



FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO
EFICACIA DE LA NANOMEDICINA EN
CÁNCER DE MAMA

San Juan de Alicante
Junio 2022

Autor: Cristina Salguero Estevan (nº Expediente: 2009)

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón López y Ricardo Nalda Molina

ÍNDICE

1.RESUMEN	3
2.INTRODUCCIÓN	4
2.1. Cáncer de mama: definición y causas	4
2.2. Tipos de cáncer de mama	5
2.2.1. Subtipos de cáncer de mama	5
2.3. Epidemiología del cáncer de mama	6
2.4. Signos y síntomas del cáncer de mama	6
2.5. Estadios del cáncer de mama	7
2.6. Diagnóstico del cáncer de mama	7
2.7. Tratamiento del cáncer de mama	8
2.8. Nanomedicina: Definición y tipos.	9
3.OBJETIVO	10
4.MATERIAL Y MÉTODOS	11
5.RESULTADOS	12
6.DISCUSIÓN	17
7.CONCLUSIONES	39
8.BIBLIOGRAFÍA	40



1.RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es una de las enfermedades causadas por la proliferación anormal de células en la zona de los senos. Es el cáncer más común y la principal causa de muerte en mujeres, por otro lado, es uno de los tipos de cáncer con mayor supervivencia en mujeres. El tratamiento se basa en cirugía, con previa y post quimioterapia y/o radioterapia. Los fármacos citostáticos utilizados como quimioterapia son efectivos, sin embargo, producen numerosos efectos secundarios derivados del efecto sistémico de los mismos. Por ello, está en auge el estudio del tratamiento con nanopartículas que transportan el fármaco hasta el lugar de acción, aumentando la eficacia y disminuyendo los efectos adversos.

Objetivo: Llevar a cabo una revisión sistemática, recopilando información mediante una búsqueda avanzada sobre la eficacia de las terapias de nanomedicina contra el cáncer de mama.

Material y método: Los datos recogidos en esta revisión se obtuvieron de la base de datos bibliográfica de ciencias de la salud MEDLINE (vía PubMed) a la que se accede vía Internet.

Resultados: Al aplicar la ecuación de búsqueda se recuperaron 218 referencias, al aplicar los filtros y los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 17 artículos.

Discusión: La nanopartícula más estudiada para el tratamiento del cáncer de mama es la de Paclitaxel unida a albúmina (NAB-Paclitaxel) que presenta varias ventajas respecto al Paclitaxel con base solvente que es el régimen estándar de quimioterapia en cáncer de mama. Esta molécula presenta beneficios y mejoras, ya que no se necesita tratamientos previos con corticoides y la estructura de la nanopartícula potencia el efecto antitumoral del Paclitaxel. Las nanopartículas por sus características y todas las ventajas que pueden ofrecer son el futuro de la quimioterapia, por lo que hay que seguir investigando.

Palabras clave: Cáncer de mama; nanomedicina; nanotecnología; nanopartícula; eficacia.

2.INTRODUCCIÓN

2.1. Cáncer de mama: definición y causas

Un **tumor** es una masa producida por el crecimiento anormal de células, que puede ser maligno o benigno. La diferencia entre ellos es la capacidad de propagación. Mientras que los tumores malignos tienen la capacidad de expandirse e invadir otros tejidos, los benignos carecen de dicha capacidad. El **cáncer de mama** es una de las enfermedades causadas por la proliferación anormal de células ya diferenciadas que no deberían dividirse, en este caso, en la zona de los senos. Este crecimiento descontrolado de células puede llegar a extenderse e invadir otros tejidos sanos del organismo produciendo **metástasis**, que es la principal causa de muerte por cáncer.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la transformación de células normales en tumorales es causada por **carcinógenos**, que pueden ser: **agentes físicos**, (radiaciones), **agentes químicos** (tabaco) o **agentes biológicos** (virus, bacterias o parásitos).

Los **factores de riesgo**, son aquellos que aumentan la probabilidad de padecer la enfermedad, en el caso del cáncer de mama son: la edad, el sexo, el consumo de tabaco y/o alcohol, mala alimentación o la contaminación del aire, entre otros. Sin embargo, hay factores de riesgo no prevenibles como son los antecedentes familiares, que en este caso influyen de manera considerable.

Existen **marcadores genéticos** que se pueden heredar de los padres y que aumentan el riesgo de sufrir cáncer de mama, como pueden ser los genes BRCA1 y BRCA2 que, en la mayoría de los casos, son los responsables de que se desarrolle el cáncer de mama.

2.2. Tipos de cáncer de mama

El cáncer de mama puede originarse en las diferentes partes de la mama. La mayoría comienzan en los conductos que transportan la leche hasta el pezón, lo que se conoce como **carcinoma ductal**. Por otro lado, también pueden tener su origen en los lóbulos, que son las glándulas que producen leche y es conocido como **carcinoma lobular**. Existen dos tipos más de cáncer de mama, que ocurren en raras ocasiones y son: cáncer de mama inflamatorio y enfermedad de Paget de seno.



Ilustración 1: Partes del seno.

2.2.1. Subtipos de cáncer de mama

Cuando se busca el tratamiento más eficaz para la/el paciente se realizan una serie de pruebas específicas en una muestra del tumor y se pueden determinar tres subtipos de cáncer de mama principalmente.

- **Positivo para receptores hormonales:** En este tipo de cáncer se expresan receptores de progesterona (RP) y/o de estrógenos (RE). La proliferación de este tipo de tumor depende de la concentración de dichas hormonas, por lo que, a pesar de poder aparecer a cualquier edad, son más frecuentes en mujeres con menopausia. Dos tercios de los cánceres de mama pertenecen a este subtipo.
- **HER-2 positivo:** En este caso, la/el paciente porta muchas copias del gen “receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano” (HER-2) que produce la proteína HER-2, la cual se encuentra en las células cancerosas y potencia su proliferación. El 20% de los cánceres de mama dependen de este gen (HER-2). Los cánceres HER-2 positivo proliferan más rápido que el resto y suelen tener peor pronóstico.
- **Triple negativo:** Este subtipo se da cuando que el tumor no expresa ninguno de los receptores mencionados: HER2 (HER-2 negativo), receptores de progesterona (RP negativo), ni estrógenos (RE negativo). El cáncer de mama triple negativo representa aproximadamente el 15% de los cánceres de

mama invasivos. Es más frecuente en mujeres jóvenes y/o en mujeres con mutaciones en el gen BRCA-1.

2.3. Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama es el cáncer más común con 2,2 millones de casos en 2020 según la OMS, además de ser la principal causa de muerte en mujeres. Por otro lado, es uno de los tipos de cáncer con mayor supervivencia en mujeres (85,5%) detrás del cáncer de tiroides (93,1%) y del melanoma cutáneo (88,9%).

Según los últimos datos recogidos por el Sistema Europeo de Información del Cáncer (ECIS) en 2020 se diagnosticaron un total de 34.088 nuevos casos de cáncer de mama en España. Se trata del cáncer más frecuente en mujeres en España, ya que el 30% de los cánceres diagnosticados en mujeres se originan de la mama. Se estiman 132 casos por cada 100.000 habitantes (tasa de incidencia). El pico de mayor incidencia se produce entre los 45 y 65 años, ya que se producen cambios hormonales que pueden inducirlo, sin embargo, la incidencia aumenta con la edad de la mujer. En el caso de los hombres supone un 1% de los nuevos casos diagnosticados.

2.4. Signos y síntomas del cáncer de mama

En ocasiones, en el inicio de la enfermedad no aparecen síntomas, sin embargo, algunos de los que pueden presentarse son:

- Cambios en el tamaño o morfología de la mama
- Aumento del grosor de la mama
- Secreción del pezón
- Dolor o irritación en alguna parte de la mama
- Bulto nuevo en la mama o en la axila
- Enrojecimiento o descamación de la piel de la mama

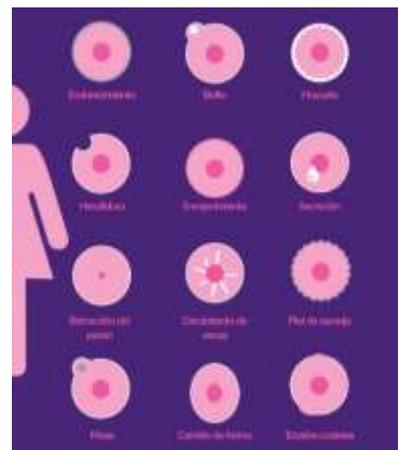


Ilustración 2: Signos del cáncer de mama

2.5. Estadios del cáncer de mama

El estadio del cáncer depende de la ubicación del tumor y del tamaño, también de si se ha extendido y a qué distancia lo ha hecho.

- **Estadio 0 o carcinoma in situ:** El cáncer estadio 0 se denomina no invasivo, es decir, que no se ha propagado. Algunos cánceres estadio 0 se vuelven invasivos más adelante y otros no lo harán, pero no se puede determinar previamente.
- **Estadio I o etapa temprana:** El tumor es pequeño y se ha diseminado a una zona cercana y en un área pequeña.
- **Estadios II o localizado:** El tumor mide entre 2 y 5 centímetros con algún ganglio linfático afectado o mide más de 5 cm sin afectar a ningún ganglio.
- **Estadio III o propagación regional:** El tumor mide más de 5 cm con ganglios linfáticos afectados ampliamente.
- **Estadio IV o propagación lejana:** El cáncer se considera metastásico, ya que se ha propagado a otros órganos del individuo a parte del seno.



Ilustración 3. Estadiaje del cáncer de mama

2.6. Diagnóstico del cáncer de mama

Para el diagnóstico de un posible cáncer de mama se llevan a cabo diferentes técnicas:

- Pruebas por **imagen:**
 - **Mamografía de diagnóstico:** Se realiza cuando la mujer presenta alguno de los signos mencionados.

- **Ecografía:** Se utiliza para diferenciar una masa sólida, que puede ser cáncer de un quiste con líquido, que no suele ser canceroso.
- **Resonancia magnética:** Se suele utilizar como método de vigilancia.
- **Biopsia:** Es el examen microscópico de una muestra de tejido, que permite obtener un diagnóstico definitivo. Existen diferentes técnicas de biopsia como: Biopsia por aspiración con aguja fina, por punción con aguja gruesa, por incisión, guiada por imágenes o del ganglio linfático centinela.
- **Análisis de la muestra de la biopsia:** Se realizan las siguientes pruebas para determinar la presencia o ausencia de cáncer de mama.
 - **Estudio de las características del tumor:** Realizar un examen microscópico del tumor para determinar su posición, tamaño, forma, origen y si se ha podido diseminar a otras zonas (ganglios).
 - **Pruebas de RE y RP:** Dependiendo de si el cáncer expresa receptores hormonales, de progesterona o estrógenos, el pronóstico y el tratamiento serán diferentes.
 - **HER-2:** Esta prueba solo se realiza en cánceres invasivos. Esta prueba ayuda a determinar si los tratamientos dirigidos al receptor HER-2 son eficaces para ese tumor, descartando así posibles tratamientos.
 - Con la biopsia también se determina **el grado del tumor.**
- También se realizan **pruebas genómicas** para predecir el riesgo de recurrencia, lo que ayuda a tomar decisiones sobre los tratamientos más adecuados.
- Por último, siempre se realiza un **análisis de sangre:** hemograma completo, análisis químico de sangre y pruebas de hepatitis.

2.7. Tratamiento del cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama depende de: La edad y estado de salud, el subtipo de tumor que presente, el estadio del tumor y de marcadores genómicos. La presencia de mutaciones conocidas en los genes heredados del cáncer de mama, como BRCA1 o BRCA2

En el caso de cáncer de mama de avance local o que se encuentre en estadio temprano:

- **Cirugía:** En la mayoría de los casos los médicos deciden extirpar el tumor con un posterior tratamiento sistémico con medicamentos antitumorales por si han quedado células microscópicas en otros tejidos.

