4% en el grupo de lapatinib seguido de trastuzumab frente al grupo que solo recibió trastuzumab. No obstante, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. De igual manera, la SG no fue superior. Además, no se observó ningún beneficio y mayor incidencia de efectos adversos en el grupo que recibió lapatinib, por lo que tras 1,98 años de seguimiento se suspendió el tratamiento.

A continuación, se muestran en la **Tabla 3** un resumen de todos los artículos analizados en esta revisión sobre terapias dirigidas anti-HER2 en el tratamiento de cáncer de mama HER2-positivo.

Referencia	Nº sujetos y características	Tratamiento	Duración	Objetivo(s)	Resultados
Perez 2014	4046 CMP N0 o N+	AC→P+H → H vs grupo control adyuvante	8.4 años follow-up	OS SLE Afectación cardíaca	↑ ↑ ≈
Cameron 2017	5099 CMP N0 o N+	QT + H adyuvante	11 años follow-up	OS SLE Afectación cardíaca	↑ ↑ ≈
Basegla 2012	808 CMM/CMLR/CMI sin tto previo	P+H+D vs grupo control adyuvante	Hasta progresión de la enfermedad/aparición efectos tóxicos no tolerables	SLP SG EA	↑ ↑ ≈
Swain 2013	Análisis descriptivo EC CLEOPATRA	-	30 meses follow up	SLP SG EA	↑ ↑ ↓
Minckwitz 2017	4805 CMP N0 o N+	P+H+QT vs grupo control adyuvante	45.4 meses	SLEI	↑
Verma 2012	991 CMM/CMLR/CMI recurrente/progresivo tras tto	TDM1 vs CBC+L adyuvante	Hasta progresión de la enfermedad/aparición efectos tóxicos no tolerables	SLP SG EA	↑ ↑ ↓
Diéras 2017	Análisis descriptivo EC EMILIA	-	≈ 50 meses	SG EA	↑ ↓
Modi 2019	184 CMM/CMLR/CMI tras tto previo	-	11.1 meses	TRO	↑
Baselga 2012	455 CMP T>2cm	L vs H vs L+H Neoadyuvante	Hasta tto primario (18semanas)	pCR	↑
Piccaar-Gebhart 2015	8381 CCMP	L+T; L→T adyuvante	4.5 años	SLE SG EA	≈ ≈ ↑

Tabla 3: Resumen de los resultados obtenidos en las referencias que se han revisado acerca de la terapia anti-HER2. CMP: cáncer de mama precoz; CMM: cáncer de mama metastásico; N0: sin afectación ganglionar alto riesgo; N+: afectación ganglionar; CMLR: cáncer de mama localmente recurrente; CMI: cáncer de mama irresecable; TRO: tasa de respuesta objetiva; ↑: aumento; ↓: menor; ≈: sin cambios; EA: eventos adversos.

5. DISCUSIÓN

En este trabajo de revisión bibliográfica acerca de las terapias dirigidas contra el receptor HER2 en el cáncer de mama, tanto en estado temprano como en estado avanzado, se ha podido visualizar la eficacia y seguridad de este abordaje terapéutico relativamente novedoso.

De acuerdo con los resultados obtenidos tras realizar la revisión, se ha demostrado mediante estudios a largo plazo que administrar el anticuerpo monoclonal trastuzumab durante no más de un año en combinación con quimioterapia coadyuvante, disminuye significativamente el riesgo de recidiva, aumentando notoriamente la supervivencia libre de enfermedad y reduciendo el riesgo de muerte en las pacientes que presentan cáncer de mama con sobreexpresión/amplificación del receptor HER2 en estadio localmente avanzado o con alto riesgo de afectación ganglionar. Al mismo tiempo, se ha visto que la afectación cardiaca es un riesgo asociado a la administración de este anticuerpo junto con quimioterapia, ya que durante la administración de trastuzumab se ha visto mayor incidencia de efectos adversos cardiacos en las pacientes tratadas, siendo de especial interés a tener en cuenta la disminución de la fracción de eyección ventricular. Sin embargo, se ha de resaltar que no se han determinado efectos cardiacos irreversibles a largo plazo, siendo mayor el beneficio terapéutico.

