



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

febrero 2023

Autor: Estela Sánchez Albentosa

Modalidad: Revisión bibliográfica.

Tutor/es: Marta González Álvarez y María Isabel González Álvarez

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres en el mundo y también en España. En la actualidad el cáncer de mama se clasifica en 4 subtipos en función de sus características moleculares: Luminal A, Luminal B, Triple negativo y HER2 positivo. La presencia o ausencia en las membranas celulares de las células tumorales de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, receptores HER 2, proteínas PD-L1 y proteínas TROP 2 es de gran importancia para decidir la mejor estrategia terapéutica contra el tumor.

Objetivo: El objetivo de esta revisión bibliográfica es evaluar las posibilidades terapéuticas de los anticuerpos monoclonales en el cáncer de mama intentando entender las ventajas que aportan al tratamiento y también sus limitaciones.

Materiales y Métodos: El diseño realizado permite una revisión bibliográfica de la literatura científica de los últimos 10 años mediante una búsqueda sistemática a en la base de datos Pubmed.

Resultados y Discusión: Se incluyen 9 ensayos clínicos donde se estudia la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales y que han aportado evidencia científica suficiente para su aprobación por las agencias reguladoras FDA Y EMA en el tratamiento del cáncer de mama.

Conclusiones: La terapia con anticuerpos monoclonales en cáncer de mama se limita, en la actualidad, a los tumores clasificados molecularmente como HER2+ y triple negativo. Los anticuerpos monoclonales aprobados y utilizados en el tratamiento de cáncer de mama son 8: trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina, trastuzumab deruxtecán, margetuximab, prembolizumab, atezolizumab y sacituzumab govitecán.

Palabras clave: Cáncer de mama, tratamiento, anticuerpos monoclonales, HER2, triple negativo.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most frequent cancer in women in the world and also in Spain. Currently, breast cancer is classified into 4 subtypes based on its molecular characteristics: Luminal A, Luminal B, Triple negative and HER2 positive. The presence or absence of estrogen receptors, progesterone receptors, HER 2 receptors, PD-L1 proteins and TROP 2 proteins in the cell membranes of tumor cells is of great importance to decide the best therapeutic strategy against the tumor.

Objective: The objective of this bibliographical review is to evaluate the therapeutic possibilities of the monoclonals tested in breast cancer, trying to understand the advantages that they bring to the treatment and also their limitations.

Materials and Methods: The design carried out allows a bibliographic review of the scientific literature of the last 20 years through a systematic search in the Pubmed database.

Results and Discussion: 10 clinical trials are included where the efficacy and safety of monoclonal antibodies have demonstrated sufficient scientific evidence for approval by the FDA and EMA regulatory agencies for the treatment of breast cancer.

Conclusions: Monoclonal antibody therapy in breast cancer is currently limited to tumors molecularly classified as HER2+ and triple negative. There are 8 monoclonal antibodies used in the treatment of breast cancer: trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan, margetuximab, prembolizumab, atezolizumab, and sacituzumab govitecan.

Keywords: Breast cancer, treatment, monoclonal antibodies, HER2, triple negative.

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
ÍNDICE	4
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	10
3. MATERIALES Y MÉTODOS	10
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSIÓN	15
1. Trastuzumab	15
2. Pertuzumab	18
3. Trastuzumab emtansina	20
4. Trastuzumab deruxtecán	24
5. Margetuximab	26
6. Prembolizumab	28
7. Atezolizumab	31
8. Sacituzumab govitecán	34
6. CONCLUSIÓN	38
7. BIBLIOGRAFÍA	38
8. ANEXO I	42

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres en el mundo y también en España. En el año 2022 se registraron 34.750 nuevos casos en España y en el año 2020 fallecieron 6.651 mujeres por esta causa. El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina⁽¹⁾.

La clasificación anatomopatológica del tumor como invasivo, no invasivo; ductal o lobulillar así como el estadiaje Tumor, Nódulo y Metástasis (TNM) son muy

importantes a la hora de establecer un pronóstico y decidir un tratamiento de la enfermedad. Los avances en el campo de la biología molecular de los últimos años han permitido desarrollar una nueva clasificación que combinada con las anteriores han conseguido mejorar y obtener nuevos tratamientos dirigidos mejorando la supervivencia de las pacientes y reduciendo los efectos secundarios.

Encontramos 4 subtipos de cáncer de mama según su expresión génica: Luminal A, Luminal B, Triple negativo y HER 2 positivo.⁽²⁾

La tabla 1 resume sus características moleculares:

Luminal A	Luminal B	Triple negativo	HER 2 positivo
RE + RP≥20% HER2 - Ki67<20%	RE + RP +/- HER2 +/- Ki67>20%	RE - RP - HER2 -	RE - RP - HER2 +
Mejor pronóstico		Peor pronóstico	

RE: receptor de estrógenos en la membrana celular. Su activación implica crecimiento y proliferación celular.

RP: receptor de progesterona

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

Ki67: marcador de proliferación celular presente en el núcleo de las células

Tabla 1. Clasificación tumores de mama. Tabla tomada de Alcaide et al.⁽²⁾

RE+ implica que el tumor responderá a la terapia endocrina como el tamoxifeno para mujeres premenopáusicas que bloquea los receptores de estrógenos o inhibidores de la aromatasa para mujeres posmenopáusicas que inhiben la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos.

Ki67>20% implica que más del 20% de las células tumorales expresan el marcador en el núcleo y que el tumor va a responder al tratamiento con quimioterapia.

HER2+ implica la sobreexpresión de la proteína de membrana en las células tumorales. La activación por su ligando pone en marcha una cascada de señalización intracelular que aumenta la proliferación celular (Figura 1). Este receptor se puede bloquear con anticuerpos monoclonales como el trastuzumad que revisaremos en este trabajo.⁽²⁾⁽³⁾

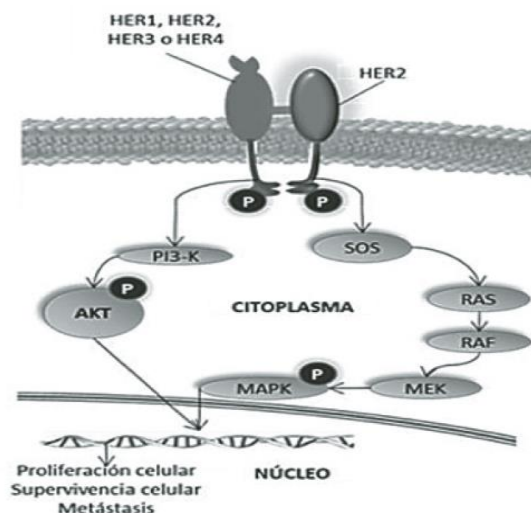


Figura 1. Vía de señalización del receptor HER2. Tomada de Colonia et al. ⁽³⁾

En la actualidad, la estrategia en el tratamiento farmacológico del cáncer de mama, al margen de la cirugía (tumorectomía, mastectomía y vaciamiento axilar) y la radioterapia, se resumiría así:

Luminal A: Terapia endocrina y quimioterapia en casos seleccionados.

Luminal B con HER2 -: Terapia endocrina y quimioterapia.

Luminal B con HER2 +: Terapia endocrina, quimioterapia y anticuerpos monoclonales anti HER2.

HER2 positivo: anticuerpos monoclonales anti HER2 y quimioterapia.

Triple negativo: Quimioterapia e inmunoterapia con anticuerpos monoclonales en casos seleccionados.

Los quimioterápicos utilizados con más frecuencia son adriamicina, epirubicina, ciclofosfamida, taxanos, platinos, 5-fluorouracilo, capecitabina, eribulina, vinorelbina y gemcitabina. Su objetivo es detener la división celular o dañar el material genético de la célula para reducir o eliminar el tumor e intentar disminuir la probabilidad de recaídas ⁽²⁾.

En este trabajo nos centraremos en estudiar los anticuerpos monoclonales que se usan en el tratamiento de los tumores que sobreexpresan receptor HER2 y también los anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento del subtipo triple negativo.

La producción de anticuerpos corre a cargo de las células B. Cada molécula de anticuerpo está formada por cuatro cadenas polipeptídicas, dos ligeras y dos pesadas, unidas por puentes disulfuro formando una estructura espacial similar a una Y. Tanto las cadenas pesadas como las ligeras presentan una región variable específica del antígeno que indujo su formación y que le sirven para fijarse a él y una región constante de las que dependen funciones como la unión a receptores de membrana de diferentes células y la fijación del complemento. El descubrimiento de los anticuerpos monoclonales se debe a Milstein y Köhler que en los años setenta del pasado siglo los obtuvieron a partir de células de ratón. En 1982 los anticuerpos monoclonales murinos comenzaron a utilizarse en el tratamiento de un tipo de linfoma y pronto se vio que su eficacia se veía perjudicada por la aparición de una respuesta inmune en el paciente en forma de anticuerpos contra los anticuerpos monoclonales murinos usados en la terapia. Para evitar este efecto, en 1984 se desarrolló la quimerización, técnica de ingeniería genética que permitió obtener anticuerpos monoclonales donde la parte variable del anticuerpo era de origen murino y la parte constante de origen humano y, finalmente, se dio un nuevo paso gracias a la ingeniería genética recombinante que permitió obtener los anticuerpos monoclonales humanizados en los que sólo pequeñas regiones hipervariables son de origen murino y el resto del anticuerpo de origen humano consiguiendo, de esta manera, reducir su antigenicidad, aumentar su tolerancia y su eficacia en las terapias⁽²⁶⁾.

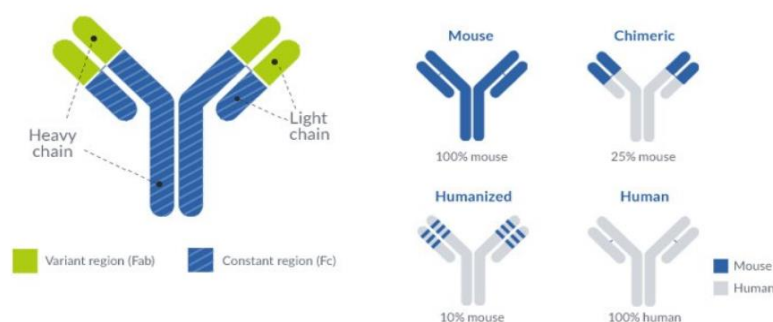


Figura 2. Anticuerpos monoclonales. Tomada de García Merino, A.⁽²⁶⁾

HER2 es un receptor de membrana (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) que se encuentra sobreexpresado en aproximadamente el 20% de los tumores de mama. La activación de HER2 por su ligando

desencadena una cascada de señalización intracelular que se traduce en proliferación celular, prevención de la apoptosis, angiogénesis, crecimiento y metástasis del tumor ⁽³⁾⁽⁴⁾

Una célula normal tiene dos copias del gen HER2 en el cromosoma 17 y unas 50.000 proteínas que lo expresan en la membrana celular. En células cancerígenas que lo sobreexpresan hay varias copias del gen y más de 1.000.000 copias de la proteína-receptor. El HER2 es una proteína transmembrana con actividad tirosina cinasa. Cada receptor tiene 3 dominios: Un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular. Cuando el ligando se une al dominio extracelular este se dimeriza con otro receptor de la familia y se inicia la cascada de señalización intracelular con la actividad tirosina cinasa que se encuentra en el dominio intracelular del receptor⁽³⁾⁽⁴⁾.

La identificación de los tumores de mama que sobreexpresan HER2 resulta de vital importancia puesto que las pacientes se pueden beneficiar de tratamientos dirigidos con anticuerpos monoclonales que mejoran muchísimo su pronóstico y cuyas dianas son los receptores HER2. La identificación de tumores HER2 + corre a cargo del laboratorio de Anatomía patológica mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) que documentan el grado de expresión del receptor HER2 en las membranas celulares y técnicas de Hibridación fluorescente in vitro (FISH) que informan sobre la amplificación del gen HER2 ⁽³⁾⁽⁴⁾.