En el caso de cánceres de mayor tamaño o crecimiento más rápido, antes de la cirugía se recomienda un **tratamiento neoadyuvante** como quimioterapia o terapia hormonal para disminuir el tamaño del tumor. Después de la cirugía, lo más importante es reducir las recidivas y eliminar cualquier célula cancerosa restante, ya que, estas células son indetectables, pero se cree que son las responsables de la recurrencia del cáncer. Las **terapias adyuvantes** incluyen radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida o terapia hormonal.

2.8. Nanomedicina: Definición y tipos.

La nanomedicina es el conjunto de técnicas que permiten diagnosticar y tratar patologías mediante nanotecnología, es decir, a nivel nanométrico. Gracias a estas técnicas, en el caso del cáncer, es posible tratar al paciente con medicamentos quimioterápicos o citostáticos exclusivamente en el lugar de acción, evitando el daño a células sanas y reduciendo así muchos de los efectos adversos que supone la quimioterapia convencional o los tratamientos sistémicos. La nanomedicina es la posible solución para el desarrollo de nuevos fármacos con un sistema de liberación controlada. El objetivo es desarrollar nanoestructuras que transporten el fármaco hasta el lugar de acción, reconociéndolo y liberándose ante cierto estímulo. Para que esto sea posible, es necesario que se encapsule o desactive al fármaco previamente para que no lleve a cabo ninguna acción en su paso por el organismo hasta su lugar de acción, manteniendo sus propiedades. Cuando el fármaco ha llegado a la zona afectada se tiene que liberar de manera que sea efectivo. Para la administración de fármacos se han propuesto varias nanoestructuras: Nanopartículas, nano cápsulas poliméricas, dendrímeros y liposomas. Estos sistemas son capaces de atravesar membranas celulares lo que hace que sea un tratamiento mínimamente invasivo. Otra ventaja a tener en cuenta es la efectividad, en este

tipo de nanosistemas podemos controlar la dosis de manera precisa, el tamaño, la forma y las propiedades de la molécula.



Ilustración 4. Tipos de nanopartículas utilizadas en la dosificación de fármacos

En la actualidad, se encuentran disponibles algunos fármacos con sistemas de nanotecnología, aquí se recogen algunos de ellos:

Nano estructura	Fase de desarrollo	Ejemplos
Liposoma	Aprobado por la FDA	DaunoXone, Docil
Albuminoso	Aprobado por la FDA	Abraxane
Micela polimérica	Ensayos clínicos	Genesol-FM, SPI049C, NK911, NCQ12, NC105, NC-6004
Conjugado polímero/fármaco	Ensayos clínicos	XYQTAX, Pegamotrecan, APS346, etc.
Liposoma dirigido	Ensayos clínicos	MCC-465, MBP-426, SGT-53
Nanopartícula de polímero	Ensayos clínicos	FCE28069 (PK2), CALAA-01
Partícula inorgánica o metálica	Ensayos clínicos (oro) y preclínicos	Nanotubos de carbono, partículas de sílice nanopartículas de oro
Dendrímero	Ensayos preclínicos	Poliamidoamina (PAMAM)

Ilustración 5. Ejemplos de fármacos con nanoestructuras.

3.OBJETIVO

El objetivo de este trabajo de fin de grado es realizar una revisión sistemática, recopilando información mediante la realización de una búsqueda avanzada sobre la eficacia de las terapias de nanomedicina contra el cáncer de mama.

4.MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño:** Revisión sistemática de artículos relacionados con el objetivo del trabajo: Eficacia de la nanomedicina en cáncer de mama.
- **Fuente de obtención de datos:** Los datos recogidos en esta revisión se obtuvieron de la base de datos bibliográfica de ciencias de la salud MEDLINE (vía PubMed) a la que se accede vía Internet.
 - **Tratamiento de la información:** En primer lugar, se realizó la propuesta para la búsqueda bibliográfica: **Eficacia de la nanomedicina en mujeres con cáncer de mama**. A continuación, se determinaron las palabras claves: **Población:** Mujeres con cáncer de mama; **Intervención:** Nanomedicina; **Resultados:** Eficacia

Una vez definidas las palabras claves, se convirtieron dichas palabras en los descriptores de ciencias de la salud, indicando los Medical Subject Headings (MESH). Se consideró adecuado el uso de los términos “Efficacy”, “Nanomedicine” o “Nanotechnology” o “Nanoparticle” y “Breast neoplasms”, tanto como descriptores como texto en los campos de registro del título y el resumen. La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su empleo en la base de datos MEDLINE (vía PubMed) utilizando los filtros: «Humans», «Female», «clinical trial», «English», «Spanish», «last 10 years» y «Full text».

La **ecuación de búsqueda final** fue: ((Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Breast Neoplasms[Title/Abstract])) AND ((Nanomedicine[Title/Abstract]) OR (Nanomedicine[MeSH Terms]) OR (Nanotechnology[Title/Abstract]) OR (Nanotechnology[MeSH Terms]) OR (Nanoparticle[MESH]) OR (Nanoparticle[Title/Abstract])) AND ((Treatment Outcome[Title/Abstract]) OR (Treatment Outcome[MeSH Terms])) Filters: Clinical Trial, Humans, Female, from 2012 – 2022.

La búsqueda se realizó en enero de 2022. Para obtener artículos que se ajustaran mejor a la búsqueda de la revisión se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- **Criterios de inclusión:** Artículos que tengan relación causal con el objetivo del trabajo, es decir, que hablen de eficacia, nanopartículas y cáncer de mama, artículos originales o revisados por pares, texto completo, idioma: español o inglés y que el estudio sea en humanos y mujeres en los últimos 10 años.
- **Criterios de exclusión:** Artículos que no tengan relación causal con el objetivo del TFG: efectos secundarios, dosis óptima, etc. Que hablen de otras enfermedades o cánceres, u otros tratamientos. Artículos que sean revisión sistemática, que estén en un idioma diferente a español o inglés y que sean anteriores al año 2012.

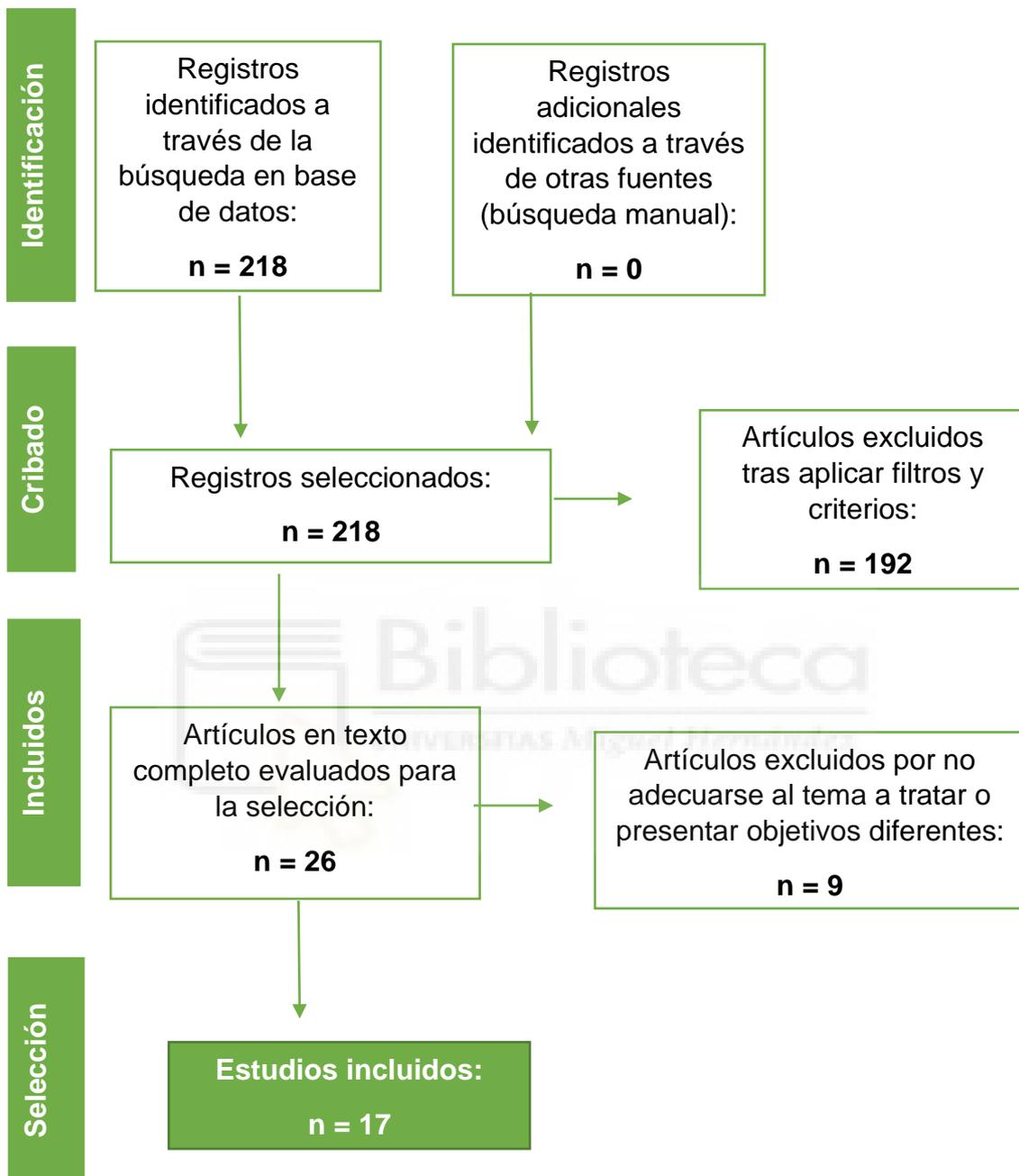
5.RESULTADOS

Proceso de selección e inclusión de los artículos: Aplicando la ecuación de búsqueda se obtuvieron 218 artículos en la base de datos MEDLINE vía PubMed. Aplicando los filtros: humanos (178), mujeres (131), publicado en los últimos 10 años (109) y ensayo clínico (26), se obtuvieron 26 artículos. Se descartaron los que estaban en un idioma diferente al inglés y/o español (26) y de los que se podía acceder al texto completo (26 artículos).

Estos 26 artículos fueron estudiados en profundidad y se descartaron aquellos artículos que no cumplieran con el objetivo del trabajo, es decir, que hablaran de dosis óptima, de efectos secundarios, o farmacocinética en vez de eficacia, también los que hablan de otro tipo de tratamiento, un estudio económico, etc.

Se realiza un análisis crítico de estos **17 artículos seleccionados**.

Figura 1. Identificación y selección de estudios



Descripción de los artículos incluidos

En la *Tabla 1* se recogen las principales características de los artículos incluidos extraídos de MEDLINE (vía PubMed) publicados en los últimos 10 años (2012 – 2022).