Como se ha mencionado anteriormente, el cáncer de mama con amplificación/sobreexpresión del receptor HER2 está asociado con un subtipo más agresivo de crecimiento más rápido, por lo que algunos cánceres progresan o recurren a pesar de recibir tratamiento. Diversos estudios han mostrado que el mecanismo de acción del trastuzumab no bloquea totalmente la activación del receptor HER2, ya que presenta diversos mecanismos de activación. De modo que otros estudios evaluaron la eficacia de añadir otro anticuerpo monoclonal con un mecanismo de acción complementario al trastuzumab a la terapia del cáncer. En este sentido, el pertuzumab administrado junto con trastuzumab y quimioterapia ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en mujeres con cáncer de mama localmente recurrente, irreseccable o metastásico que no habían recibido tratamiento previo.

Además, no está relacionado con un aumento significativo en los efectos adversos o en la disfunción cardíaca.

El anticuerpo monoclonal conjugado T-DM1 ha demostrado ser superior a lapatinib junto con quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama metastásico tratados previamente con trastuzumab, mejorando significativamente la SLP y con mejor perfil de seguridad. A pesar de ello algunos cánceres se resisten al tratamiento. El anticuerpo monoclonal trastuzumab deruxtecan, otro anticuerpo monoclonal conjugado, ha demostrado recientemente actividad antitumoral en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas previamente con otras terapias anti-HER2.

Por último, se han evaluado la eficacia y seguridad de los inhibidores de la tirosina quinasa, concretamente lapatinib, tanto en terapia neoadyuvante como adyuvante, observándose un potencial beneficio terapéutico cuando es utilizado en el entorno neoadyuvante, mejorando la respuesta patológica completa y disminuyendo el riesgo de recidiva en un futuro. Se ha visto con la combinación de lapatinib junto a trastuzumab en terapia combinada adyuvante un aumento en el perfil de efectos adversos sin ningún beneficio terapéutico en la supervivencia.

Finalmente, se puede concluir que las terapias anti-HER2, especialmente el anticuerpo monoclonal trastuzumab, han supuesto un gran avance terapéutico en los últimos 20 años para las mujeres con este subtipo de cáncer de mama, relacionado anteriormente con una evolución y prognosis más desfavorable, con mayor número de incidencia de metástasis y mayor tasa de mortalidad. Sin embargo, un porcentaje de cánceres recurren o progresan durante o después del tratamiento, por lo que se necesitan nuevos abordajes terapéuticos o estrategias para superar esta resistencia y mejorar la supervivencia y calidad de vida de este grupo de pacientes minoritario. Además, se ha de optimizar la duración del tratamiento con el fin de reducir la toxicidad de este y el coste adicional que conlleva.

6. CONCLUSIONES

- Las terapias dirigidas contra el receptor HER2 han mejorado significativamente la evolución y la prognosis del cáncer de mama HER2-positivo en los últimos 20 años.
- La adición de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante estándar ha aumentado significativamente la SLE y la SG en el cáncer de mama.
- La prolongación de la duración del tratamiento con trastuzumab de un año a dos no ha demostrado ser superior. Por lo que, un año de trastuzumab adyuvante se considera la terapia estándar en el cáncer de mama HER2-positivo
- La combinación de pertuzumab y trastuzumab junto con quimioterapia se considera la primera línea de tratamiento para el cáncer metastásico, recurrente o irreseccable que no han recibido tratamiento previo.
- La adición de pertuzumab junto con quimioterapia en el cáncer de mama precoz aumenta la supervivencia libre de enfermedad invasiva.
- El anticuerpo monoclonal conjugado T-DM1 se considera la segunda línea de tratamiento en el cáncer de mama metastásico resistente a tratamientos previo.
- Trastuzumab derxecutan ha demostrado actividad antitumoral en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas previamente con TDM1 con un perfil de seguridad aceptable.
- El inhibidor de tirosina quinasa lapatinib junto con trastuzumab podría ser un abordaje terapéutico válido en el tratamiento neoadyuvante.
- Lapatinib junto a trastuzumab en el tratamiento adyuvante ha aumentado la toxicidad y no ha mejorado la SLE.
- De manera conjunta, los resultados recopilados han demostrado aumentar la esperanza de vida del cáncer de mama, especialmente en estadio temprano. No obstante, se precisa de mayor investigación para obtener nuevas opciones terapéuticas, especialmente en el estadio avanzado.