Los receptores PD-1, PD-L1 y PD-L2 son proteínas de membrana que participan en el control de la respuesta inmune de las células T. Cuando tras reconocer al antígeno las células T se activan para eliminarlo es necesario un mecanismo inhibitorio de regulación que impida una sobre activación y una respuesta inmune excesiva. La inhibición de la respuesta inmune corre a cargo del receptor PD-1 que se encuentra en la superficie de las células T y que aumenta su expresión cuando son activadas. PD-1 se une entonces a sus ligandos PD-L1 o PD-L2 presentes en la superficie de macrófagos y células dendríticas disminuyendo la producción de citoquinas y suprimiendo la proliferación de las células T⁽⁵⁾.

Algunos tumores han desarrollado un mecanismo de resistencia para escapar de la respuesta inmune consistente en expresar PD-L1 y PD-L2 en la superficie de las células tumorales, de esta manera, cuando se unen al PD-1 de las células T bloquean su actividad inmune frente a ellas (Figura 3).

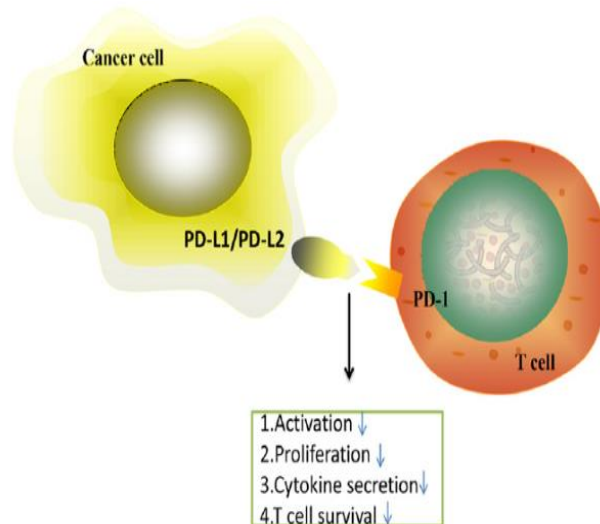


Figura 3. Receptor PD1. Tomada de Yanyan et al. ⁽⁵⁾

En los últimos años numerosos ensayos clínicos se han puesto en marcha para evaluar el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra los receptores PD-1 y PD-L1 con el objeto de impedir la inhibición de las células T contra las células tumorales y por tanto favorecer la eliminación del tumor por el propio sistema inmune del paciente. Entre estos anticuerpos monoclonales se encuentra pembrolizumab y atezolizumab, empleados ambos en el tratamiento del cáncer de mama y que comentaremos en este trabajo ⁽⁵⁾.

La identificación de tumores que expresan PD-L1 y PD-L2 se ha convertido en una vía relevante para que puedan ser tratados de manera dirigida con inmunoterapia (anticuerpos monoclonales). La identificación de la expresión de estas proteínas en las células tumorales corre a cargo del laboratorio de anatomía patológica a partir de una biopsia mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) ⁽⁵⁾.

TROP-2 es una glicoproteína transmembrana descrita por primera vez en la superficie de células trofoblásticas. Actualmente se han identificado varios tipos de cáncer en los que se produce una sobreexpresión de TROP-2 entre ellos, el

cáncer de mama triple negativo. Por esta razón, TROP-2 se ha convertido en objetivo de terapia dirigida con anticuerpos monoclonales como sacituzumab govitecan que comentaremos más adelante⁽⁶⁾.

Como vemos, la sobreexpresión de determinados receptores supone una oportunidad terapéutica novedosa en el tratamiento del cáncer de mama y otros tumores. La biología molecular ha adquirido un papel central en el diagnóstico de tumores y en la elección del tratamiento por los servicios de oncología. La biología molecular y la citogenética se esfuerzan en la actualidad en descubrir nuevos marcadores, nuevos receptores presentes en las células tumorales que ayuden a tipificar los tumores y a desarrollar nuevos fármacos dirigidos específicamente contra ellos.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es evaluar las posibilidades terapéuticas de los anticuerpos monoclonales en el cáncer de mama.

Los objetivos específicos son:

- Determinar qué anticuerpos monoclonales resultan prometedores para el tratamiento del cáncer de mama
- Establecer qué tipo de cáncer de mama se puede beneficiar de este tipo de tratamiento
- Concretar las ventajas y limitaciones terapéuticas de los anticuerpos monoclonales

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Como trabajo previo a la obtención de datos se han revisado diversos artículos y organismos para obtener información relevante a cerca del cáncer de mama. Este trabajo previo ha permitido tener conceptos claros sobre la importancia epidemiológica del cáncer de mama, su clasificación molecular y la naturaleza de los receptores implicados en el tratamiento del tumor con anticuerpos monoclonales. La información recogida de esta manera se ha usado en la redacción de la introducción del trabajo.

La recopilación de información se lleva a cabo en la base de datos Medline por medio del buscador Pubmed. Se realizaron dos búsquedas, una para identificar artículos relevantes relacionados con el tratamiento de los tumores HER2 positivos con anticuerpos monoclonales y otra para conseguir datos sobre el tratamiento de los tumores triple negativo con anticuerpos monoclonales.

La búsqueda se ha realizado usando palabras clave a las cuales se les ha asignado un DeCS y un MeSH que se han recogido en la tabla 2.

Palabra clave	DeSC	MeSH
Cáncer de mama	Neoplasias de la Mama	Breast Neoplasms
HER2	Receptor ErbB-2	Receptor, ErbB-2
Anticuerpos monoclonales humanizados	Anticuerpos Monoclonales Humanizados	Antibodies, Monoclonal, Humanized
Cáncer de mama triple negativo	Neoplasias de la Mama Triple Negativas	Triple Negative Breast Neoplasms

Tabla 2. Palabras clave, DeCS y MeSH

Las ecuaciones de búsqueda utilizadas fueron las siguientes:

- (((("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Breast Neoplasms"[Title/Abstract]) AND "receptor, erbb 2"[MeSH Terms]) OR "receptor erbb 2"[Title/Abstract]) AND "antibodies, monoclonal, humanized"[MeSH Terms]) OR "antibodies monoclonal humanized"[Title/Abstract]

Con la que se obtienen 4433 registros que quedan reducidos a 121 resultados tras aplicar los filtros Full text, Clinical trial, 10 years, Humans, English, Female.

- (("Triple Negative Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Triple Negative Breast Neoplasms"[Title/Abstract]) AND "antibodies, monoclonal, humanized"[MeSH Terms]) OR "antibodies monoclonal humanized"[Title/Abstract]

Con la que se obtienen 356 registros que se reducen a 71 resultados tras aplicar los filtros Full text, Clinical trial, 10 years, Humans, English, Female.

Se obtienen un total de 192 resultados con los siguientes criterios de Inclusión:

- Ensayos clínicos.
- Redactados en inglés.
- Población humanos y sexo femenino.
- Publicaciones de los últimos 10 años.
- Con acceso al texto completo

Los criterios de exclusión son:

- Artículos no redactados en inglés.
- Congresos, Actas o Tesis.
- Estudios que no se ajusten a la estrategia de búsqueda planteada.

Posteriormente, se procedió a la lectura del título, del abstract y de las referencias bibliográficas de los 192 artículos obtenidos con el objetivo de seleccionar ensayos clínicos de fase III aleatorizados y controlados que ofrezcan un resultado favorable estadísticamente significativo en el tratamiento del cáncer de mama con anticuerpos monoclonales expresado, el resultado favorable, en términos de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión o supervivencia general. Se rescatan 3 artículos de la lectura de las referencias bibliográficas analizadas y uno se rechaza porque no se tiene acceso libre al texto.

La figura 4 muestra el diagrama de flujo donde se explican los pasos seguidos en el proceso de selección final de los estudios incluidos.

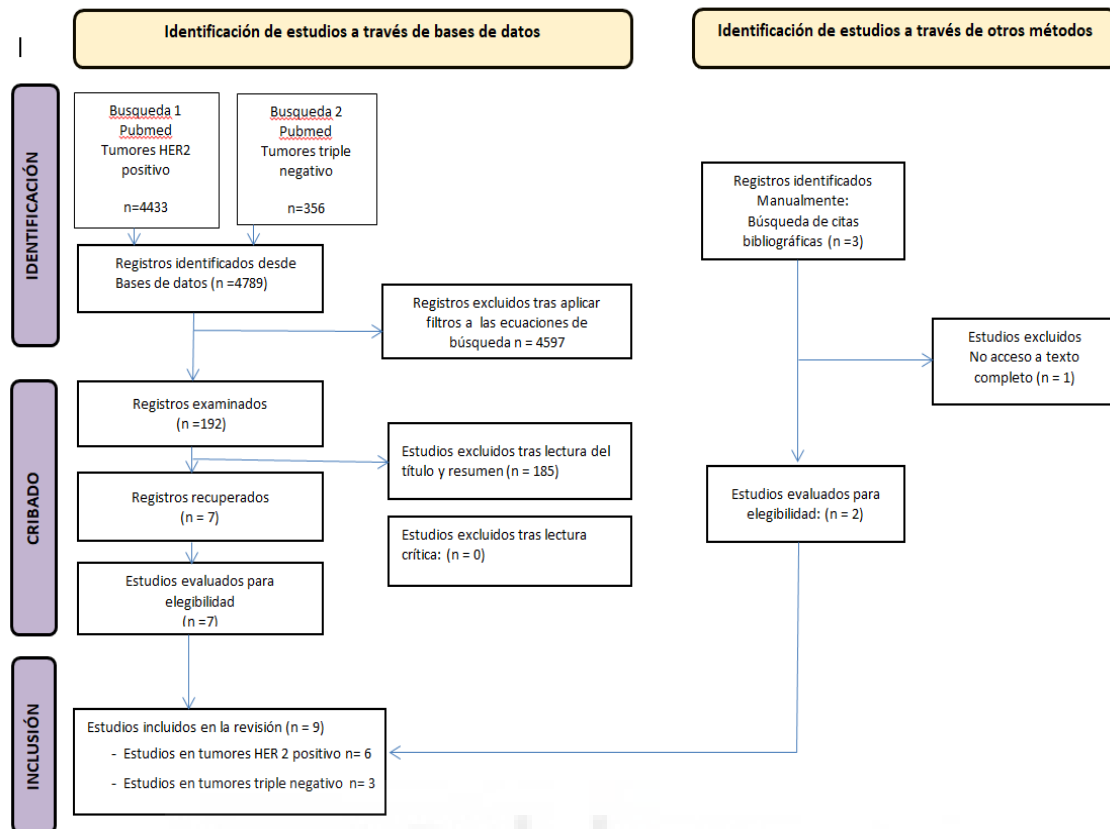


Figura 4. Diagrama de flujo de identificación y selección de estudios incluidos para revisión. Modificación tabla PRISMA 2020⁽⁷⁾

4. RESULTADOS

Definitivamente se obtienen 9 ensayos clínicos de fase III, 6 de ellos relacionados con el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo y 3 de ellos relacionados con el tratamiento del cáncer de mama triple negativo. La tabla 3 recoge un resumen de estos artículos.

TÍTULO	REVISTA	AÑO	ANTICUERPO MONOCLONAL ESTUDIADO
11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial ⁽⁸⁾	Lancet	2019	Trastuzumab
Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial ⁽⁹⁾	JAMA oncol.	2021	Margetuximab

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 ⁽¹⁰⁾	Lancet oncol.	2017	Trastuzumab emtansine
Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer ⁽¹⁵⁾	Cancer	2020	Trastuzumab emtansine
Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer ⁽¹⁷⁾	New England Journal of Medicine	2022	Trastuzumab deruxtecan
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 ⁽¹²⁾	Lancet oncol.	2013	Pertuzumab
Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer ⁽²⁰⁾	New England Journal of Medicine	2020	Pembrolizumab
Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer ⁽²⁴⁾	New England Journal of Medicine	2021	Sacituzumab govitecan
Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer ⁽²²⁾	New England Journal of Medicine	2018	Atezolizumab

Tabla 3. Resumen de artículos

Con los 9 ensayos clínicos seleccionados se han identificado los anticuerpos monoclonales que nos interesan para nuestra revisión y se procede, por último, a incorporar a la bibliografía la ficha técnica de cada uno de ellos. Las fichas técnicas se obtienen del CIMA, el Centro de información online de medicamentos de la AEMPS.