Tabla 1. Características de los 18 estudios evaluados en terapias de nanomedicina contra el cáncer de mama

Artículo	Título	Autor/Fecha/País	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados/Conclusiones
1	NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69–GeparSepto	Michael Untch; et. al, Septiembre 2019, Alemania	Ensayo clínico	Demostrar que el paclitaxel semanal unido a nanopartículas de albúmina (NAB-Paclitaxel) mejora significativamente la tasa de remisión patológica completaseguido de Epirubicina más Ciclofosfamida como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz.	El tratamiento con NAB-Paclitaxel mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad invasiva y reduce la neuropatía sensorial periférica a largo plazo, en comparación con paclitaxel semanal con base solvente.
2	De-escalated neoadjuvant therapy with nanoparticle albumin-bound paclitaxel and trastuzumab for low-risk pure HER2 breast cancer	Satoru Tanaka; et. al, Abril 2019, Alemania	Ensayo clínico	Evaluar la actividad y seguridad del paclitaxel unido a albúmina con nanopartículas neoadyuvante más Trastuzumab para el cáncer de mama HER-2 oiro en paciente con bajo riesgo de recaída.	El tratamiento con NAB-Paclitaxel, menos tóxico y libre de antraciclina, parece ser una terapia neoadyuvante significativamente efectiva para pacientes con cáncer de mama HER2 puro con bajo riesgo de recaída.
3	Neoadjuvant Chemotherapy With Nab-paclitaxel Plus Trastuzumab Followed by 5-Fluorouracil/Epirubicin/ Cyclophosphamide for HER2-positive Operable Breast Cancer: A Multicenter Phase II Trial	Shinya Tokunaga; et. al, Abril 2019, Japón	Ensayo clínico	Evaluar la eficacia y la seguridad del Nab-Paclitaxel más Trastuzumab seguido de 5-fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida (FEC) para pacientes con cáncer de mama operable HER-2 positivo.	Nab-paclitaxel más trastuzumab seguido de FEC en pacientes con cáncer de mama operable positivo para HER2 es considerablemente eficaz y bien tolerado como sustitutos de la quimioterapia con antraciclina que provocan cardiotoxicidad en muchos pacientes.
4	A multi-national, randomised, open-label, parallel, phase III non-inferiority study comparing NK 105 and Paclitaxel in metastatic or recurrent breast cancer patients	Yasuhiro Fujiwara; et.al, Marzo 2019	Ensayo clínico	Verificar la no inferioridad de NK105 frente a PTX en función de la SLP y comparar la eficacia y la seguridad de NK105 (Paclitaxel encapsulado en micelas poliméricas) y PTX en el cáncer de mama metastásico o recurrente.	Este estudio no demostró la no inferioridad de NK105 frente a PTX en función de la SLP, las medidas generales de eficacia no difirieron mucho entre los dos grupos. El perfil de seguridad de NK105 fue bien tolerado y el perfil de PSN de NK105 fue particularmente favorable en comparación con el de PTX.
5	Caveolin-1 expression predicts efficacy of weekly Nab-paclitaxel plus Gemcitabine for metastatic breast cancer in the phase II clinical trial	Yannan Zhao; et. al, Octubre 2018	Ensayo clínico	Evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación semanal de nab-paclitaxel y gemcitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC) y explorar el papel de la caveolina-1 tumoral/estromal (Cav-1) como factor predictivo. (biomarcador de la eficacia).	La combinación de Nab-Paclitaxel y Gemcitabina es efectiva y bien tolerada como tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los niveles de tumor-Caveolina-1 altos y los niveles estroma-Caveolina-1 bajos están asociados significativamente con una mayor tasa de supervivencia.
6	Atezolizumab and Nab-paclitaxel in advanced Triple-Negative breast cancer	P. Schmid, S; et. al, Octubre 2018	Ensayo clínico	Estudiar el efecto de Nab-Paclitaxel más Atezolizumab en cáncer de mama triple negativo avanzado.	Atezolizumab más Nab-Paclitaxel prologó la supervivencia libre de progresión en los pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo.

7	Comparing Neoadjuvant Nab-Paclitaxel vs Paclitaxel both followed by Anthracycline regimens in women with ERBB2/HER2 - Negative breast cancer - The evaluating treatment with neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial	Luca Gianni; et. al; Marzo 2018, Italia	Ensayo clínico	Determinar si el tratamiento con Nab-paclitaxel mejora los resultados del cáncer de mama HER-2 negativo temprano y localmente avanzado en comparación con el tratamiento con Paclitaxel cuando se administra en un entorno neoadyuvante.	El criterio principal de valoración fue la tasa de PCR que después de Nab-paclitaxel no fue estadísticamente significativa.
8	A phase II, multicenter, single-arm study of tri-weekly low-dose nanoparticle albumin-bound Paclitaxel chemotherapy for patients with metastatic or recurrent breast cancer	Shigeru Yamamoto; et. Al; Abril 2017, Japón	Ensayo clínico	Estudiar la eficacia y seguridad de el tratamiento con Nab-Paclitaxel a dosis bajas, una vez cada tres semanas en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente.	El tratamiento a dosis baja de Nab-paclitaxel una vez cada 3 semanas fue tolerable y de seguridad aceptable y podría ser beneficioso para pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente.
9	Randomized phase II study of Nab-Paclitaxel as first-line chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer	Kenji Tamura; et. al; Febrero 2017, Japón	Ensayo clínico	Comparar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad obtenida tras el tratamiento con Docetaxel o con Nab-paclitaxel, además de los efectos adversos de cada uno de los tratamientos en mujeres japonesas con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo.	Los resultados muestran que en cuanto a supervivencia libre de enfermedad es más efectivo el tratamiento con Docetaxel, sin embargo, la supervivencia global es bastante mayor con Nab-paclitaxel que con Docetaxel. Por otro lado, la neutropenia como efecto adverso es mucho menor en el tratamiento con Nab-paclitaxel, pero la neuropatía sensorial periférica es menor en el tratamiento con Docetaxel.
10	Prospective study on nanoparticle albumin-bound paclitaxel in advanced breast cancer: clinical results and biological observations in taxane pretreated patients	Alessandra Fabi; et. Al; 2015; Italia	Ensayo clínico	Encontrar un tratamiento mejor de los pacientes con cáncer de mama metastásico, que hasta ahora parece incurable. Determinar si el tratamiento con Nab-paclitaxel es más eficaz y seguro que los tratamientos con taxanos convencionales.	Nab-paclitaxel tiene una actividad antitumoral significativa y un perfil de seguridad manejable en pacientes tratados previamente con taxanos y que experimentaron un fracaso del tratamiento después de al menos una línea de quimioterapia
11	Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once per week compared with nanoparticle albumin-bound Nab-paclitaxel once per week or Ixabepilone with Bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer : CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance)	Hope S. Rugo; et. al; Junio 2015; Estados Unidos	Ensayo clínico	Evaluar la supervivencia libre de enfermedad de Paclitaxel versus Nab-paclitaxel o Ixabepilone una vez por semana como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama avanzado.	En pacientes con cáncer de mama avanzado sin quimioterapia previa, la ixabepilona una vez por semana fue inferior al paclitaxel, y el nab-paclitaxel no fue superior. La toxicidad aumentó en los brazos experimentales, particularmente para nab-paclitaxel. Paclitaxel una vez por semana sigue siendo la quimioterapia paliativa preferida en este entorno.

12	Neoadjuvant triweekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel followed by epirubicin and cyclophosphamide for stage II/III HER-2 negative breast cancer: evaluation of efficacy and safety	Hiroko Shimada; et. al; Marzo 2015; Japón	Ensayo clínico	Evaluar la respuesta tumoral y la seguridad de Nab-paclitaxel cada tres semanas seguido de epirubicina y ciclofosfamida en cáncer de mama primario, HER-2 negativo.	La quimioterapia neoadyuvante con Nab-paclitaxel seguido de epirubicina y ciclofosfamida fue factible en pacientes con cáncer de mama con respuesta clínica aceptable y tolerancia al fármaco, pero confirió una baja tasa de respuesta patológica completa. La monoterapia con Nab-paclitaxel podría ser un sustituto apropiado para el taxano en base solvente en términos de manejo terapéutico y de seguridad.
13	TBCRC 019: An open label, randomized, phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-PAC or Abraxane) with or without the anti-death receptor 5 (DR5) monoclonal antibody tigatuzumab in patients with metastatic triple negative breast cancer	Andres Forero-Torres; et. al; Junio 2015	Ensayo clínico	Evaluar la actividad de la Tigatuzumab y la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo.	La actividad preclínica de Tigatuzumab en el cáncer de mama de tipo basal y la supervivencia libre de enfermedad prolongada en algunos pacientes en el brazo de combinación respaldan una mayor investigación de los agentes anti-DR5.
14	Phase II study of neoadjuvant anthracycline-based regimens combined with Nab-Paclitaxel and Trastuzumab for HER-2 positive operable breast cancer	Ssatoru Tanaka; et. al; Junio 2015	Ensayo clínico	Probar la eficacia y seguridad en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo operable con regímenes neoadyuvantes de antraciclina seguidos de Nab-paclitaxel más trastuzumab.	La terapia neoadyuvante con esta combinación parece ser efectiva y segura.
15	Cisplatin improves antitumor activity of weekly Nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer	Si Sun; et. al; Marzo 2014, China	Ensayo clínico	Estudiar si el Cisplatino mejora la actividad del Nab-paclitaxel semanal en pacientes con cáncer de mama metastásico.	La eficacia del nab-paclitaxel semanal se puede mejorar añadiendo Cisplatino. Esta combinación es altamente efectiva, con respuesta rápida y toxicidad manejable.
16	Nab-Paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective analysis	Joyce O'Shaughnessy; et. al; Febrero 2013; Estados Unidos	Ensayo clínico	Evaluar la eficacia y la seguridad de pacientes con cáncer de mama metastásico no tratados previamente, y con los siguientes factores de mal pronóstico: metástasis dominantes viscerales e intervalo corto sin enfermedad.	Los resultados de seguridad fueron similares a los informes anteriores de las poblaciones con intención de tratar (ITT). Nab-paclitaxel demostró una eficacia similar en pacientes con factores de mal pronóstico que en las poblaciones ITT de estos dos ensayos. En cada ensayo, la tasa de respuesta general fue significativamente mayor para Nab-paclitaxel versus el taxano de comparación entre pacientes con metástasis viscerales dominantes.
17	Phase II study evaluating Lapatinib in combination with Nab-paclitaxel in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer patients who have received no more than one prior chemotherapeutic regimen	Denise A. Yardley; et. al; Noviembre 2012; Estados Unidos	Ensayo clínico	Evaluar la eficacia y la seguridad de Nab-paclitaxel más Lapatinib en mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 que no habían recibido más de un régimen quimioterapéutico previo.	Aunque este estudio no fue diseñado para pruebas de inferencia, los resultados sugieren una señal prometedora de eficacia y ninguna señal nueva de seguridad.

6.DISCUSIÓN

Tras un exhaustivo análisis de los 17 artículos seleccionados para realizar esta revisión sistemática sobre la bibliografía disponible sobre: “Eficacia de la nanomedicina en cáncer de mama” llegamos a las siguientes conclusiones:

16 de los 17 estudios evalúan la eficacia de la nanopartícula de Paclitaxel unida a albúmina (NAB-Paclitaxel) que es una formulación para humanos de albúmina unida a nanopartículas de Paclitaxel de 130 nm de tamaño. Es una nueva formulación de Paclitaxel desarrollada para evitar los efectos adversos como la hipersensibilidad a los solventes usados en la formulación convencional de Paclitaxel y otros taxanos. Además, con esta nueva formulación es prescindible el tratamiento previo con corticoides y antihistamínicos, lo que también genera mejora en los pacientes. La tecnología de nanopartícula mejora la concentración intratumoral de Paclitaxel evitando la toxicidad del solvente. 1 de los 17 artículo estudia la eficacia de otra estructura de nanopartículas de la que hablaremos al final, y es el artículo 4.