7. ANEXO I: Abreviaturas.

HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
RE	Receptor de estrógeno
RP	Receptor de progesterona
IHC	Inmunohistoquímica
FISH	hibridación fluorescente in situ
ASCO	American Society of Clinical Oncology
TDM1	Ado-trastuzumab emtansina
AcMs	Anticuerpos Monoclonales
TKI	Inhibidores de la tirosina quinasa
CI	Criterios de Inclusión
CE	Criterios de Exclusión
EC	Ensayo Clínico
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SG	Supervivencia Global
D	Docetaxel
T	Paclitaxel
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLEI	Supervivencia libre de enfermedad invasiva
L	Lapatinib
CBC	Capecitabina
pCR	Tasa de respuesta patológica completa

8. ANEXO II: Código de Investigación Responsable (COIR).



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 13 de mayo del 2021

Nombre del tutor/a	Francisco Navarrete Rueda
Nombre del alumno/a	Amanda Gertrud Maria Sohm
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Terapias dirigidas contra el cáncer de mama HER2+: Eficacia y seguridad
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	210513111810
Código de Investigación Responsable	TFG.GFA.FNR.AGMS.210513
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Terapias dirigidas contra el cáncer de mama HER2+: Eficacia y seguridad** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se **autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>



9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Las cifras del cáncer en España 2021 [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2021 [10.03.2021]. Available from: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf.
2. Global Cancer Observatory [Internet]. Francia: World Health Organization; 2021 [07.05.2021]. Available from: <https://gco.iarc.fr>.
3. Cáncer de mama [Internet]. Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer; [11.03.2021]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/evolucion-cancer-mama>.
4. Wyman O. El impacto económico y social del cáncer en España. [Internet] Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer; 2020 [11.03.2021]. Available from: <https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Informe-Los-costes-cancer.pdf>.
5. Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2020 [10.03.2021]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>.
6. Guía para entender el informe patológico de cáncer de mama [Internet]. Estados Unidos: Breastcancer.org; 2017 [13.03.2021]. Available from: https://www.breastcancer.org/Images/Pathology_Report_Bro_FINAL_2_tcm8-334609.pdf.
7. Li G, Hu J, Hu G. Biomarker Studies in Early Detection and Prognosis of Breast Cancer. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;1026:27-39.
8. Cáncer de mama [Internet]. Estados Unidos: American Society of Clinical Oncology; 2014 [12.03.2021]. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>.
9. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama [Internet]. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2017 [Available from: <https://www.sespm.es/wp-content/uploads/2018/06/MONOGRAFIA-SESPM-2017-Ebook.pdf>].

10. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. Nature reviews Disease primers. 2019;5(1):66.
11. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete MT, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cuadernos de cirugía. 2018;25(1):67-74.
12. Lahera Sánchez T, González Hernández OJ. El receptor del factor de crecimiento epidérmico y su papel en el desarrollo tumoral. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2010;9:172-80.
13. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Genes & diseases. 2018;5(2):77-106.
14. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R, Henderson G. Farmacología. 7 ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
15. Ahmed S, Sami A, Xiang J. HER2-directed therapy: current treatment options for HER2-positive breast cancer. Breast Cancer. 2015;22(2):101-16.
16. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. Advances in anatomic pathology. 2014;21(2):100-7.
17. Zhang H, Moisini I, Ajabnoor RM, Turner BM, Hicks DG. Applying the New Guidelines of HER2 Testing in Breast Cancer. Current oncology reports. 2020;22(5):51.
18. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet (London, England). 2017;389(10074):1134-50.
19. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(26):2736-40.
20. Qué es la terapia dirigida [Internet]. Estados Unidos: American Society of Clinical Oncology; 2019 [Available from: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/terapias-personalizadas-y-dirigidas/qu%C3%A9-es-la-terapia-dirigida>].

21. Abyntek. Terapias anti-HER2 contra el cáncer de mama [Internet] España: Abyntek; 2018 [Available from: <https://www.abynetek.com/terapias-anti-her2-cancer-de-mama/>].
22. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 7 ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
23. Ficha técnica Herceptin 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2000 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_es.pdf].
24. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(33):3744-52.
25. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10075):1195-205.
26. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(2):109-19.
27. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):461-71.
28. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(2):122-31.

29. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(19):1783-91.
30. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):732-42.
31. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(7):610-21.
32. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9816):633-40.
33. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(10):1034-42.