5. DISCUSIÓN

A continuación, se procede a estudiar todos los anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA y por la EMA y por tanto incluidos en los protocolos de tratamiento del cáncer de mama por los servicios de oncología de los hospitales de nuestro país. Comentaremos los mecanismos de acción y nos apoyaremos en algunos de los ensayos clínicos pivótales que permitieron su aprobación para entender, en primer lugar, el beneficio que su uso tiene para las pacientes en términos de supervivencia libre de progresión de enfermedad, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global y, en segundo lugar, reflexionar sobre la importancia que tiene en investigación identificar nuevos marcadores en las células tumorales que permitan ser atacados de manera dirigida con el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales que vamos a estudiar son: trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina, trastuzumab deruxtecán, margetuzimab, prembolizumab, atezolizumab y sacituzumab govitecan.

En la figura 5 se esquematiza una línea de tiempo que establece el orden en el que fueron aprobados por las agencias reguladoras y comenzaron a utilizarse en terapia en los servicios de oncología.

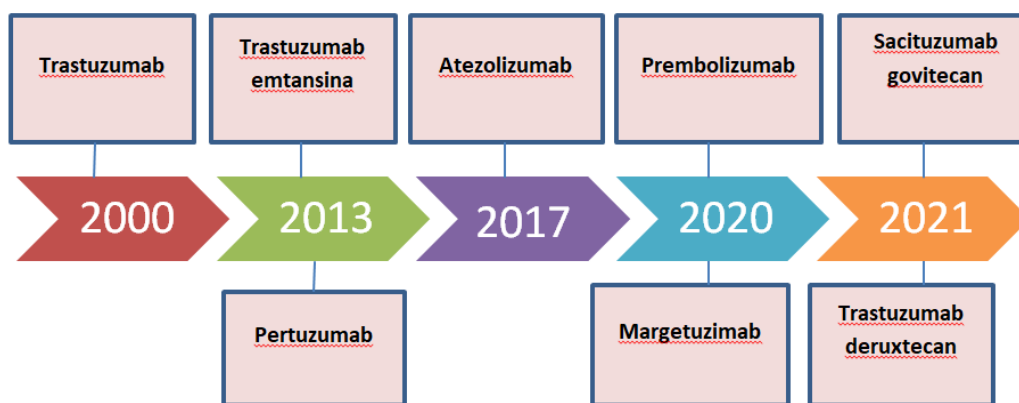


Figura 5. Línea de tiempo orden de aprobación anticuerpos monoclonales en tratamiento del cáncer de mama.

Trastuzumab

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor HER2. Trastuzumab fue aprobado por la FDA en 1998 y la EMA en el año 2000, fue el primer anticuerpo monoclonal en ser utilizado en el tratamiento de tumores de mama que sobre expresan receptor HER2 ⁽⁸⁾⁽¹¹⁾.

Trastuzumab se une con alta afinidad y especificidad al dominio extracelular (subdominio IV) de HER2 inhibiendo la señalización intracelular y con ella la señal de proliferación celular de células tumorales que sobreexpresan HER2. Por otra parte, trastuzumab promueve la destrucción del receptor HER2 por endocitosis y además se muestra como un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpo mediado por células (ADCC) ⁽⁸⁾⁽¹¹⁾.

Trastuzumab se emplea en el tratamiento de cáncer de mama precoz HER2+ en adyuvancia y neoadyuvancia en combinación con quimioterápicos y también en el tratamiento del cáncer de mama avanzado HER2+ en monoterapia o en combinación con agentes quimioterápicos.

Los pacientes tratados con trastuzumab pueden mostrar como reacción adversa frecuente insuficiencia cardíaca congestiva la cual se ha asociado a fallecimiento, además, también son reacciones adversas frecuentes las reacciones a la perfusión, reacciones de hipersensibilidad, hematotoxicidad en especial neutropenia febril, infecciones y reacciones adversas pulmonares.

El ensayo HERA⁽⁸⁾ es un ensayo multicéntrico, randomizado, abierto que fue diseñado para comparar un año y dos años de tratamiento de trastuzumab versus observación en pacientes con cáncer de mama precoz HER 2 positivo después de cirugía, quimioterapia y radioterapia si procede (tratamiento adyuvante). Además, se realizó una comparación entre el tratamiento con trastuzumab de un año frente al tratamiento con trastuzumab de dos años (Figura 6).

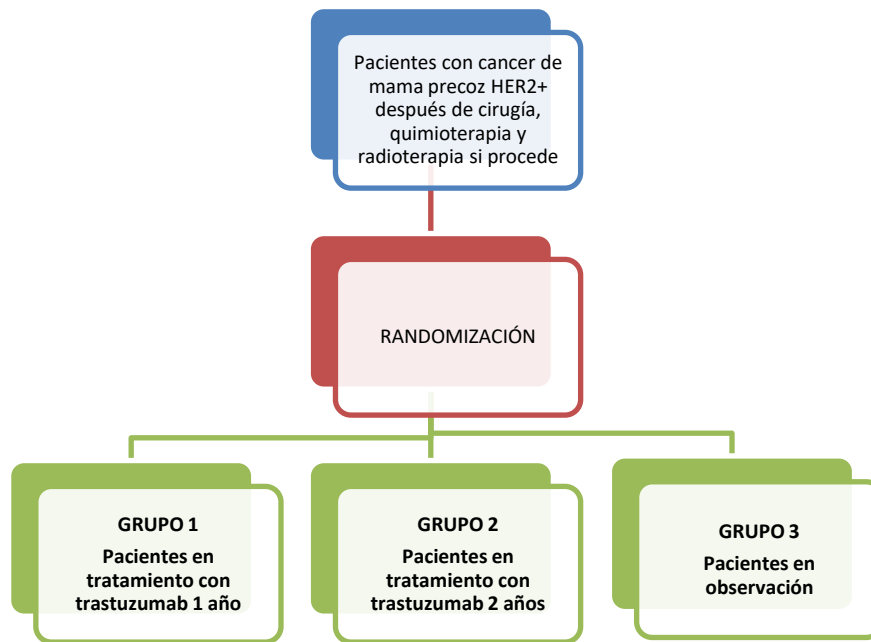


Figura 6. Esquema de aleatorización del ensayo HERA.

Después de un seguimiento de 12 meses, el Hazard ratio (HR) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en tratamiento con trastuzumab a 1 año fue de 0,54 (IC 95 % 0,44 - 0,67 $p < 0.0001$) y después de un seguimiento de 8 años el Hazard ratio (HR) fue de 0,76 (HR=0,76, IC 95 % 0,67 - 0,86 $p < 0.0001$). El análisis de resultados mostró que 1 año de tratamiento con trastuzumab está asociado con una reducción del riesgo de recaída en la enfermedad en 8 años del 24 % comparada con el grupo de observación. También se demostró que el tratamiento de 2 años con trastuzumab no mejoraba la supervivencia libre de enfermedad comparado con el tratamiento de 1 año (HR 1.02, 95% CI 0.89–1.1) ⁽⁸⁾⁽¹¹⁾ (Figura 7). Estos datos demuestran que el tratamiento con trastuzumab a 1 año resulta la opción terapéutica más interesante porque se consigue la misma eficacia farmacológica que con un tratamiento a 2 años pero reduciendo los efectos adversos al reducir el tiempo de exposición al fármaco.

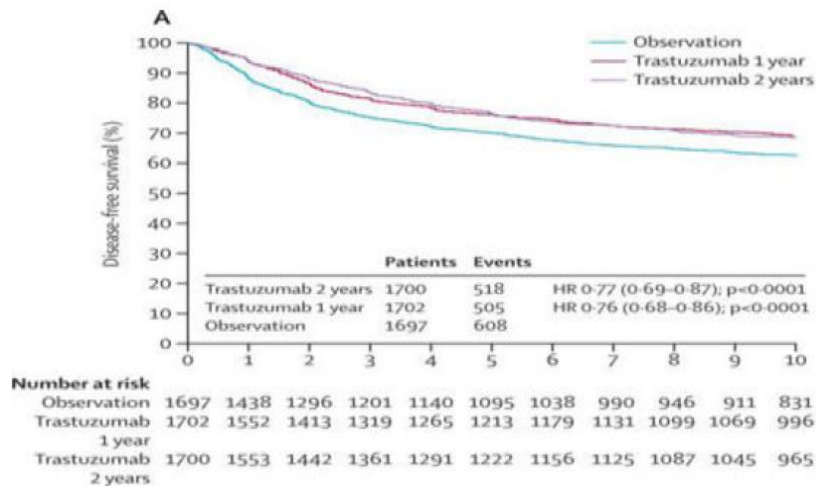


Figura 7. Ensayo HERA. Curva de Kaplan-Meier. Tomada de Cameron et al. ⁽⁸⁾

Pertuzumab

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER. Como resultado, pertuzumab inhibe la señalización intracelular y da lugar a detención del crecimiento y apoptosis de las células. Además, pertuzumab media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

Pertuzumab fue aprobado por la FDA en el año 2012 y por la EMA en el año 2013 como parte del tratamiento de cáncer de mama.

Trastuzumab y pertuzumab son ambos anticuerpos monoclonales anti HER2. El hecho de que presenten mecanismos de acción diferentes porque se unen a subdominios diferentes del dominio extracelular del receptor ha permitido que puedan usarse conjuntamente de manera complementaria para conseguir un bloqueo más completo del HER2, lo que se traduce en una reducción muy importante del riesgo de mortalidad y del riesgo de progresión de la enfermedad ⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

En la actualidad, pertuzumab se utiliza conjuntamente con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento de cáncer de mama precoz en adyuvancia y neoadyuvancia y para el tratamiento del cáncer de mama avanzado metastásico⁽¹²⁾.

Las reacciones adversas más graves o frecuentes relacionadas con el tratamiento son insuficiencia cardiaca, reacciones a la perfusión, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia febril y diarrea

El ensayo clínico pivotal CLEOPATRA⁽¹³⁾ (ensayo clínico Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico) evaluó la eficacia y seguridad clínica de pertuzumab frente a placebo en combinación con trastuzumab y docetaxel como tratamiento de primera línea en 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ (Figura 8).

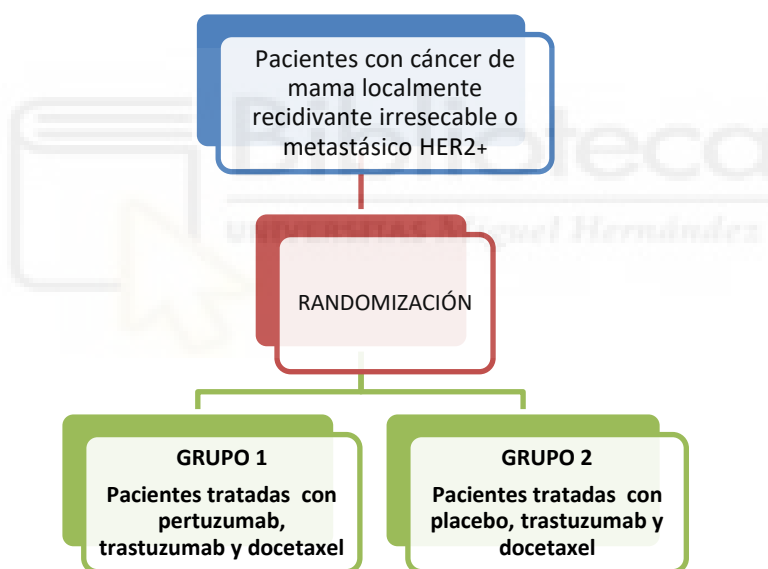


Figura 8. Esquema de aleatorización del ensayo CLEOPATRA.