En cuanto a los artículos que estudian la eficacia de **NAB-Paclitaxel**, el principal criterio de valoración de los estudios es el siguiente: En los artículos: 1, 2, 3, 7, 12 y 14 el principal criterio de valoración de estudio es la tasa de remisión patológica completa (pCR), es decir, la ausencia de células invasivas en la mama y en los ganglios axilares a la hora de la cirugía en respuesta al tratamiento. El principal criterio de valoración del artículo 8 es completar 6 ciclos de tratamiento, en este caso, el objetivo es exclusivo de este estudio. En los artículos: 5, 10, 13, 15, 16 y 17 el principal criterio de valoración de estudio es la tasa de respuesta objetiva (ORR), que es el porcentaje de pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral después del tratamiento. En los artículos: 6, 9 y 11 el principal criterio de valoración de estudio es la supervivencia libre de progresión (PFS) definido como la proporción de pacientes que, transcurrido un período de tiempo definido, no han empeorado, es decir, se mantienen sin progresión de la enfermedad.

A continuación, vamos a comparar los resultados de los estudios seleccionados en base a su principal objetivo.

▪ **Tasa de remisión patológica completa (pCR)**

1. **NAB-Paclitaxel improves disease-free survival in early breast cancer:
GBG 69-GeparSepto – FASE III**

El ensayo GeparSepto va dirigido a demostrar, a largo plazo, que la nanopartícula de albúmina unida a Paclitaxel (NAB-Paclitaxel) 125 mg/m² semanal mejora la tasa de remisión patológica completa (pCR) en comparación con el Paclitaxel con base solvente (sb-Paclitaxel) 80 mg/m² semanal, seguido en ambos casos de Epirubicina y Ciclofosfamida como tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama precoz, tanto HER-2 negativo como HER-2 positivo. Los mejores resultados en cuanto a tasa de remisión patológica completa se obtuvieron en pacientes con cáncer de mama triple negativo. En general, también se observó mejora en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. Se trata de un estudio de fase III multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto comparando NAB-Paclitaxel con sb-Paclitaxel. La aleatorización fue en proporción 1:1 y los factores de minimización fueron el subtipo cáncer de mama. Se administró NAB-paclitaxel (Abraxane) por vía intravenosa semanalmente durante 12 semanas consecutivas, inicialmente a 150 mg/m² y se redujo a 125 mg/m². Los pacientes del grupo control recibieron sb-Paclitaxel 80mg/m² intravenoso semanalmente durante 12 semanas consecutivas. Los pacientes con tumores HER2 positivos también recibieron una dosis de carga intravenosa (IV) de 8 mg/kg de Trastuzumab seguida de 6 mg/kg IV cada 3 semanas y una dosis de carga IV de 840 mg de Pertuzumab seguida de 420 mg IV cada 3 semanas simultáneamente con todos los ciclos de quimioterapia. El principal criterio de valoración era la tasa de remisión patológica completa (pCR). Entre el 30 de julio de 2012 y el 23 de diciembre de 2013 1206 comenzaron el tratamiento (606 con NAB-paclitaxel, 600 con sb-paclitaxel. La tasa pCR fue significativamente mayor después de NAB-paclitaxel (38,4%) en comparación con sb-paclitaxel (29%). Los resultados se presentan a los 4 años de seguimiento. El ensayo GeparSepto demostró que el aumento significativo en la tasa de pCR del 29% al 38% con NAB-paclitaxel semanal vs sb-paclitaxel semanal seguido de EC en pacientes con cáncer de mama primario no metastásico se refleja en resultados mejores a largo plazo. Se observa un efecto más pronunciado en pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) con

casi el doble de la tasa de pCR del 26% al 48%. En conclusión, GeparSepto ha demostrado que una tasa más alta de pCR es la consecuencia de una mejora en iDFS, DFS y EFS después del tratamiento con NAB-paclitaxel en comparación con sb-paclitaxel, los resultados a largo plazo apoyan el uso de NAB-paclitaxel 125 mg/m² en lugar de sb-paclitaxel en pacientes con cáncer de mama precoz.

2. De-escalated neoadjuvant therapy with nanoparticle albumin-bound paclitaxel and trastuzumab for low-risk pure HER-2 breast cancer – FASE II

Este estudio evalúa la eficacia y seguridad de utilizar como tratamiento neoadyuvante NAB-Paclitaxel más Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 puro y con bajo riesgo de recaída. Por ello, en pacientes con bajo riesgo de recaída se busca un tratamiento alternativo con menos efectos secundarios cardíacos provocados por las antraciclinas. Entre las pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo se han encontrado diferentes respuestas al tratamiento neoadyuvante entre pacientes con tumor positivo para el receptor de estrógenos (HER-2 luminal) y negativo para el receptor de estrógenos (HER-2 puro), lo que indica que estos tumores hay que tratarlos de diferente manera. El estudio se llevó a cabo conforme a la declaración de Helsinki, además a todos los participantes en el ensayo se les requiere el consentimiento informado por escrito. Se trata de un ensayo clínico de fase II multicéntrico, prospectivo, abierto y de un solo brazo. Los participantes del ensayo son pacientes con cáncer de mama negativo en nódulos invasivos, HER-2 puro y en los que el tamaño del tumor es menor o igual a 3 cm. Cada paciente recibió 4 ciclos de NAB-Paclitaxel (260 mg/m²) con Trastuzumab (6mg/kg) cada 3 semanas. Los pacientes fueron operados 4 – 6 semanas después de completar el tratamiento y la evaluación de los resultados clínicos en la respuesta del tumor. Una de las limitaciones del estudio es que se necesita un mínimo de 28 pacientes para un estudio de distribución binomial. Entre noviembre de 2015 y octubre de 2018 se incluyeron en el estudio 18 pacientes de instituciones japonesas. Las características de los pacientes fueron: edad media de 62 años, el 78% de los pacientes con cáncer en estadio I y 14 de los 18 pacientes eran HER-2 positivo. En el ensayo no hubo retraso ni reducción de la dosis en ningún paciente, y ninguno de ellos mostró

avance de la enfermedad, por lo que todos fueron operados según lo programado.

La tasa de respuesta patológica completa (pCR) se observó en 12 de los 18 pacientes. En general, la incidencia de efectos adversos en los participantes en el ensayo fue muy baja. En este caso, se ha observado una eficacia elevada y una disminución de los efectos adversos graves en los pacientes incluidos en el estudio, con Nab-Paclitaxel más Trastuzumab. Este estudio abre las puertas a ensayos posteriores sobre la disminución del tiempo de tratamiento con Trastuzumab y evitar en la medida de lo posible la quimioterapia con antraciclinas en pacientes de bajo riesgo y con baja probabilidad de recaída con cáncer de mama HER-2 puro.

3. Neoadjuvant chemotherapy with Nab-Paclitaxel plus Trastuzumab followed by 5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamide for HER-2-positive operable breast cancer: A multicenter phase II trial – Fase II

Este estudio se dirigió para evaluar la eficacia y seguridad del NAB-Paclitaxel más Trastuzumab seguido de 5-Fluorouracilo/Epirubicina/Ciclofosfamida como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo operable. A partir de los resultados obtenidos en otros ensayos, se lleva a cabo un estudio de fase II, multicéntrico, de un solo brazo. Las pacientes incluidas en el ensayo son mujeres de entre 20 y 75 años con cáncer de mama operable, HER-2 positivo confirmado histológicamente. Cada paciente recibió 4 ciclos de NAB-Paclitaxel 260 mg/m^2 más 6 mg/kg de Trastuzumab seguido de 4 ciclos de 500 mg/m^2 de 5-Fluorouracilo, 100 mg/m^2 de Epirubicina y 500 mg/m^2 de Ciclofosfamida. Los pacientes se sometieron a la cirugía programada de 4 a 9 semanas después de completar el tratamiento neoadyuvante. Todos los procedimientos en este estudio se llevaron a cabo de acuerdo a la guía japonesa de investigaciones clínicas del ministerio de salud, trabajo y bienestar, y a la declaración de Helsinki de 1964. Además, todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por escrito para la participación en el ensayo. 29 pacientes completaron el tratamiento. 1 de los 29 pacientes fue eliminado del ensayo por efectos adversos graves, por lo que 28 pacientes completaron el protocolo completo del ensayo. 20 de los 27 pacientes (74%) consiguieron una

tasa de respuesta patológica completa. Además, se obtuvo el 100% (29/29) de respuesta clínica tras el tratamiento con FEC. En cuanto a seguridad, durante el tratamiento con NABPaclitaxel + Trastuzumab se registraron efectos adversos frecuentes como: neuropatía sensorial periférica en (96,6%), mialgia (65,5%), artralgia (41,4%) y las aminotransferasas aumentadas. Por otro lado, la neuropatía periférica de grado 3 es más frecuente en el tratamiento con NAB-Paclitaxel pero es más manejable y mejora más rápido que con paclitaxel. En este ensayo la tasa de pCR fue del 57% pacientes ER-positivo y 92% pacientes ER-negativo. Además, no se observó cardiotoxicidad sintomática, lo que supone un evento favorable. Los resultados de este estudio están limitados, ya que se trata de un ensayo de un solo brazo, lo que se considera una muestra muy pequeña (29 pacientes), por lo que es necesario realizar ensayos con más participantes. La conclusión de este ensayo es que el tratamiento estudiado es efectivo y bien tolerado, además de mostrar mejor actividad y menos toxicidad que otros taxanos, por ello es necesario que se realicen estudios con más pacientes para obtener conclusiones más relevantes.

7. Comparing Neoadjuvant Nab-Paclitaxel vs Paclitaxel both followed by Anthracycline regimens in women with ERBB2/HER2 - Negative breast cancer - The evaluating treatment with neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial – Fase III.

En este ensayo (ETNA) comparan dos formulaciones de Paclitaxel en mujeres con cáncer de mama de alto riesgo, con carcinomas negativos para HER-2. ETNA es un ensayo abierto, aleatorizado, de dos brazos y de fase III. El principal criterio de valoración del estudio es comparar la proporción de pacientes que logar una tasa de respuesta patológica completa (pCR) después del tratamiento con Paclitaxel vs NAB-Paclitaxel, ambos seguidos de antraciclinas como tratamiento neoadyuvante. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y a la declaración de Helsinki, además todos los participantes firmaron el consentimiento informado por escrito. Los participantes fueron elegidos si no habían sido tratado previamente, y tenían cáncer de mama unilateral invasivo negativo para HER-2. Los participantes debían ser mayores de edad (18 o más años). En el grupo de Paclitaxel, los pacientes recibieron paclitaxel 90 mg/m² intravenoso en las semanas 1, 2 y 3 seguido de 1 semana

de descanso, por 4 ciclos. El grupo de NAB-Paclitaxel recibió 125 mg/m² intravenoso intravenoso en las semanas 1, 2 y 3 seguido de 1 semana de descanso, por 4 ciclos. Tras el tratamiento con el taxano, todos los pacientes recibieron 4 ciclos de antraciclinas elegidas por el investigador entre; Doxorubicina y Ciclofosfamida, Epirubicina y Ciclofosfamida, y Fluorouracilo, Epirubicina y Ciclofosfamida. Entre mayo de 2013 y marzo de 2015, 695 pacientes confirmaron la participación en el ensayo; Paclitaxel (349) y NAB-Paclitaxel (346). La edad de los participantes está entre 25 y 79 años, el 24% de los pacientes se encontraba en un estado avanzado de la enfermedad, el 32% tenía cáncer de mama triple negativo y el 68% era positivo para receptores hormonales. Comparando la tasa de pCR obtenida en NAB-Paclitaxel y Paclitaxel no hay una mejora significativa de uno respecto del otro, sin embargo, al añadir las antraciclinas se duplicó la tasa de remisión clínica completa en ambos grupos. Los pacientes con cáncer de mama triple negativo obtuvieron mejor pCR que el resto. La tasa de respuesta clínica global después del taxano fue de 66,5% (Paclitaxel) y 69,4% (NAB-Paclitaxel). En cuanto a la seguridad, la neuropatía sensorial periférica fue el efecto adverso más común y más frecuente en el grupo de NAB-Paclitaxel. Las reacciones adversas tras las antraciclinas fueron de grado 3 o superior en el 24% de los pacientes en el grupo de Paclitaxel y 23% de NAB-Paclitaxel. 6 pacientes en cada grupo sufrieron una fracción de eyección ventricular izquierdo por debajo del 50%. Por último, en el grupo de Paclitaxel un paciente murió por fallo hepático confirmado después por metástasis en el hígado. Los datos obtenidos en este ensayo no muestran diferentes resultados entre NAB-Paclitaxel vs Paclitaxel en cáncer de mama triple negativo ni tumores positivos para receptores hormonales. La mejora de la pCR y de la actividad antitumoral del NAB-Paclitaxel no es significativa, sin embargo, con NAB-Paclitaxel se han obtenido mayor número de casos de neuropatía sensorial periférica y neutropenia, por lo que este estudio no puede respaldar la sustitución de NAB-Paclitaxel por Paclitaxel.