El grupo con pertuzumab vio reducido el riesgo relativo de mortalidad en un 34% HR:0,66 (IC 95%: 0,52 – 0,84), $p=0,0008$, y el riesgo de progresión en un 38% HR:0,62 (IC 95%; 0,5 – 0,75), $p<0,001$ y todo con un buen perfil de seguridad⁽¹²⁾⁽¹³⁾ (Figura 9). Por esta razón, pertuzumab ha sido incluido en el protocolo de tratamiento de las pacientes con cáncer de mama recidivante irresecable o metastásico HER2 positivo.

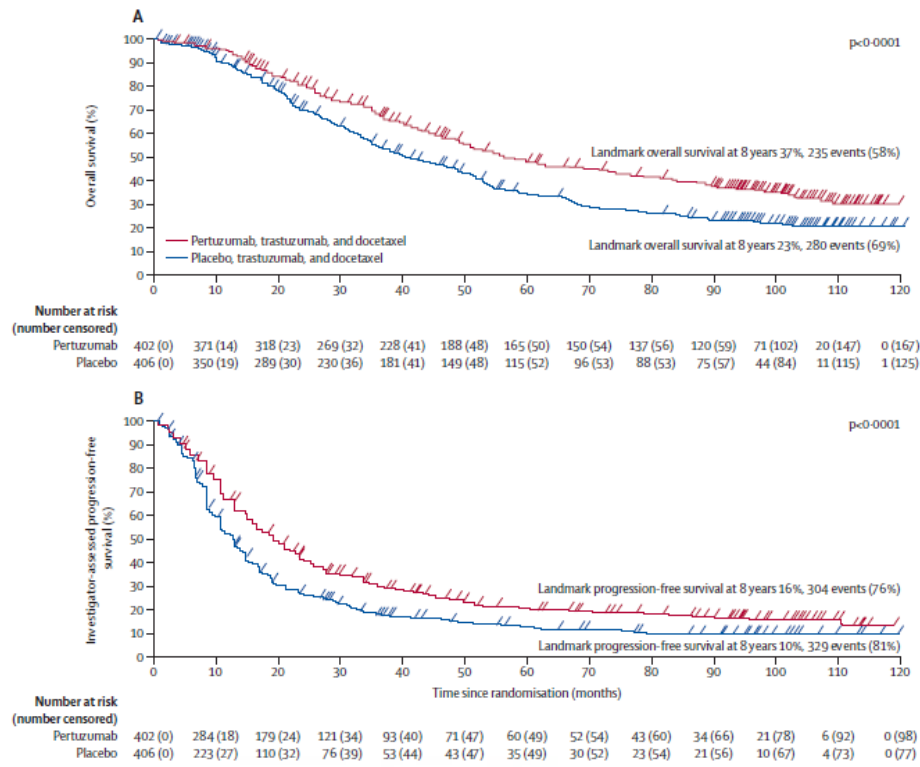


Figura 9. Ensayo CLEOPATRA. Curvas de Kaplan-Meier. Tomada de Swain et al. ⁽¹³⁾

Trastuzumab emtansina

Trastuzumab emtansina es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra HER2 que contiene el anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-HER2 trastuzumab, unido mediante enlace covalente al citotóxico inhibidor microtubular DM1 o emtansina

El anticuerpo trastuzumab al unirse al subdominio IV extracelular del receptor HER2 desencadena los efectos ya conocidos y comentados pero, además permite el transporte intracelular en vesículas del DM1 desde donde, después de su degradación lisosómica, se produce la liberación del citotóxico de manera dirigida en las células tumorales reduciendo los efectos no deseados sobre células no tumorales. DM1 inhibe la polimerización de la tubulina y permite la detención del ciclo celular en la fase G2/M lo que finalmente provoca la muerte celular por apoptosis. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

Trastuzumab-DM1 se utiliza en el tratamiento de cáncer de mama HER2+ precoz en adyuvancia después de haber recibido en neoadyuvancia taxanos y tratamiento anti HER2 dirigido y haber quedado enfermedad residual invasiva.

También se utiliza en el tratamiento de cáncer de mama metastásico que han recibido previamente trastuzumab y taxanos.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

En el año 2013 Trastuzumab emtansina fue aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de cáncer de mama metastásico y en 2019 ambas agencias los aprobaron para su uso en el tratamiento de cáncer precoz en adyuvancia.

Las reacciones adversas graves más frecuentes a trastuzumab emtansina son hemorragia, fiebre, trombocitopenia, disnea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético y vómitos.

El estudio KATHERINE⁽¹⁶⁾ es un estudio multicéntrico internacional fase 3, aleatorizado, abierto en pacientes con cáncer de mama HER2+ que tras haber sido tratadas con quimioterapia y terapia antiHER2 preoperatoria presentaban, tras la cirugía, enfermedad invasiva residual en mama y/o en los ganglios axilares, pacientes que no habían logrado una respuesta patológica completa. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir trastuzumab o trastuzumab emtansina (Figura 10). El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) que se definió como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la primera aparición de recurrencia de tumor de mama invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasiva local o regional ipsilateral, recurrencia a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral o muerte por cualquier causa. Se evaluaron las pacientes asignadas al azar a los 3 años.

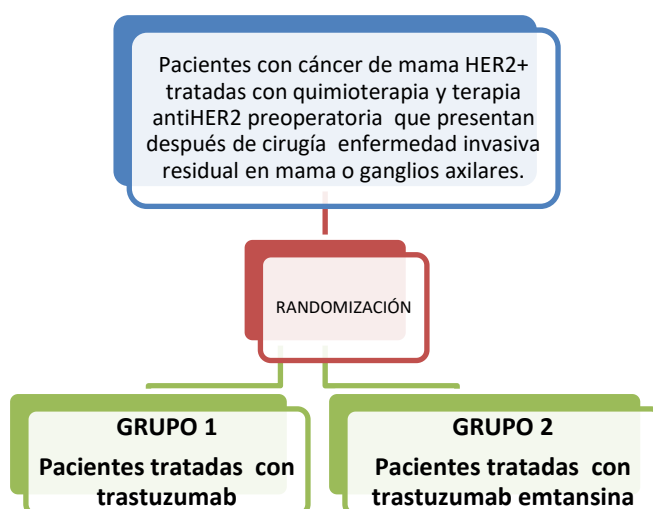


Figura 10. Esquema de aleatorización del ensayo KATHERINE

Se observó una mejora clínica y estadísticamente significativa en SLEI en pacientes que recibieron trastuzumab emtansina en comparación con trastuzumab (HR = 0,50, IC 95% [0,39, 0,64], p <0,0001). Las estimaciones a 3 años de SLEI fueron del 88,3% frente al 77,0% en el grupo de trastuzumab emtansina frente a trastuzumab respectivamente⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾ (Figura 11).

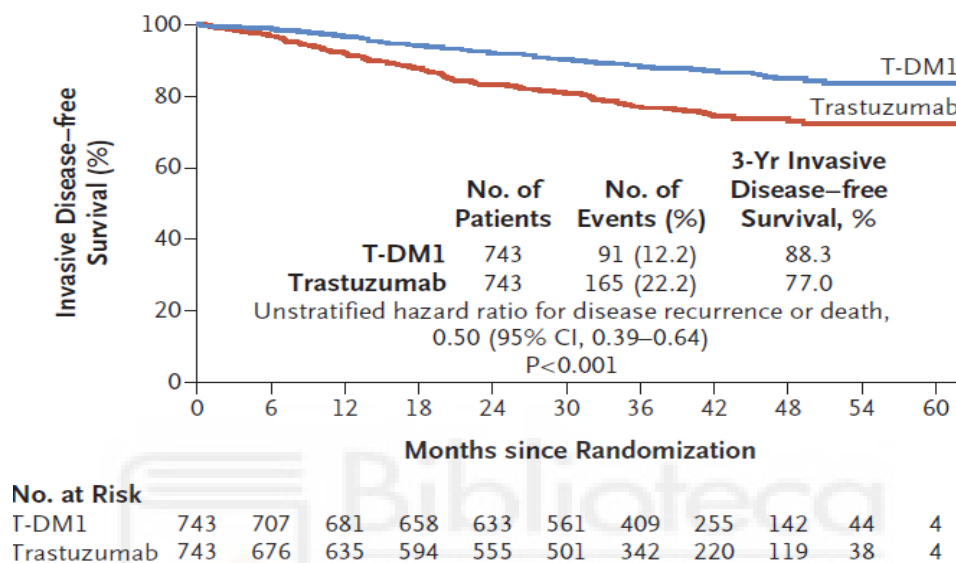


Figura 11. Ensayo KATHERINE . Curva de Kaplan-Meier. Tomada de von Minckwitz G et al. ⁽¹⁶⁾

El ensayo EMILIA ⁽¹⁰⁾ es un ensayo clínico de fase III multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico que habían recibido previamente tratamiento con un taxano y trastuzumab. Un total de 991 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento con trastuzumab emtansina o con lapatinib en combinación con capecitabina (Figura 12). Las covariables principales de eficacia del ensayo fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Lapatinib es una 4-anilinoquinazolina que se une al dominio tirosina cinasa del HER2 e impide la activación de las vías de señalización. Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor por activación enzimática del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU) que interfiere con la síntesis del ADN Y ARN.

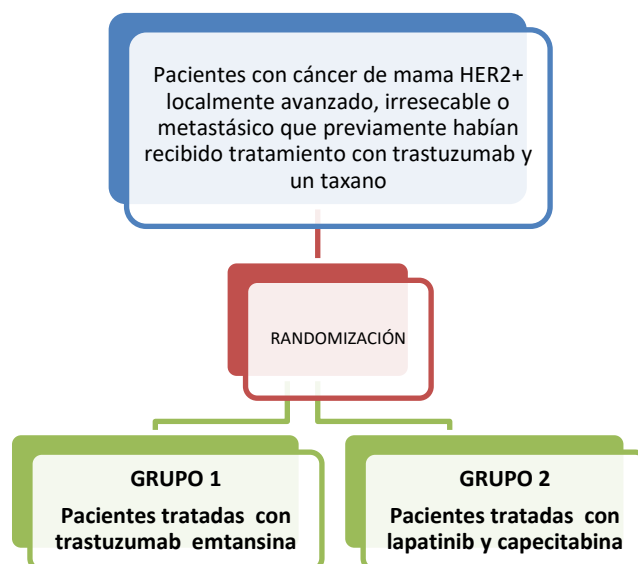


Figura 12. Esquema de aleatorización del ensayo EMILIA.

En el momento del análisis primario de la SLP (punto de corte 14 de enero de 2012) con un seguimiento de aproximadamente 13 meses, se habían producido 569 eventos, con 304 eventos en la rama de lapatinib más capecitabina y 265 en la rama de T-DM1. T-DM1 mejoró significativamente la SLP. Se constató una reducción significativa del riesgo relativo de progresión o muerte del 35% a favor del tratamiento con T-DM1 (HR=0,65; IC95%: 0,55-0,77; P<0,001) (14)(10) (Figura 13).

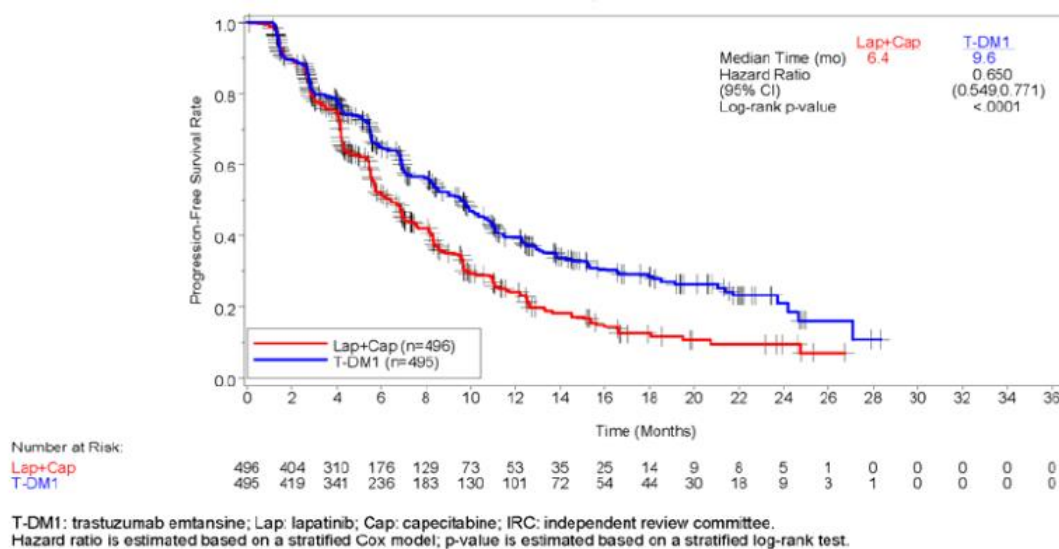


Figura 13. Ensayo EMILIA. Curva de Kaplan-Meier. Tomada de Diéras et al. (10)

En el segundo análisis de la SG (punto de corte el 31 de Julio de 2012) con un seguimiento de aproximadamente 19 meses y 331 muertes (149 en la rama de T-DM1 y 182 en la rama control) se constató una reducción significativa del riesgo relativo de muerte del 32% (HR=0,68; IC95%: 0,55-0,85; P<0,001)(14)(10) (Figura 14).

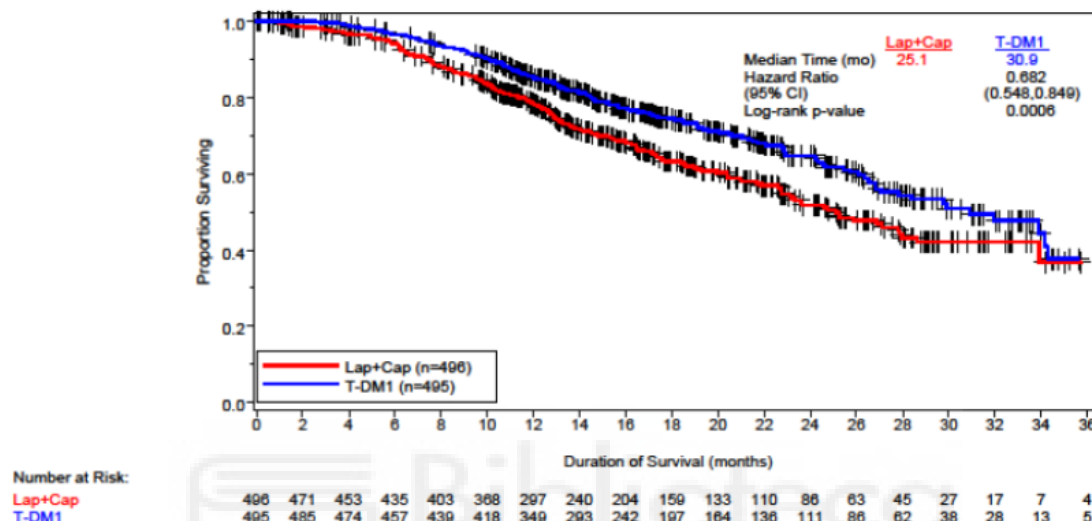


Figura 14. Ensayo EMILIA. Curva de Kaplan-Meier. Tomada de Diéras et al. ⁽¹⁰⁾

Trastuzumab deruxtecán

Trastuzumab deruxtecán es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2. Contiene un anticuerpo IgG1 humanizado dirigido a HER2, el trastuzumab y unido el deruxtecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, enzima que participa en los procesos de empaquetamiento y desempaquetamiento del ADN que se producen en la transcripción y replicación del material genético. La función de la porción anticuerpo es unirse a HER2 expresada en la superficie de las células tumorales desencadenando los efectos ya comentados del trastuzumab. Después de unirse, el complejo trastuzumab deruxtecán se somete a internalización y degradación por enzimas lisosomales que liberan deruxtecán de manera selectiva en el interior de las células tumorales dañando el ADN y provocando la muerte celular por apoptosis.

Trastuzumab deruxtecán se usa en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2. (17)(18)

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, fatiga vómitos, alopecia, neutropenia estreñimiento, apetito disminuido, anemia, diarrea dolor musculoesquelético, transaminasas elevadas, leucopenia, trombocitopenia e infecciones del tracto respiratorio superior.

Trastuzumab deruxtecán fue aprobado por la FDA y por la EMA en 2021.

La eficacia y la seguridad de trastuzumab deruxtecán se estudiaron en DESTINY-Breast03⁽¹⁸⁾, un estudio de fase III, multicéntrico, randomizado, abierto, con control activo y de dos grupos que incluyó a pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que habían recibido tratamiento previo con trastuzumab y taxanos para la enfermedad metastásica o que habían presentado una recidiva de la enfermedad durante o en los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir o bien trastuzumab deruxtecán (N = 261) o bien trastuzumab emtansina (N = 263). (Figura 15).

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP).

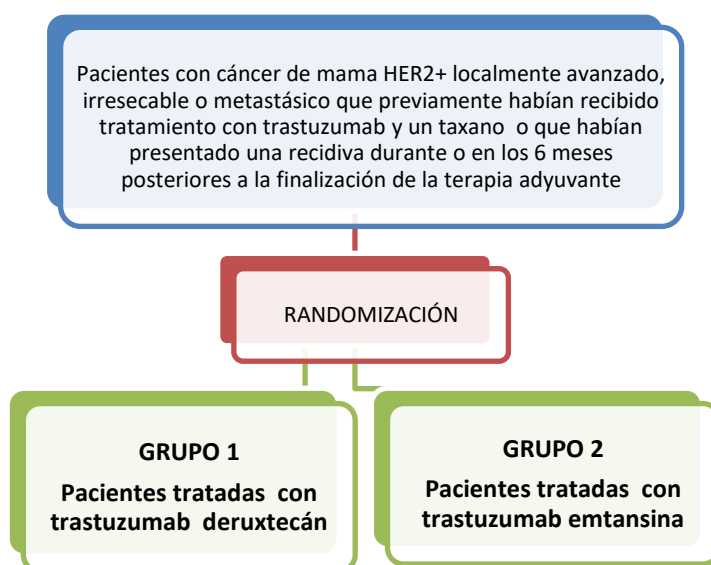


Figura 15. Esquema de aleatorización del ensayo DESTINY-Breast03

Después de una media de seguimiento de 15 -16 meses la supervivencia libre de progresión fue significativamente más larga con trastuzumab deruxtecán que con trastuzumab emtansina. (HR=0,28; IC95%: 0,22-0,37; P<0,001) Trastuzumab deruxtecán demostró una reducción del 72% en el riesgo de progresión de la enfermedad.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾ (Figura 16)

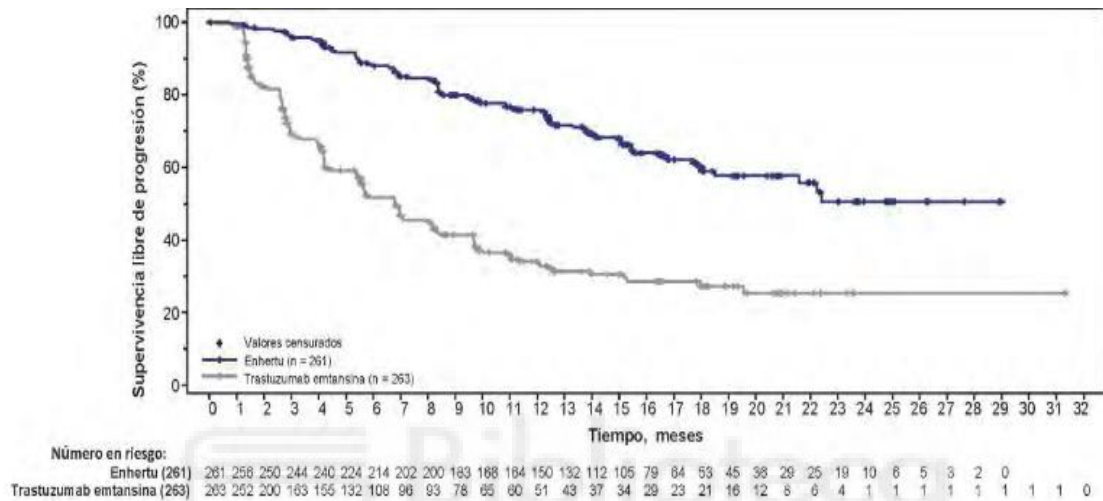


Figura 16. Ensayo DESTINY-Breast03. Curva de Kaplan-Meier. Tomada de Cortés J et al.⁽¹⁸⁾

Margetuximab

Margetuximab es un anticuerpo monoclonal anti HER2 inmunoglobulina G1 (IgG1), que comparte especificidad de epítipo y efectos antiproliferativos con trastuzumab. La ingeniería Fc de margetuximab altera 5 aminoácidos de la IgG1 para aumentar la afinidad por activar el receptor Fcγ (FcγR) CD16A (FcγRIIIa) y disminuir la afinidad por el inhibidor FcγR CD32B (FcγRIIb) proponiendo que estos efectos aumentan la activación de Respuestas inmunitarias (citotoxicidad celular) anti-HER2 en relación con trastuzumab.

Las reacciones adversas más comunes son fatiga, náuseas, diarreas, vómitos, alopecia, dolor abdominal, artralgia, mialgia, disnea y reacciones relacionadas con la perfusión.

Margetuximab ha sido aprobado por la FDA en 2020 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2 + cuyos pacientes ya hayan recibido dos o más regímenes de tratamiento anti HER2 y al menos uno de ellos haya sido contra enfermedad metastásica.⁽¹⁹⁾⁽⁹⁾

La eficacia de Margetuximab fue evaluada en el estudio SOPHIA ⁽⁹⁾, un ensayo clínico de fase III randomizado, multicéntrico, y abierto. Participaron 536 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que habían recibido 2 regímenes de tratamiento previo anti HER2 y que fueron randomizados 1:1 en dos grupos, uno tratado con Margetuximab combinado con quimioterapia y otro tratado con trastuzumab combinado con quimioterapia (Figura 17). Las variables principales estudiadas fueron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general.

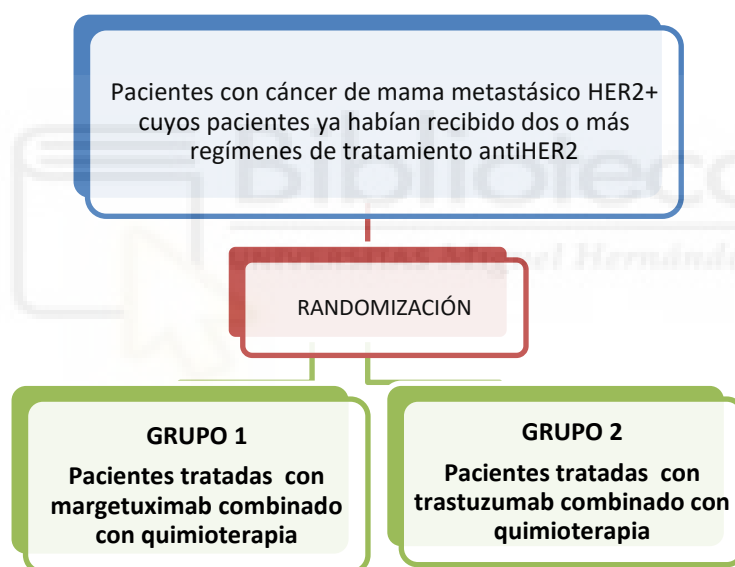


Figura 17. Esquema de aleatorización del ensayo SOPHIA

El primer punto intermedio de análisis mostró los siguientes resultados para supervivencia libre de progresión HR = 0,70; IC del 95 %, 0,56-0,87; P = 0,01, es decir, una reducción del riesgo relativo de SLP del 30 % a favor de margetuximab. El segundo punto intermedio de análisis dio el siguiente resultado: HR = 0,71; IC del 95 %, 0,58-0,86; P < 0,001, una reducción del riesgo relativo de SLP del 29% a favor de margetuximab.