12. Neoadjuvant triweekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel followed by epirubicin and cyclophosphamide for stage II/III HER-2 negative breast cancer: evaluation of efficacy and safety

Se trata de un ensayo dirigido para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento neoadyuvante de NAB-Paclitaxel seguido de Epirubicina y Ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama en estadio II/III negativos para HER-2. Los pacientes que participaron en el estudio eran mayores de 18 años, no debía haber sido tratados previamente del cáncer de mama de estadio II/III y con carcinoma invasivo de mama confirmado. Los pacientes recibieron 4 ciclos de NAB-Paclitaxel ($260\text{mg}/\text{m}^2$) intravenoso seguido de 4 ciclos de Epirubicina ($90\text{mg}/\text{m}^2$) y Ciclofosfamida ($600\text{mg}/\text{m}^2$). El tratamiento continuó en ausencia de toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad durante los ciclos de quimioterapia. Se administró dexametasona (6,6 mg) como premedicación en el primer ciclo de NAB-Paclitaxel y se omitió en el resto de ciclos. Los pacientes recibieron dexametasona (9,9 mg) intravenoso, dexclorfeniramina (5 mg) intravenoso y Ranitidina (50 mg) intravenosos cuando se administró Epirubicina y Ciclofosfamida. Se permitió la reducción de un 20% la dosis de NAB-Paclitaxel y EC si persistían efectos adversos severos. La quimioterapia se suspendería en aquellos pacientes que presentaran neurotoxicidad grado 3, CTC y cardiotoxicidad. En el caso de que aparecieran nuevas lesiones o progresión de la enfermedad al paciente se le suspendía la quimioterapia y se transfería a la cirugía. Desde diciembre de 2011 hasta diciembre de 2013, 53 pacientes se reclutaron para el ensayo. Todos recibieron al menos un ciclo de quimioterapia y se evaluaron para el estudio. La edad de los participantes estaba entre 30 y 73 años. A 45 de 53 pacientes se les detectó metástasis en los ganglios axilares (84,9%), el 64,2% tenían tumor positivo para receptores hormonales y negativo para HER-2 y el 35,8% tenían tumor triple negativo. El 83% de los pacientes completó toda la quimioterapia. Un único paciente presentó progresión de la enfermedad después de tres ciclos con NAB-Paclitaxel. Después de que las 53 pacientes terminaron la quimioterapia neoadyuvante y se sometieron a cirugía, el 49,1 % se sometió a cirugía conservadora de mama. La tasa de PCR en la mama y la axila, fueron 5,7 y 3,8%, respectivamente. Los efectos adversos específicos de NAB-Paclitaxel incluyeron artralgia de grado 1-2 (47,2%), dolor muscular (41,5%) y neuropatía (39,2%). La frecuencia de neuropatía fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron NAB-Paclitaxel que entre los que recibieron Docetaxel. Este estudio dio como resultado una PCR baja de 5,7 %, mientras que demostró una ORR general de 71,7 %. En

conclusión, NAB-Paclitaxel seguido de quimioterapia neoadyuvante EC mostró una actividad antitumoral favorable a pesar de una baja tasa de pCR. El perfil de tolerabilidad manejable de la monoterapia con NAB-Paclitaxel indica que puede ser una opción de tratamiento alternativa a docetaxel o Paclitaxel.

14. Phase II study of neoadjuvant anthracycline-based regimens combined with Nab-Paclitaxel and Trastuzumab for HER-2 positive operable breast cancer

La quimioterapia neoadyuvante se ha usado mucho en cáncer de mama precoz y en los localizados avanzados. Se lleva cabo un ensayo de fase II que evaluó Epirrubicina + Ciclofosdamida (CE) o Fluorouracilo + Epirrubicina + Cilifosfamida (FEC) neoadyuvante cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de NAB-Paclitaxel más Trastuzumab durante 4 ciclos para mejorar la tasa de PCR. Este ensayo se realizó de acuerdo con el Declaración de Helsinki y fue aprobado por cada institución participante. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por escrito. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, abierto, de un solo brazo y de fase II. Los pacientes que podían incluirse en el ensayo tenían un tamaño tumoral confirmado de 1 cm en estadio invasivo de I a IIIA, tumores positivos para HER-2 y cáncer de mama operable. Durante el estudio, se controló la función cardíaca antes del tratamiento con NAB-Paclitaxel más Trastuzumab y antes de la cirugía. Cada paciente recibió 4 ciclos, cada 3 semanas, de EC (E 90 mg/m² y C 600 mg/m²) o FEC (F 500 mg/m², E 100 mg/m², y C 500 mg/m²), seguido de la combinación de 4 ciclos, de NAB-Paclitaxel (260 mg/m²) con Trastuzumab 6 mg/kg (8 mg/kg como dosis de carga). El tratamiento podría suspenderse como máximo de 3 semanas solo en caso de toxicidad grave. El tratamiento se suspendería en los casos en lo que los efectos adversos no mejoraron y se recomendó, en esos casos, la cirugía. Los pacientes se sometieron a cirugía de 4 a 6 semanas después de la finalización del tratamiento. Las pacientes sometidas a la cirugía conservadora de mama o mastectomía con metástasis ganglionares múltiples se les trató además con radioterapia, además, de administrarles Trastuzumab adyuvante durante 1 año. Todos los pacientes con tumores sensibles a hormonas recibieron tratamiento endocrino adyuvante con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa (solo para mujeres posmenopáusicas). El principal criterio de valoración del

estudio fue la tasa de PCR. Desde septiembre de 2011 hasta noviembre de 2013, se incluyeron en el ensayo 45 pacientes de 6 instituciones. De los 45 pacientes, 1 experimentó una rápida progresión del tumor primario después de 2 ciclos de EC, por lo tanto, se realizó cirugía antes de iniciar el tratamiento con NAB-Paclitaxel más Trastuzumab. Por lo tanto, evaluamos 44 pacientes. La mediana de edad de los participantes fue de 53 años (31-69 años), y la mayoría de los pacientes (84%) tenían cáncer de mama en estadio II. De los 44 pacientes, 28 (62%) tenían cáncer positivo para el receptor de estrógenos y 31 (71%) tenían cáncer de mama HER-2 positivo. Del estudio de todo el tratamiento, la reacción adversa más frecuente para abandonar el ensayo o reducir la dosis fue toxicidad hematológica. Se observó PCR en 22 (49%) de 45 pacientes. La reacción adversa de grado 2 a 4 más frecuente fue la neutropenia, observada en 40% y 11% de los pacientes durante EC/FEC y NAB-Paclitaxel, respectivamente. En este estudio, la tasa de pCR lograda es del 49% que se traduce en un mejor pronóstico a largo plazo. Una limitación de este estudio es que el número de participantes era bastante pequeño. Se planea dirigir un ensayo prospectivo del tratamiento neoadyuvante libre de antraciclinas en la misma población para validar el efecto antitumoral del NAB-Paclitaxel. En cuanto a los efectos secundarios, esta combinación podría ser uno de los regímenes menos tóxicos.

- **Completar 6 ciclos de tratamiento**

8. A phase II, multicenter, single-arm study of tri-weekly low-dose nanoparticle albumin-bound Paclitaxel chemotherapy for patients with metastatic or recurrent breast cancer.

Este ensayo de fase II se lleva a cabo para evaluar los efectos beneficiosos que tiene el tratamiento con NAB-Paclitaxel a dosis bajas (180mg/m²) una vez cada 3 semanas en pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico. Este ensayo se lleva a cabo de acuerdo a la declaración de Helsinki. Además, todos los pacientes han firmado en consentimiento informado por escrito. Los pacientes elegidos para el estudio tenían cáncer de mama recurrente o metastásico confirmado histológicamente, más de 20 años, al menos una lesión medible según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, al menos una quimioterapia previa para el entorno metastásico en pacientes menores de 64 años; independientemente de la quimioterapia previa en

pacientes mayores de 65 años; función adecuada de la médula ósea, función hepática y renal adecuada, ninguna otra condición médica severa; ninguna otra malignidad activa. Se administró NAB-Paclitaxel (Abraxane) 180mg/m² más de 30 minutos en infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo también recibieron Trastuzumab (6mg/kg) un día cada 3 semanas. El tratamiento se repitió cada 3 semanas hasta que hubiera progresión de la enfermedad o se observara toxicidad severa. Los pacientes serían excluidos del ensayo si no mejora la toxicidad hematológica a grado 1 después de 3 semanas o a grado 2 toxicidades no hematológicas. El primer objetivo del ensayo es conseguir que se completen 6 ciclos de tratamiento. Los 35 pacientes fueron incluidos en el ensayo entre enero de 2012 y marzo de 2015, la edad mediana fue 59 años (44 y 73) y todas las participantes fueron mujeres. 4 pacientes no habían recibido quimioterapia previa y 20 habían recibido 1 ciclo de quimioterapia. El 37% de esas 35 pacientes tenían cáncer de mama HER-2 positivo y el 57% era positivo para receptores hormonales. En cuanto a la toxicidad hematológica, se presentó con más frecuencia neutropenia que se registró en 26 pacientes (74%); Además, hubo casos de anemia en 23 pacientes. La toxicidad no hematológica fue principalmente neuropatía sensorial periférica en 32 pacientes (91%), sin embargo, no se reportó ningún caso de neuropatía sensorial periférica de grado 3-4 en ningún paciente. De las 35 pacientes elegidas, 23 completaron 6 ciclos de tratamiento, por lo que se consiguió que el 66% completara el tratamiento, lo que demuestra una buena tolerabilidad a la quimioterapia con NAB-Paclitaxel a dosis bajas. En conclusión, la quimioterapia con NAB-Paclitaxel a dosis bajas cada 3 semanas es tolerable y demuestra una seguridad aceptable. No todas las pacientes necesitan regímenes intensos de quimioterapia con dosis altas de NAB-Paclitaxel, otras con dosis más bajas, completan más ciclos, por lo que consiguen más efectividad y menos efectos adversos.