En cuanto a supervivencia general, no se pueden obtener ninguna conclusión porque los resultados no tuvieron significancia estadística. Estos fueron los

resultados en el segundo punto intermedio de análisis: HR, 0.89; 95% CI, 0.69-1.13; P = .33.⁽¹⁹⁾⁽⁹⁾ (Figura 18).

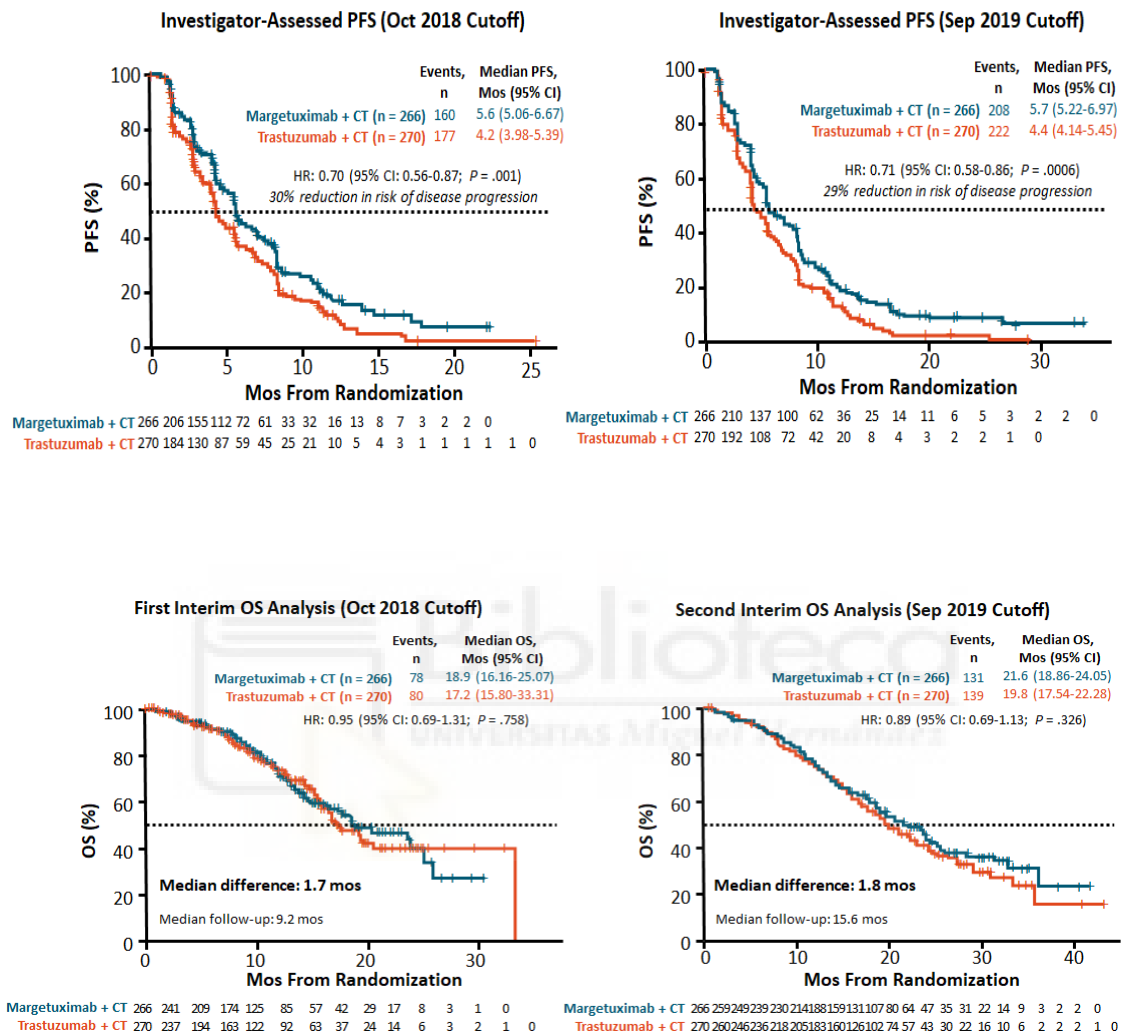


Figura 18. Ensayo SOPHIA. Curva de Kaplan-Meier. Tomada de Rugo HS et al.⁽⁹⁾

Prembolizumab

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG 4 producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. que actúa potenciando la respuesta inmune antitumoral de las células T, uniéndose con gran afinidad al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y antagonizando su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. Esta unión receptor-ligando, en condiciones normales, inhibe la proliferación de los

linfocitos T y la producción de citoquinas. Por tanto, esta interacción previene esta inhibición, aumentando la respuesta inmune contra la célula tumoral⁽²⁰⁾.

Pembrolizumab fue aprobado por la FDA y la EMA en el año 2020 para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo precoz en adyuvancia y coadyuvancia o localmente avanzado con PD-L1>10% en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas más frecuentes al fármaco están relacionadas con el sistema inmunitario: neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopatías, reacciones cutáneas y reacciones relacionadas con la perfusión⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

Pembrolizumab, como otros anticuerpos monoclonales, también se usa en el tratamiento de otros tipos de tumores distintos al cáncer de mama. Los ensayos clínicos en los que se basa su aprobación por las agencias reguladoras son el ensayo KEYNOTE-522⁽²¹⁾⁽²⁰⁾ y el ensayo KEYNOTE-355⁽²⁰⁾.

El ensayo KEYNOTE-522⁽²¹⁾⁽²⁰⁾ es un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Las pacientes fueron aleatorizadas (2:1) para recibir pembrolizumab o placebo mediante perfusión intravenosa en combinación con quimioterapia, cirugía y radioterapia (Figura 19). Una de las variables primarias de eficacia fue la supervivencia libre de eventos.

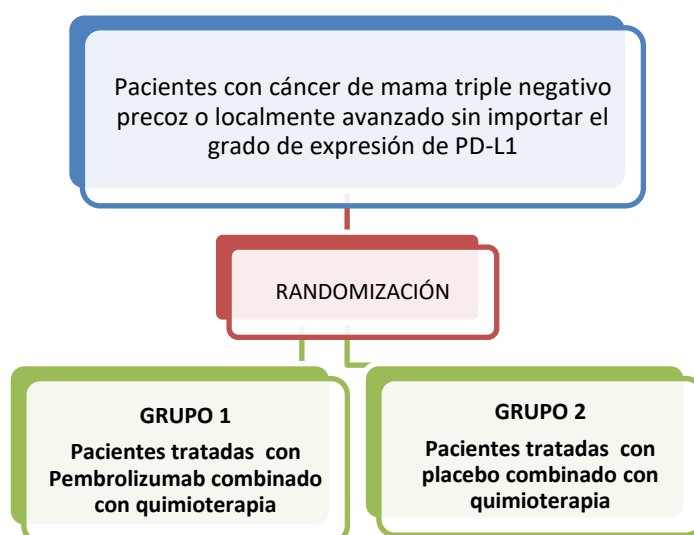


Figura 19. Esquema de aleatorización del ensayo KEYNOTE-522

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia libre de eventos (HR = 0.63, 95% IC 0.48 – 0.82 $p < 0.00031$) en el grupo con pacientes tratadas con pembrolizumab (Figura 20).

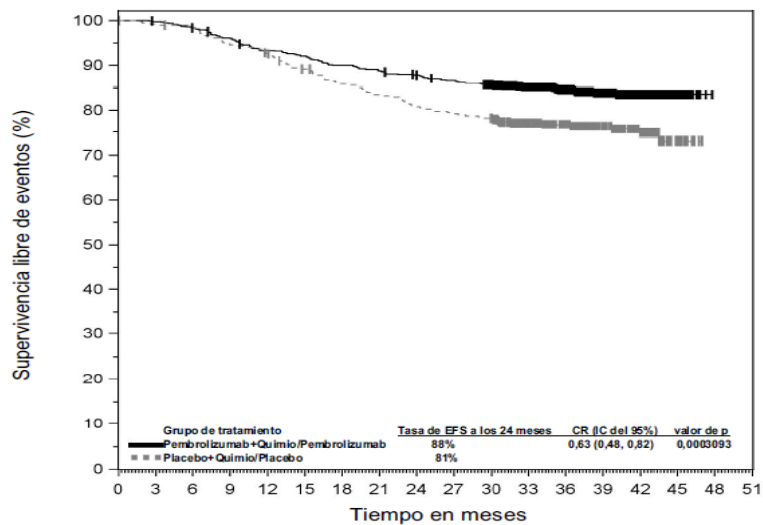


Figura 20. Ensayo KEYNOTE-522. Curva de Kaplan-Meier. Tomada de CIMA⁽²¹⁾⁽²⁰⁾

El ensayo KEYNOTE-355⁽²⁰⁾ un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Incluía pacientes con cáncer de mama triple negativo recurrente, irreseccable o metastásico no tratado previamente con quimioterapia en ese contexto. El 75% de las pacientes expresaba PD-L1 > 1% y un 35% expresaba PD-L1 > 10% (Figura 21). Una de las variables primarias de eficacia estudiadas fue la supervivencia libre de eventos. Las pacientes fueron aleatorizadas (2:1) para recibir pembrolizumab o placebo mediante perfusión intravenosa en combinación con quimioterapia

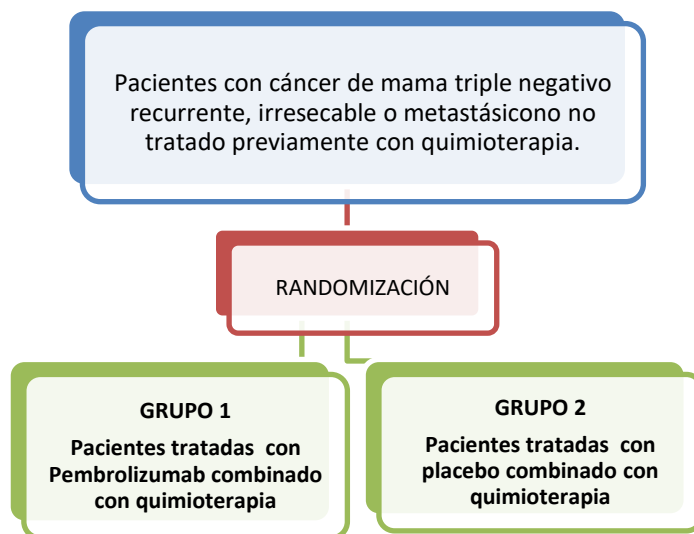


Figura 21. Esquema de aleatorización del ensayo KEYNOTE-355

El resultado final mostró una mejora estadísticamente significativa en el grupo tratado con pembrolizumab en combinación con quimioterapia que además mostraba una expresión PD-L1>10% (HR = 0.66, 95% IC 0.50 – 0.88 p<0.0018) en comparación con el grupo tratado con placebo y quimioterapia con PD-L1>10%⁽²⁰⁾ (Figura 22)