- **Tasa de respuesta objetiva (ORR)**

5. Caveolin-1 expression predicts efficacy of weekly Nab-paclitaxel plus Gemcitabine for metastatic breast cancer in the phase II clinical trial

Se trata de un ensayo de fase II, de un solo brazo, para evaluar la eficacia y la seguridad del NAB-Paclitaxel semanal y la combinación con Gemcitabina en un régimen de 4 semanas, como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico y explorar la influencia de Caveolina-1 como biomarcador de la eficacia del tratamiento. La pérdida de Cav-1 estromal está asociada con la recurrencia temprana de la enfermedad, una peor progresión y supervivencia libre y resistencia al tamoxifeno en los pacientes con cáncer de mama. Por ello, estudiamos si la expresión tumoral y estromal de Cav-1 puede ser un buen marcador de la eficacia del NAB-Paclitaxel. Las pacientes incluidas en el estudio tienen entre 18 y 70 años de edad y cáncer de mama metastásico confirmado histológicamente, también fueron incluidas pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo, luminal y triple negativo. Este estudio se realizó de acuerdo a la Declaración de Helsinki y a las buenas prácticas clínicas. Además, todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de cualquier estudio. Los pacientes recibieron NAB-Paclitaxel ($125\text{mg}/\text{m}^2$) y Gemcitabina ($800\text{mg}/\text{m}^2$) durante 30 minutos en infusión intravenosa, los días 1, 8 y 15 sin tratamiento previo con corticoides ni antihistamínicos. Las pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo también recibieron Trastuzumab. El régimen de tratamiento continuó sin casos de progresión de la enfermedad, toxicidades intolerables ni abandonos. Después de todo el periodo de tratamiento, se evaluó a las pacientes cada 3 meses, durante 1 año después del primer reclutado. El principal criterio de valoración de este ensayo clínico fue la tasa de respuesta objetiva (ORR). Un total de 85 pacientes, que firmaron el consentimiento informado por escrito, entre enero de 2012 y julio de 2014 fueron incluidas en el estudio. La mediana de edad de las participantes fue 50,5 años (28 y 70 años). 75 de las 85 pacientes (89,3%) experimentaron progresión de la enfermedad, mientras que 38 pacientes murieron (45,2%). La tasa de respuesta objetiva (ORR) fue de 52,4%, 2 pacientes abandonaron el estudio por neuropatía sensorial periférica. En cuanto a los efectos adversos, los más comunes fueron: toxicidad hematológica de grado 3/4 fue neutropenia (45,24 %), mientras que solo 2 pacientes desarrollaron neutropenia febril (2,38%). 6 pacientes (7,1 %), sufrieron neuropatía periférica de grado 3, toxicidad limitante de la dosis, a 2 de ellos se les suspendió NAB-Paclitaxel debido a que no se recuperaron después de un retraso de 2 semanas. Se evaluó la expresión de Cav-1 de mama tejido

canceroso y tejido del estroma a través de inmunohistoquímica y 27 pacientes fueron evaluadas con expresión baja y 18 con expresión alta en las células cancerosas; 24 pacientes tenían baja expresión estromal de Cav-1 y 21 como alta expresión estromal. Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y el cáncer de mama triple negativo tenía una expresión baja de Cav-1 tumoral. Para nivel Cav-1 en tumor y tejido del estroma, no se asociaron significativamente con ORR. Los resultados del ensayo mostraron que la combinación de quimioterapia de este estudio tuvo una actividad antitumoral sustancial con un perfil de seguridad tolerable. Se obtuvo una ORR de 52.4% en pacientes con FAS. Este estudio demostró que la combinación de NAB-Paclitaxel y Gemcitabina administrada los días 1, 8 y 15 en un ciclo de 4 semanas puede estar asociado con una mejor tolerabilidad en comparación con un día 1 y 8 en un ciclo de 3 semanas. Las pacientes previamente tratadas con algún taxano mostraron ser menos sensibles cuando al tratarse con NAB-Paclitaxel. La combinación de NAB-Paclitaxel y Gemcitabina ha resultado ser una terapia efectiva y bien tolerada para pacientes con cáncer de mama metastásico. Además, los niveles altos de Caveolina-1 tumoral y niveles bajos de Caveolina estromal están relacionados significativamente con mayor supervivencia libre de progresión con NAB-Paclitaxel y Gemcitabina. Este estudio sirve como base para próximos ensayos clínicos de fase III de este régimen de quimioterapia.

10. Prospective study on nanoparticle albumin-bound paclitaxel in advanced breast cancer: clinical results and biological observations in taxane-pretreated patients.

Este es el primer estudio prospectivo que informa sobre la eficacia el NAB-Paclitaxel en pacientes pre-tratados con taxanos. Después de una mediana de seguimiento de 9 meses, la mediana de SLP fue de 4,6 meses; un valor similar se observó en todos los subgrupos analizados, independientemente del número de líneas previas de tratamiento o las zonas en las que hay metástasis. El perfil de toxicidad observado en nuestra cohorte es bastante similar a la de otros estudios en pacientes pretratados, pero con algunas diferencias. La neutropenia fue la principal toxicidad de grado 3/4 observada en nuestro estudio (70%), que es ligeramente superior a la notificada en estudios anteriores, principalmente durante el primer ciclo de tratamiento y manejado reduciendo de la dosis y

neutropenia de grado 3 (27%) muy superior a la reportada en otros dos estudios sobre pacientes pretratados (30% y 34%, respectivamente). La tasa de neuropatía periférica de grado 3/4 fue del 12 % en nuestra cohorte, lo mismo fue observado en otros dos estudios, en ambos casos de fácil manejo, mejoró rápidamente a grado 1/2. Este estudio demuestra que NAB-Paclitaxel, que es una fórmula innovadora libre de solventes de Paclitaxel, tiene una actividad antitumoral significativa y un perfil de seguridad manejable en pacientes tratados previamente con taxanos y que hayan experimentado un fracaso del tratamiento después de al menos una línea de quimioterapia. Esta nueva molécula demostró ser eficaz en tumores agresivos como los triples negativos.

13. TBCRC 019: An open label, randomized, phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-PACor Abraxane) with or without the anti-death receptor 5 (DR5) monoclonal antibody Tigatuzumab in patients with metastatic triple negative breast cancer

El ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), es un miembro del TNF superfamilia de citoquinas, es una proteína de membrana tipo 2 expresada en la mayoría de los tejidos y puede someterse a la escisión de la proteasa, lo que da como resultado una forma soluble capaz de unirse a TRAIL receptores de muerte (DRs). TRAIL induce la apoptosis de las células cancerosas in vitro y tiene una potente actividad tumoral contra xenoinjertos tumorales de varios tipos de cáncer in vivo a través de DR. Aunque se han identificado cinco receptores para TRAIL, solo dos (DR4 y DR5) pueden desencadenar apoptosis de las células tumorales a través de la activación de la vía apoptótica extrínseca. La alta expresión de DR5 se observa con frecuencia en varios cánceres humanos incluido el cáncer de mama. El tigatuzumab (TIG) es la versión humanizada del agonista monoclonal murino anti-DR5 el anticuerpo TRA-8. TIG es capaz de desencadenar la apoptosis en células tumorales humanas DR5-positivo sin la ayuda de entrecruzamiento. TIG fue bien tolerado sin reacciones a la infusión ni toxicidad de grado 3-4-5. Por lo tanto, en base a los datos preclínicos y la seguridad de TIG como agente único y en combinación con quimioterapia, llevamos a cabo un ensayo clínico aleatorizado de fase II de NAB-Paclitaxel con o sin TIG en pacientes con cáncer de mama triple negativo. No hubo restricción en cuanto al número de regímenes de quimioterapia previos

para la enfermedad metastásica, pero los pacientes tenían que tener una exposición previa a las antraciclinas y taxanos como tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes. Este estudio fue un ensayo multicéntrico aleatorizado (2: 1) de fase II para evaluar NAB-Paclitaxel con o sin Tigatuzumab en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico. Se realizó un ciclo de tratamiento definido como 4 semanas. Los pacientes recibieron NAB-Paclitaxel intravenoso los días 1, 8 y 15 (100 mg/m²) a intervalos de 28 días con o sin TIG por vía intravenosa los días 1 y 15 de cada (dosis de carga de 10 mg/kg seguida de 5 mg/kg en semanas alternas). La respuesta a la terapia se evaluó cada dos ciclos (cada 8 semanas). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio y el ensayo se llevó a cabo de acuerdo a la declaración de Helsinki. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la definición de la tasa de respuesta objetiva (ORR). En el estudio se inscribieron 64 pacientes; 42 en el brazo TIG/nab-PAC y 22 en el brazo NAB-Paclitaxel. 60 pacientes recibieron al menos 1 ciclo de terapia. En el brazo TIG/ NAB-Paclitaxel, la mediana de edad de los pacientes fue de 51 años. (rango, 32 a 72), 33% eran afroamericanos, 33% no habían recibido quimioterapia previa. El brazo NAB-Paclitaxel tenía características similares; en esos pacientes la mediana de edad fue de 51 años (rango 34-75), el 27 % eran afroamericanos, el 32 % no había recibido quimioterapia previa en el entorno metastásico. El resultado del ensayo fue que el brazo de combinación tuvo un ORR del 28 % y una supervivencia libre de progresión de 2,8 meses. NAB-Paclitaxel se asoció con una tasa inesperadamente alta de respuesta en pacientes con TNBC, lo que refuerza la necesidad de un brazo de referencia en nuestro diseño de ensayo. Un nuevo anticuerpo monoclonal anti-DR5 ha mostrado una mejor actividad preclínica que TIG como agente único o en combinación con quimioterapia y ahora se está evaluando en un ensayo de fase I (NCT02076451). En conclusión, el alto grado de sensibilidad anti-DR5 de las líneas celulares de cáncer de mama de tipo basal en comparación con otras líneas de células tumorales y la supervivencia libre de progresión prolongada en algunos pacientes en la sugerencia de TIG/ NAB-Paclitaxel.

15. Cisplatin improves antitumor activity of weekly NAB-Paclitaxel in patients with metastatic breast cancer.

Se ha considerado que la terapia con NAB-Paclitaxel semanal en la monoterapia es la más eficaz en el cáncer de mama. Existe un efecto sinérgico entre los taxanos y las sales de platino (cisplatino y carboplatino) en el cáncer de mama humano y otros tumores sólidos. Nuestros resultados demostraron una tasa de respuesta objetiva (ORR) en el 67,1% de pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM), lo que fue evaluado por una revisión de radiología independiente y alcanzó un 60% de ORR para toda la población. Un análisis de nuestros datos mostró que este doblete es efectivo en pacientes pretratados con taxanos. En nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes (58,9%) habían recibido tratamiento previo con taxanos, entre los cuales 12 pacientes (16,4%) estuvieron expuestos a taxanos con cáncer de mama metastásico. Se alcanzó el 58,1% de ORR en pacientes expuestos a taxanos, lo que valida aún más las fuertes actividades antitumorales de este nuevo régimen. Según los datos de este ensayo no había una asociación significativa de ORR o PFS con tipo luminal o mama HER2 positiva o triple negativa cáncer, lo que indica que el doblete podría ser igualmente eficaz en todos los subtipos moleculares de cáncer de mama. Por lo tanto, NAB-Paclitaxel en combinación con Cisplatino ha demostrado que mejora la eficacia, por lo que hay que estudiar si también hay sinergia de toxicidad. En cuanto a la seguridad, los efectos adversos de grado 3/4 fueron mayoritarios en el grupo de NAB-Paclitaxel semanal (150 mg/m²), incluyendo neutropenia (44%) y neuropatía sensorial (14%). En este ensayo, la combinación de NAB-Paclitaxel con Cisplatino aumentó la neutropenia de grado $\frac{3}{4}$ y neurotoxicidad al 84,9% y 26%, respectivamente. Sin embargo, la neutropenia fue manejable tratando a los pacientes con factores estimulantes de colonias de granulocitos y ajustando la dosis. Los resultados obtenidos en este estudio se añaden a la evidencia clínica de que el NAB-Paclitaxel semanal combinado con Cisplatino tiene una alta eficacia, respuesta rápida y toxicidad manejable en cáncer de mama metastásico. Esta combinación podría ser igualmente eficaz contra la mama luminal, cáncer de mama HER-2 positivo y triple negativo. Estas conclusiones avalan un ensayo clínico de fase III.

16. NAB-Paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective análisis

Se trata de un análisis retrospectivo sobre un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado de fase III (CA012) y un ensayo multicéntrico aleatorizado de fase II. Este ensayo evalúa la eficacia y seguridad en pacientes que ya han sido tratados previamente con cáncer de mama metastásico con factores de peor pronóstico como: metástasis dominantes viscerales y cortos intervalos libre de enfermedad (2 años). En CA012 (n = 186 pacientes de primera línea), NAB-Paclitaxel demostró una tasa de respuesta general (ORR) significativamente más alta en comparación con Paclitaxel en pacientes con metástasis dominantes viscerales (42 vs. 23 %), mientras que el ORR más alto para nab-paclitaxel en pacientes con un DFI corto no fue estadísticamente significativo. Los resultados de este estudio indican que los beneficios observados para NAB-Paclitaxel versus Paclitaxel en las poblaciones con intención de tratar de un ensayo aleatorizado de fase III versus Docetaxel en un ensayo aleatorizado de fase II también se aplican a pacientes con factores de mal pronóstico. En general, ORR, OS, SLP, la seguridad y la exposición al tratamiento fueron similares para cada brazo de tratamiento entre pacientes con metástasis visceral dominante y pacientes con DFI corta. En CA024, ambos brazos 3/4 nab-paclitaxel alcanzaron mayor ORR versus Docetaxel en el subgrupo con metástasis dominante visceral. Se demostró que los beneficios de eficacia de NAB-Paclitaxel en relación con los otros taxanos en estos dos ensayos fueron consistentes entre los subgrupos de pacientes. De hecho, los valores de ORR en pacientes con 65 años en el ensayo CA012 fueron 27 % para nab-paclitaxel versus 19 % para paclitaxel, y los valores medianos de SLP fueron 5,6 y 3,5 meses, respectivamente. La dosis de NAB-Paclitaxel utilizada en este ensayo fue de 150 mg/m². Los resultados de este análisis de pacientes con metástasis visceral dominante y una DFI corta sugieren que el NAB-Paclitaxel presenta una actividad clínica sustancial en pacientes con cáncer de mama metastásico virulento. La eficacia de NAB-Paclitaxel versus paclitaxel y docetaxel en estos dos ensayos sugiere que sería necesario un ensayo de fase III prospectivo evaluando el efecto y la dosis óptima de NAB-Paclitaxel en pacientes con factores de mal pronóstico.

17. Phase II study evaluating Lapatinib in combination with NAB-Paclitaxel in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer patients who have received no more than one prior chemotherapeutic regimen

Se trata de un ensayo de fase II, abierto, de un solo brazo y multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad del NAB-Paclitaxel en combinación con Lapatinib en mujeres con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo que no hayan recibido más de un ciclo de quimioterapia previa. El ensayo incluyó 60 pacientes, a los primeros 10 pacientes incluidos en el estudio se les trató con una dosis de NAB-Paclitaxel (125mg/m²) intravenoso los días 1, 8 y 15 cada 28 días, en combinación con Lapatinib (1.250mg) vía oral una vez al día en un ciclo de 4 semanas. En 5 de estos 10 primeros participantes se observaron reacciones adversas de grado 3, por lo que se decidió reducir la dosis a 100mg/m² de NAB-Paclitaxel y 1.000mg de Lapatinib con el mismo régimen de dosificación. Después de 6 ciclos, los pacientes continuaron recibiendo una dosis diaria de 1.000mg de Lapatinib oral hasta la progresión de la enfermedad o el abandono del estudio por toxicidad. Solamente un paciente necesitó que se redujera más la dosis; Lapatinib a 750mg y NAB-Paclitaxel a 80mg/m² para disminuir la toxicidad. Las pacientes incluidas en este estudio tenían 18 años o más, y cáncer de mama metastásico HER-2 positivo confirmado histológicamente, que además no hubieran recibido previamente más de un ciclo de quimioterapia en metástasis. El principal objetivo del estudio era conseguir una tasa de respuesta objetiva (ORR). Desde julio de 2008 hasta enero de 2011 se estuvieron incluyendo pacientes en el ensayo en 14 centros de Estados Unidos. El beneficio clínico observado en este estudio tras el tratamiento con NAB-Paclitaxel en combinación con Lapatinib fue que 32 pacientes (53%) alcanzaron la ORR, 28 de ellos respuesta parcial y 4 pacientes respuesta completa. El ORR fue menor que en estudios de fase III que llegaron a conseguir 69% de ORR. Las reacciones adversas encontradas fueron de grado 3 o menos, y la mayoría se resolvió sin mayores complicaciones. En cuanto a la toxicidad hematológica, se observó un 22% de neutropenia y un 2% de anemia de grado 3 que fue menor en comparación con el 35 y 4 % observado en el estudio de lapatinib más paclitaxel (NCT00281658). Sin embargo, las toxicidades no hematológicas observadas en este estudio fueron consistentes comparadas con el estudio

NCT00281658 Este estudio estableció un régimen de dosis de nab-paclitaxel (100 mg/m² IV los días 1, 8 y 15 cada 28 días) en combinación con lapatinib (1.000 mg por vía oral una vez al día) en un ciclo de 4 semanas como un tratamiento factible en cáncer de mama HER-2 positivo con una toxicidad manejable y predecible.

- **Supervivencia libre de progresión (SLP)**

6. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer

En pacientes con cáncer de mama triple negativo, la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) ocurre principalmente en las células inmunitarias infiltrantes de tumores en lugar de en las células tumorales, y puede inhibir respuestas inmunes contra el cáncer. Por lo tanto, la inhibición de la muerte programada 1 (PD-1) y PD-L1 puede ser una estrategia de tratamiento útil. Atezolizumab se dirige selectivamente a PD-L1 para evitar la interacción con los receptores PD-1 y B7-1 (una proteína coestimuladora de la superficie celular), revirtiendo la supresión de células T. Atezolizumab ha demostrado tener un buen perfil de seguridad y actividad clínica en pacientes con otros tumores sólidos, incluyendo cáncer de mama triple negativo. En este artículo se va a informar sobre los resultados del ensayo IMpassion130, un ensayo internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de atezolizumab como primera línea más nab-paclitaxel, en comparación con placebo más nab-paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama avanzado localizado o triple negativo. El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y a la declaración de Helsinki, además, todos los participantes firmaron el consentimiento informado por escrito. Los pacientes que se incluyeron en el estudio tenían 18 o más años y tenían cáncer de mama triple negativo metastásico o no resecable localmente avanzado, confirmado histológicamente. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en un ratio de 1:1 para recibir Atezolizumab + Nab-Paclitaxel o Placebo + Nab-Paclitaxel. Las reducciones de dosis de atezolizumab o placebo no se permitieron, se permitieron modificaciones preespecificadas de la dosis de nabpaclitaxel para controlar los efectos tóxicos de la quimioterapia. Los dos criterios principales de valoración de la eficacia fueron: la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, que se evaluaron tanto en la población por

intención de tratar, que incluía a todos los pacientes que habían sido aleatorizados, y el subgrupo de pacientes con tumores PD-L1–positivos. Un total de 451 pacientes fueron asignados aleatoriamente a cada grupo. El subgrupo positivo para PD-L1 incluyó 369 pacientes (40,9%; 185 pacientes en el grupo atezolizumab-nabpaclitaxel y 184 en el grupo placebo-nab-paclitaxel). Al administrar como tratamiento de primera línea, la combinación de Atezolizumab con nab-paclitaxel se observó una supervivencia libre de progresión más prolongada que la observada en el grupo de placebo más nab-paclitaxel tanto en la población por intención de tratar como en el subgrupo de pacientes con tumores positivos para PD-L1. Se presentó un beneficio clínico con atezolizumab–nabpaclitaxel que fue particularmente notable en el subgrupo PD-L1 positivo, como lo demuestra una mediana de supervivencia libre de progresión que fue significativamente más de 2,5 meses (7,5 meses con atezolizumab–nab-paclitaxel frente a 5,0 meses con placebo–nab-paclitaxel) por una mediana de supervivencia global que fue 10 meses más largo en este análisis intermedio y una tasa de respuesta objetiva numéricamente más alta (58,9% vs 42.6). Este ensayo establece la ventaja de agregar un inhibidor de puntos de control a la quimioterapia estándar para el tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico triple negativo, ya que la mayor parte del beneficio se obtuvo en el subgrupo positivo para PD-L1. La incidencia de efectos adversos de grado 3 o 4 de especial interés fue mayor en el grupo de atezolizumab-nab-paclitaxel que en el grupo de placebo-nab-paclitaxel (7,5 % frente a 4,3 %). Las discontinuaciones de cualquiera de los agentes fueron más altas en el grupo atezolizumab-nab-paclitaxel que en el grupo placebo-nab-paclitaxel; sin embargo, atezolizumab no comprometió la intensidad de la dosis de nab-paclitaxel. Los beneficios observados con atezolizumab–nab-paclitaxel en pacientes con tumores positivos para PD-L1 que se observaron en nuestro ensayo proporciona evidencia de la eficacia de la inmunoterapia en al menos un subconjunto de pacientes.

9. Randomized phase II study of NAB-Paclitaxel as first-line chemotherapy in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer

Se trata de un ensayo de fase II, multicéntrico, controlado, abierto y aleatorizado llevado a cabo en 21 sitios de Japón. El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión evaluada por un radiólogo independiente. Los criterios de valoración secundarios fueron ORR, tiempo para fracaso del tratamiento (TTF), enfermedad progresiva objetiva o muerte) y supervivencia global. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y la Guía de Buenas Prácticas Clínicas. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito antes de su inscripción. Los principales criterios de inclusión en el ensayo fueron ser mujer, tener cáncer de mama confirmado histológica o citológicamente, cáncer de mama metastásico clínicamente confirmado, sin antecedentes de quimioterapia después de la confirmación de metástasis y HER-2 negativo. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) para recibir nab-paclitaxel o docetaxel. Se administró nab-paclitaxel a una dosis inicial de 150 mg/m² por vía intravenosa durante 30 min, semanal durante 3 de 4 semanas. Las reducciones de dosis se permitieron para controlar toxicidades como neutropenia, trombocitopenia o toxicidades no hematológicas. En el otro grupo se administró por vía intravenosa docetaxel a una dosis de 75 mg/m² más de 1 h, cada 3 semanas. Se permitieron reducciones de dosis a 60 y 50 mg/m². Los ciclos de ambos fármacos del estudio se repitieron hasta que apareció progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento. 200 fueron pacientes fueron incluidos en el estudio; 3 pacientes fueron excluidos del estudio debido a las desviaciones del protocolo. Las características de los pacientes estaban bastante equilibradas entre los brazos nab-paclitaxel y docetaxel, incluida la mediana de edad (60 frente a 58 años), edad, la ratio de TNBC (21,4% vs 15,2%) y recepción previa de taxanos como quimioterapia adyuvante (27,6% frente a 30,3%). En base a los resultados de varios estudios previos sobre la eficacia del NAB-Paclitaxel, investigamos más la dosificación de NAB-Paclitaxel en pacientes japoneses con cáncer de mama metastásico. Nuestro objetivo fue comparar la eficacia y perfiles de seguridad de NAB-Paclitaxel 150 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² en pacientes japoneses con cáncer de mama metastásico. En comparación con el anterior estudio, el NAB-Paclitaxel no aumentó significativamente la mediana de supervivencia libre de progresión en comparación con Docetaxel en pacientes japoneses, y no logró cumplir con el criterio principal de valoración del estudio. La mediana de SLP en el brazo de

docetaxel fue más larga de lo estimado originalmente, lo que podría deberse en parte a los diferentes niveles de dosis entre los dos estudios. En nuestro estudio, la reducción de dosis en el brazo de nab-paclitaxel fue mayor que en el brazo de docetaxel. Este ensayo no mostró diferencias significativas ni en la SLP ni en la TRO entre los dos brazos de tratamiento, aunque la OS fue mayor en el brazo de nab-paclitaxel en comparación con el brazo de docetaxel. Se espera que el nab-paclitaxel puede desempeñar un papel como base para el desarrollo de nuevas terapias. Aunque la incidencia de neuropatía sensorial periférica de grado 3 fue mayor en el grupo de nab-paclitaxel. La seguridad fue la esperada para nab-paclitaxel y docetaxel; no se observaron nuevos perfiles y la frecuencia de neutropenia febril fue mayor en el brazo de docetaxel. Una mejor comprensión de los perfiles de seguridad y eficacia de cada fármaco permite que se propongan tratamientos personalizados en función de las características individuales del paciente.