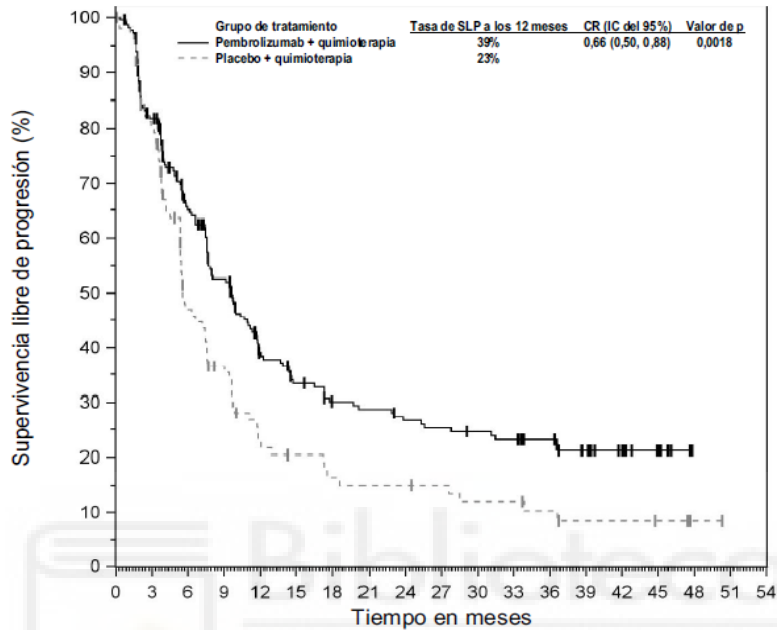


Figura 22. Ensayo KEYNOTE-355. Curva de Kaplan-Meier. Tomada de CIMA⁽²⁰⁾

Atezolizumab

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado inmunoglobulina G1 (IgG1) Fc modificado mediante ingeniería genética, anti ligando del receptor de muerte programada 1 (anti PDL1), producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante. El ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) puede expresarse en las células tumorales y/o células inmunes infiltrantes de tumor, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) Fc modificado, que se une directamente a PD-L1 y proporciona un bloqueo de los receptores PD-1 estimulando de esta manera al sistema inmune para que actúe frente a las células tumorales.

Atezolizumab fue aprobado por la FDA en 2016 y por la EMA en 2017 para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado irreseccable o metastásico en combinación con nab-paclitaxel cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y que no hayan recibido quimioterapia previa frente a la metástasis⁽²²⁾⁽²³⁾

Las reacciones adversas inmunorrelacionadas más frecuentes son neumonitis, hepatitis, colitis, endocrinopatías, meningoencefalitis, neuropatías, pancreatitis, miocarditis, miositis, reacciones cutáneas y reacciones relacionadas con la perfusión.

Atezolizumab está aprobado para el tratamiento de otros tumores distintos al triple negativo de mama. El ensayo clínico de eficacia que aportó evidencia científica para su aprobación es el ensayo IMpassion130⁽²²⁾, ensayo clínico fase III aleatorizado en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico previamente no tratados para la enfermedad metastásica algunos con PD-L1 < 1% y otros con PD-L1 > 1%. El ensayo es doble ciego, de dos brazos de tratamiento, multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con placebo. Un grupo recibió Atezolizumab + nab-paclitaxel y otro grupo Placebo + nab-paclitaxel (Figura 23). Las variables principales de eficacia estudiadas fueron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

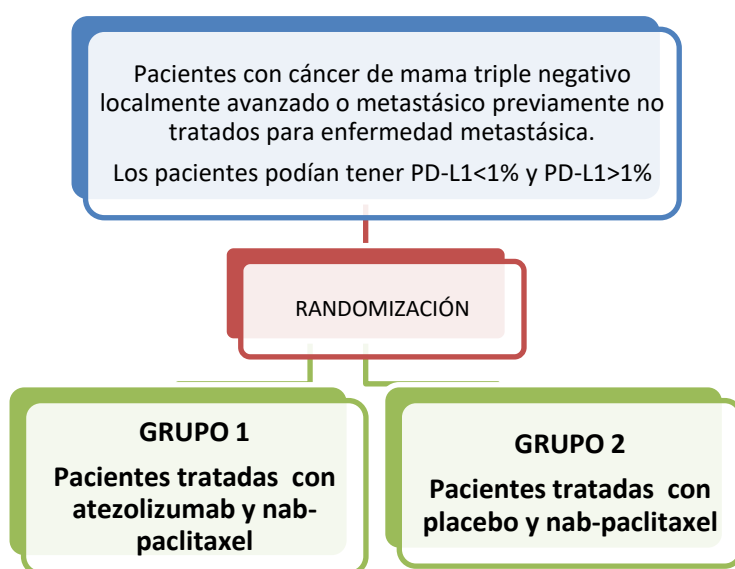


Figura 23. Esquema de aleatorización del ensayo IMpassion130

Los pacientes con PD-L1 < 1% no mostraron mejoría en la supervivencia libre de progresión cuando atezolizumab fue añadido al tratamiento con nab-paclitaxel ((HR de 0,94, 95% IC 0,78, 1,13)).

Los pacientes con PD-L1 > 1% si mostraron mejoría en la supervivencia libre de progresión ((HR de 0,62, 95% IC 0,49, 0,78)) y también en la supervivencia global ((HR de 0,62, 95% IC 0,45, 0,86))⁽²²⁾⁽²³⁾ (Figura 24).

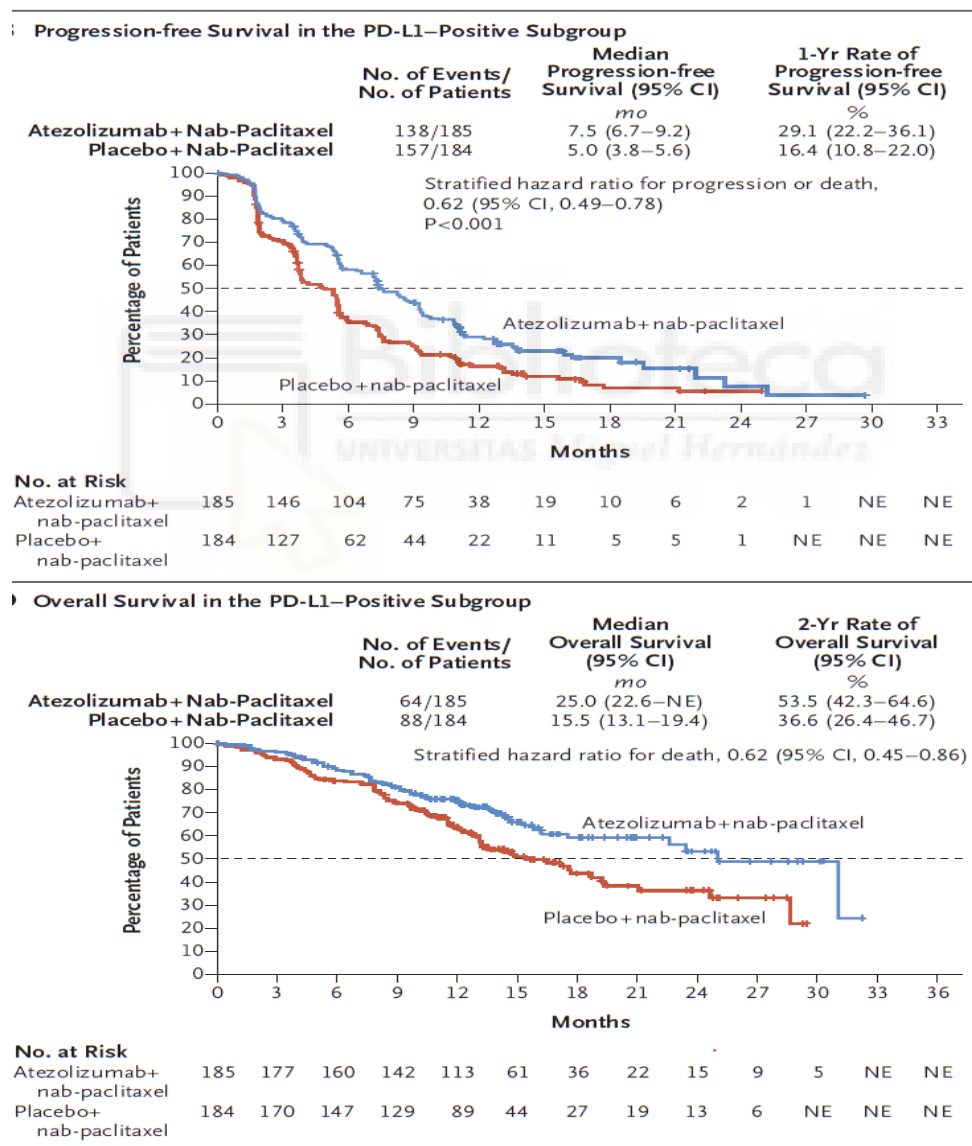


Figura 24. Ensayo IMpassion130. Curvas de Kaplan-Meier. Tomada de Schmid P et al. ⁽²²⁾

Sacituzumab govitecán

Sacituzumab govitecán es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra Trop-2.

Sacituzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce Trop-2. La molécula pequeña, SN-38, es un inhibidor de la topoisomerasa I, que se une covalentemente al anticuerpo mediante un enlace hidrolizable. Sacituzumab govitecán se une a las células cancerosas que expresan Trop 2 y se internaliza con la posterior liberación de SN-38. SN-38 interactúa con la topoisomerasa I e impide que las roturas de cadena simple del ADN inducidas por la topoisomerasa I se ligen de nuevo. El daño resultante en el ADN conduce a la apoptosis y la muerte celular.

Sacituzumab govitecán fue aprobado por la FDA en 2020 y por la EMA en 2021 para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con sacituzumab govitecán fueron: diarrea, náuseas , neutropenia , fatiga , alopecia , anemia , vómitos , estreñimiento , apetito disminuido , tos y dolor abdominal.

La eficacia y seguridad de sacituzumab govitecán se evaluó en ASCENT ⁽²⁵⁾, un estudio internacional de fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado llevado a cabo en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado irresecable o metastásico que habían recaído después de al menos dos quimioterapias previas. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir sacituzumab govitecán o el tratamiento a elección del médico antes de la aleatorización entre una de las siguientes pautas posológicas de fármaco único: eribulina, capecitabina , gemcitabina o vinorelbina (Figura 25). La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión.

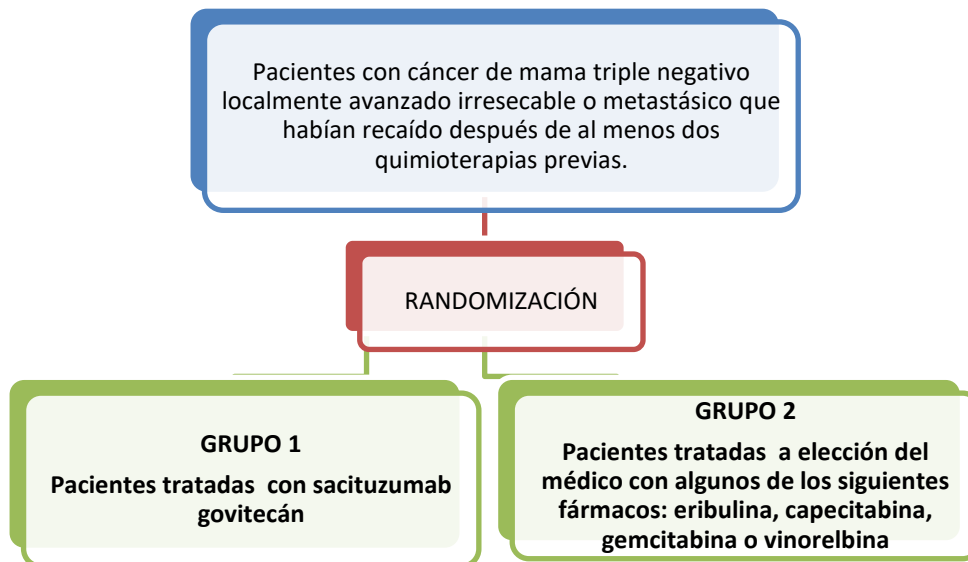


Figura 25. Esquema de aleatorización del ensayo ASCENT

Los resultados de eficacia mostraron una mejora estadísticamente significativa con sacituzumab govitecán en la población general en lo que respecta a supervivencia libre de progresión (HR de 0,41: IC del 95 %: 0,33; 0,52) y también en la supervivencia global (HR de 0,51: IC del 95 %: 0,42; 0,63)⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾ (Figura 26).