11. Randomized phase III trial of Paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound NAB-Paclitaxel once per week or Ixabepilone with Bevacizumab as first line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer

Ixabepilona es un análogo de la epotilona B que se une al mismo sitio de beta-tubulina que el paclitaxel y, en modelos preclínicos, es un polimerizador de tubulina más potente. Ixabepilona una vez cada 3 semanas con capecitabina fue superior a la capecitabina sola en la enfermedad resistente a taxanos, y como agente único, demostró eficacia en cáncer de mama metastásico multirresistente. Su uso se complica por una importante neuropatía periférica y supresión de la médula ósea. Para determinar el mejor tratamiento para pacientes con cáncer de mama avanzado sin quimioterapia previa, diseñamos un ensayo aleatorizado de fase III que comparó nab-paclitaxel o ixabepilona una vez por semana con paclitaxel una vez por semana como quimioterapia de primera línea con bevacizumab para cáncer de mama localizado recurrente o metastásico. Toda la quimioterapia se administró una vez por semana los días 1, 8 y 15 seguidos de 1 semana de descanso con ciclos de tratamiento de 28 días. Los brazos de tratamiento fueron paclitaxel 90 mg/m² (brazo A), nab-paclitaxel 150 mg/m² (brazo B) y ixabepilona 16 mg/m² (brazo C). Bevacizumab

se administró a 10 mg/kg en el día 1 y 15 de cada ciclo. En total, 267 pacientes fueron tratados con nab-paclitaxel, 241 con ixabepilona y 275 con paclitaxel. La mediana de seguimiento para todos los pacientes supervivientes fue de 25 meses, con un máximo de 50 meses. El objetivo del tratamiento es disminuir los síntomas y controlar la progresión de la enfermedad manteniendo la mejor calidad de vida posible. En este ensayo de fase III, se observó que el tratamiento con NAB-Paclitaxel resultó en una toxicidad hematológica y no hematológica significativamente mayor en comparación con paclitaxel, con una tendencia a una duración más breve. La dosis de nab-paclitaxel utilizada en este estudio claramente no es factible, y resultó en frecuentes reducciones de dosis y discontinuaciones. En resumen, este ensayo de fase III no logró demostrar la superioridad de nab-paclitaxel o ixabepilona administrados una vez por semana en comparación con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama avanzado. Ambos agentes más nuevos se asociaron con una mayor toxicidad general, una eficacia posiblemente inferior y una paliación reducida de los síntomas relacionados con la enfermedad.

- **Otras terapias con nanopartículas**

- 4. A multinational, randomised, open-label, parallel, phase III non-inferiority study comparing NK105 and Paclitaxel in metastatic or recurrent breast cancer patients**

NK105 es una nueva nanopartícula que encapsula Paclitaxel en micelas poliméricas que ofrece mejor permeabilidad y retención del fármaco en el lugar de acción, además, se puede administrar sin solventes. Este estudio tuvo como objetivo verificar la no inferioridad de NK105 a Paclitaxel basado en la supervivencia libre de progresión. Este estudio no demostró la no inferioridad en la SLP de NK105 comparado con Paclitaxel 8,4 meses vs. frente a 8,5 meses. El perfil de toxicidad hematológica fue similar en ambos grupos, pero el perfil de toxicidad no hematológica fue mejor en el grupo NK105 que en el grupo Paclitaxel. Otra ventaja del NK105 es que el tiempo de infusión intravenosa es la mitad (30 min) que el Paclitaxel. La eficacia de NK105 debe reevaluarse en estudios futuros.

7.CONCLUSIONES

Como se ha podido observar a lo largo de este trabajo, la nanopartícula de Paclitaxel unida a albúmina (NAB-Paclitaxel) es la estructura nanométrica más investigada en cáncer de mama. El NAB-Paclitaxel es uno de los fármacos más activos para el tratamiento de tumores sólidos, ya que bloquea eficazmente las células cancerígenas en la fase G2 inhibiendo la polimerización microtubular. Además, como se ha comentado anteriormente se trata de una formulación de Paclitaxel sin solvente, que es el responsable de reacciones de hipersensibilidad y otros efectos adversos como neuropatía periférica. Otra ventaja de la terapia con esta nanopartícula es que no se necesita tratamiento previo con corticoesteroides ni antihistamínicos que sí son necesarios en el tratamiento con taxanos convencionales. Por otro lado, casi todos los estudios se desarrollan en mujeres con cánceres de mama avanzados y metastásicos en busca de frenar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en la mayoría de los estudios observamos que en NAB-Paclitaxel ofrece una eficacia mejorada no significativa respecto al Paclitaxel u otros taxanos, en algunos subtipos de tumores, en otros como el cáncer de mama triple negativo sí hay un aumento de la eficacia de la nanopartícula en comparación con el taxano. Por otro lado, se ha podido observar que el NAB-Paclitaxel produce neuropatía sensorial periférica en mayor porcentaje que otros taxanos que en este caso, es manejable y mejora con rapidez. En conclusión, las mejoras que ofrece la estructura de las nanopartículas está por explotar, los ensayos de los últimos años ya ofrecen resultados más prometedores sobre la eficacia del NAB-Paclitaxel, por lo que las nanopartículas son el futuro de la quimioterapia, ya que ofrecen menos efectos adversos sistémicos y potencian el efecto del antitumoral, sin embargo, es un camino todavía por investigar.

8.BIBLIOGRAFÍA

1. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 1;37(25):2226-2234. doi: 10.1200/JCO.18.01842.
2. Tanaka S, Matsunami N, Morishima H, Oda N, Takashima T, Noda S, et al. De-escalated neoadjuvant therapy with nanoparticle albumin-bound paclitaxel and trastuzumab for low-risk pure HER2 breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Jun;83(6):1099-1104. doi: 10.1007/s00280-019-03836-z.
3. Tokunaga S, Takashima T, Kashiwagi S, Noda S, Kawajiri H, Tokumoto M, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Nab-paclitaxel Plus Trastuzumab Followed by 5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamide for HER2-positive Operable Breast Cancer: A Multicenter Phase II Trial. *Anticancer Res*. 2019 Apr;39(4):2053-2059. doi: 10.21873/anticancer.13316.
4. Fujiwara Y, Mukai H, Saeki T, Ro J, Lin YC, Nagai SE, et al. A multinational, randomised, open-label, parallel, phase III non-inferiority study comparing NK105 and paclitaxel in metastatic or recurrent breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2019 Mar;120(5):475-480. doi: 10.1038/s41416-019-0391-z.
5. Zhao Y, Lv F, Chen S, Wang Z, Zhang J, Zhang S, et al. Caveolin-1 expression predicts efficacy of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic breast cancer in the phase II clinical trial. *BMC Cancer*. 2018 Oct 22;18(1):1019. doi: 10.1186/s12885-018-4936-y.
6. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
7. Gianni L, Mansutti M, Anton A, Calvo L, Bisagni G, Bermejo B, et al. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA)

- Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Mar 1;4(3):302-308. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4612.
8. Yamamoto S, Maeda N, Nagashima Y, Kubo H, Sato Y, Matsui H, et al. A phase II, multicenter, single-arm study of tri-weekly low-dose nanoparticle albumin-bound paclitaxel chemotherapy for patients with metastatic or recurrent breast cancer. *Breast Cancer.* 2017 Nov;24(6):783-789. doi: 10.1007/s12282-017-0779-7.
 9. Tamura K, Inoue K, Masuda N, Takao S, Kashiwaba M, Tokuda Y, et al. Randomized phase II study of nab-paclitaxel as first-line chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Sci.* 2017 May;108(5):987-994. doi: 10.1111/cas.13221.
 10. Fabi A, Giannarelli D, Malaguti P, Ferretti G, Vari S, Papaldo P, et al. Prospective study on nanoparticle albumin-bound paclitaxel in advanced breast cancer: clinical results and biological observations in taxane-pretreated patients. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Nov 20;9:6177-83. doi: 10.2147/DDDT.S89575.
 11. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015 Jul 20;33(21):2361-9. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5298.
 12. Shimada H, Ueda S, Saeki T, Shigekawa T, Takeuchi H, Hirokawa E, et al. Neoadjuvant triweekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel followed by epirubicin and cyclophosphamide for Stage II/III HER2-negative breast cancer: evaluation of efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 Jul;45(7):642-9. doi: 10.1093/jjco/hyv055.
 13. Forero-Torres A, Varley KE, Abramson VG, Li Y, Vaklavas C, Lin NU, et al. TBCRC 019: A Phase II Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel with or without the Anti-Death Receptor 5 Monoclonal Antibody Tigatuzumab in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015 Jun 15;21(12):2722-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2780.

14. Tanaka S, Iwamoto M, Kimura K, Matsunami N, Morishima H, Yoshidome K, et al. Phase II Study of Neoadjuvant Anthracycline-Based Regimens Combined With Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel and Trastuzumab for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015 Jun;15(3):191-6. doi: 10.1016/j.clbc.2014.12.003.
15. Sun S, Tang L, Zhang J, Lv F, Wang Z, Wang L, et al. Cisplatin improves antitumor activity of weekly nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Int J Nanomedicine*. 2014 Mar 19;9:1443-52. doi: 10.2147/IJN.S58275.
16. O'Shaughnessy J, Gradishar WJ, Bhar P, Iglesias J. Nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Apr;138(3):829-37. doi: 10.1007/s10549-013-2447-8.
17. Yardley DA, Hart L, Bosserman L, Salleh MN, Waterhouse DM, Hagan MK, et al. Phase II study evaluating lapatinib in combination with nab-paclitaxel in HER2-overexpressing metastatic breast cancer patients who have received no more than one prior chemotherapeutic regimen. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jan;137(2):457-64. doi: 10.1007/s10549-012-2341-9.

Sitios web:

1. Alteri R, Kalidas M, Ogoro C, Lubejko B, Eidsmoe K, Greene B, et al. American Cancer Society. [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html>
2. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.); [actualizado 28 ago. 2019; consulta 30 ago 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000913.htm>
3. GEicam. Investigación en cáncer de mama. [Internet]. Disponible en: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/el-cancer-de-mama-se-puede-prevenir/incidencia-del-cancer-de-mama>

4. American Society of Clinical Oncology. [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/introduccion>
5. CDC. Centro para el control de las enfermedades. [Internet]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/symptoms.htm

Tabla de ilustraciones

1. **Ilustración 1:** MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.); Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000913.htm>
2. **Ilustración 2:** Disponible en: GEicam. Investigación en cáncer de mama. [Internet]. Disponible en: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/el-cancer-de-mama-se-puede-prevenir/sintomas-del-cancer-de-mama>
3. **Ilustración 3:** Tu canal de salud. Quironsalud. España. Disponible en: <https://www.tucanaldesalud.es/es/teinteresa/preguntas-frecuentes-cancer-mama/tipos-cancer-mama-pronostico-factores-riesgo>
4. **Ilustraciones 4 y 5:** Lechuga LM; Grupo de Nanobiosensores y Aplicaciones Bioanalíticas. Centro de Investigación en Nanociencia (CIN2) Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Nanomedicina: Aplicación de la nanotecnología en la salud. Biotecnología aplicada a la salud humana: 98-112 (2011). ISBN: 978-84-7877-658-0.