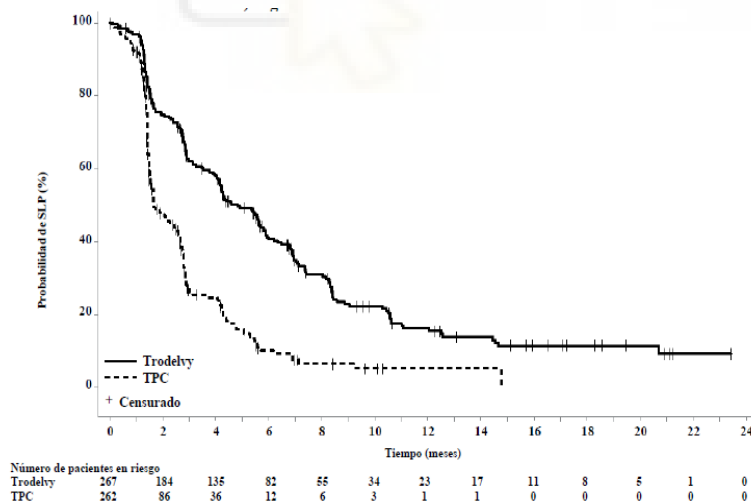


Figura 26. Ensayo ASCENT. Curva de Kaplan-Meier. Tomada de O'Shaughnessy J et al. ⁽²⁴⁾

En la tabla 4 resumimos los diferentes usos terapéuticos aprobados para los distintos anticuerpos monoclonales en el cáncer de mama.

	Cancer de mama HER2+			Cancer de mama Triple negativo		
	Cáncer de mama precoz		Cáncer de mama avanzado/metástasis	Cáncer de mama precoz		Cáncer de mama avanzado/metástasis
	Neoadyuvancia	Adyuvancia		Neoadyuvancia	Adyuvancia	
Trastuzumab	X	X	X			
Pertuzumab	X	X	X			
Trastuzumab emtansina		X	X			
Trastuzemab deruxtecan			X			
Margetuximab			X			
Prembolizumab				X PD-1	X PD-1	X PD-1
Atezolizumab						X PD-1
Sacituzumab govitecam						X TROP-2

Neoadyuvancia: Tratamiento antes de cirugía cuando el tumor es de más de 2 cm y hay ganglios positivos

Adyuvancia: Tratamiento después de cirugía cuando el tumor es de menos de 2 cm y ganglios negativos

Tabla 4. Usos terapéuticos de anticuerpos monoclonales en cáncer de mama.

En la actualidad se cuentan con seis anticuerpos monoclonales para el tratamiento de cáncer de mama HER 2 positivo y dos de ellos pueden ser utilizados en cualquier fase de la enfermedad (Neoadyuvancia, Adyuvancia y cáncer metastásico). En el caso del cáncer de mama triple negativo solo se cuenta con tres anticuerpos monoclonales y su uso está limitado para los casos donde hay sobreexpresión de los receptores PD-L1 o TROP-2, es decir, no todos los tumores triple negativo pueden ser tratados actualmente con anticuerpos monoclonales.

Como hemos indicado ya, los anticuerpos monoclonales presentados ya están incluidos o en vías de serlo en los protocolos de tratamiento del cáncer de mama HER 2 positivo y triple negativo en España.

Hoy en día, el objetivo del tratamiento del cáncer de mama precoz HER2 positivo es la curación, hacer desaparecer la enfermedad. Para ello, además de la cirugía y radioterapia cuando procede, se emplea conjuntamente quimioterapia convencional, trastuzumab y pertuzumab. El uso de trastuzumab emtansina se programa para cuando se detecta enfermedad residual después del tratamiento descrito anteriormente.

Cuando se trata un cáncer de mama avanzado HER 2 positivo o metastásico el objetivo es evitar, en la medida de lo posible, la progresión de la enfermedad y proporcionar una buena calidad de vida a la paciente. En este caso, se establecen varias líneas de tratamiento que se cambian si la enfermedad

progresar o los efectos tóxicos del tratamiento no son tolerados. La primera línea de tratamiento incluye un taxano (quimioterapia convencional), trastuzumab y pertuzumab, Si la enfermedad progresa se pasa a la segunda línea de tratamiento con trastuzumab emtansina. La tercera línea de tratamiento incluiría trastuzumab deruxtecan, aunque en caso de metástasis cerebrales algunos servicios de oncología prefieren tucatinib, trastuzumab y capecitabina por las dificultades del trastuzumab deruxtecan para atravesar la barrera hematoencefálica (hay en marcha ensayos clínicos para identificar con claridad la mejor opción). Margetuximab junto con quimioterapia convencional aparece en la última línea de tratamiento en caso de que la enfermedad siga avanzando.

El tratamiento del cáncer de mama triple negativo precoz tiene como objetivo hacer desaparecer la enfermedad y la estrategia tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia pasa por el empleo de cirugía, radioterapia según indicación, quimioterapia convencional e inmunoterapia con pembrolizumab si el tumor sobreexpresa PD-L1.

El tratamiento del cáncer de mama triple negativo avanzado o metastásico tiene como objetivo retrasar el avance de la enfermedad y ofrecer una buena calidad de vida a la paciente. Se emplea radioterapia bajo indicación, quimioterapia convencional, inmunoterapia con pembrolizumab y atezolizumab si el tumor sobreexpresa PD-L1 y sacituzumab govitecan si el tumor sobreexpresa TROP-2.

Para terminar la discusión y para ayudarnos a entender la mejora que supuso la introducción de los distintos anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de mama se incluye en el ANEXO I de este trabajo la tabla 5, la cual recoge, esquemáticamente, todos los ensayos clínicos revisados sobre anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de mama especificando la variable que se estudiaba, los tratamientos que se comparaban y el resultado de los estudios expresados en porcentajes y que se ha obtenido mediante interpolación en las diferentes curvas de Kaplan-Meier.

6. CONCLUSIÓN

Los anticuerpos monoclonales aprobados por las agencias reguladoras y utilizados por los servicios de oncología para el tratamiento de cáncer de mama son ocho: trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina, trastuzumab deruxtecán y margetuximab se emplean en el tratamiento de los tumores HER2+ y prembolizumab, atezolizumab y sacituzumab govitecán en el tratamiento de los tumores triple negativo. No todos los tumores triple negativos pueden ser tratados con anticuerpos monoclonales, solo los que sobreexpresan receptores PD-L1 y TROP-2.

La terapia con anticuerpos monoclonales ha permitido mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general de los pacientes con los dos tipos de cáncer con peor pronóstico a principios de los años 2000, el cáncer de mama HER2+ y el cáncer de mama triple negativo.

La ventaja de la terapia con anticuerpos monoclonales es que constituyen tratamientos dirigidos de manera específica contra células tumorales lo que les permite conseguir mayor efectividad farmacológica y una reducción de las reacciones adversas en comparación con la quimioterapia convencional.

Los anticuerpos monoclonales también generan reacciones adversas importantes, frecuentes y en ocasiones no toleradas por los pacientes lo que obliga a cesar y sustituir el tratamiento por otra alternativa.

Los anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de mama se usan junto a la quimioterapia convencional ya sea de manera simultánea o sucesiva.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN). Las cifras del cáncer en España.2022 [Internet]. SEOM. 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
2. Alcaide Lucena M, Rodríguez González C, de Reyes Lartategui S, Gallart

- Aragón R, Sánchez Barrón M, García Rubio J, et al. Molecular classification of breast cancer. Treatment and prognosis implications. *Cirugía Andaluza*. 2021;32(2):155-9.
3. Ana C, Juliana R, Juan O, Daniel M. HER-2: Un marcador molecular usado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama. *Rev Médica Risaralda* [Internet]. 2015;21(0122-0667):31-7. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672015000100007&lng=en
 4. Palacios J, Andreu X, Calasanz MJ, Concha Á, Corominas JM, García-Caballero T, et al. Guidelines for HER2 testing in breast cancer. A national consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Rev Esp Patol* [Internet]. 2009;42(1):3-16. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1699-8855\(09\)70147-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1699-8855(09)70147-3)
 5. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2020;10(3):727-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32266087>
 6. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget*. 2018;9(48):28989-9006.
 7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18(3):1-15.
 8. David Cameron, Martine J Piccart-Gebhart, Richard D Gelber, Marion Procter, Aron Goldhirsch, Evandro de Azambuja, Gilberto Castro, Jr, Michael Untch, Ian Smith, Luca Gianni, Jose Baselga, Nedal Al-Sakaff, Sabine Lauer, Eleanor McFadden, Brian Leyland-Jone CJ. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1195-205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5465633/>

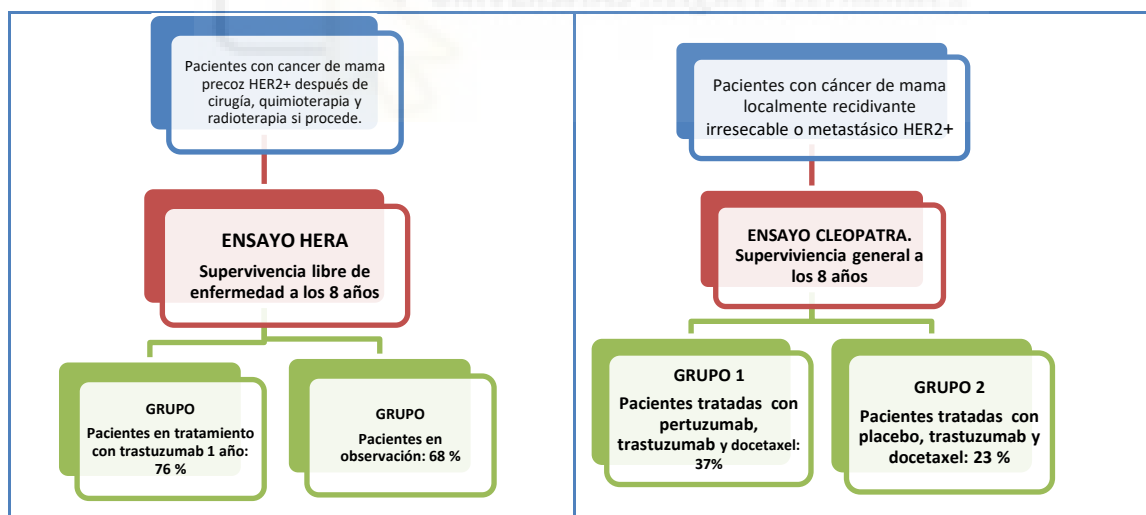
9. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients with Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):573-84.
10. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, 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. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-42.
11. CIMA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. FICHA TECNICA HERCEPTIN 150 mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. MINISTERIO DE SANIDAD. 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00145001/FT_00145001.html
12. CIMA C de información online de medicamentos de la A. FICHA TECNICA Perjeta 420 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. MINISTERIO DE SANIDAD. 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113813001/FT_113813001.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto
13. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-30.
14. CIMA C de información online de medicamentos de la A. FICHA TÉCNICA Kadcyła 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. MINISTERIO DE SANIDAD. 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113885001/FT_113885001.html
15. (SEOM) SE de OM. Informe SEOM de evaluación de fármacos.T-DM1 (Kadcyla®) en pacientes con cáncer de mama HER2+ avanzado tratadas previamente con trastuzumab y un taxano [Internet]. Vol. 3, Lincoln

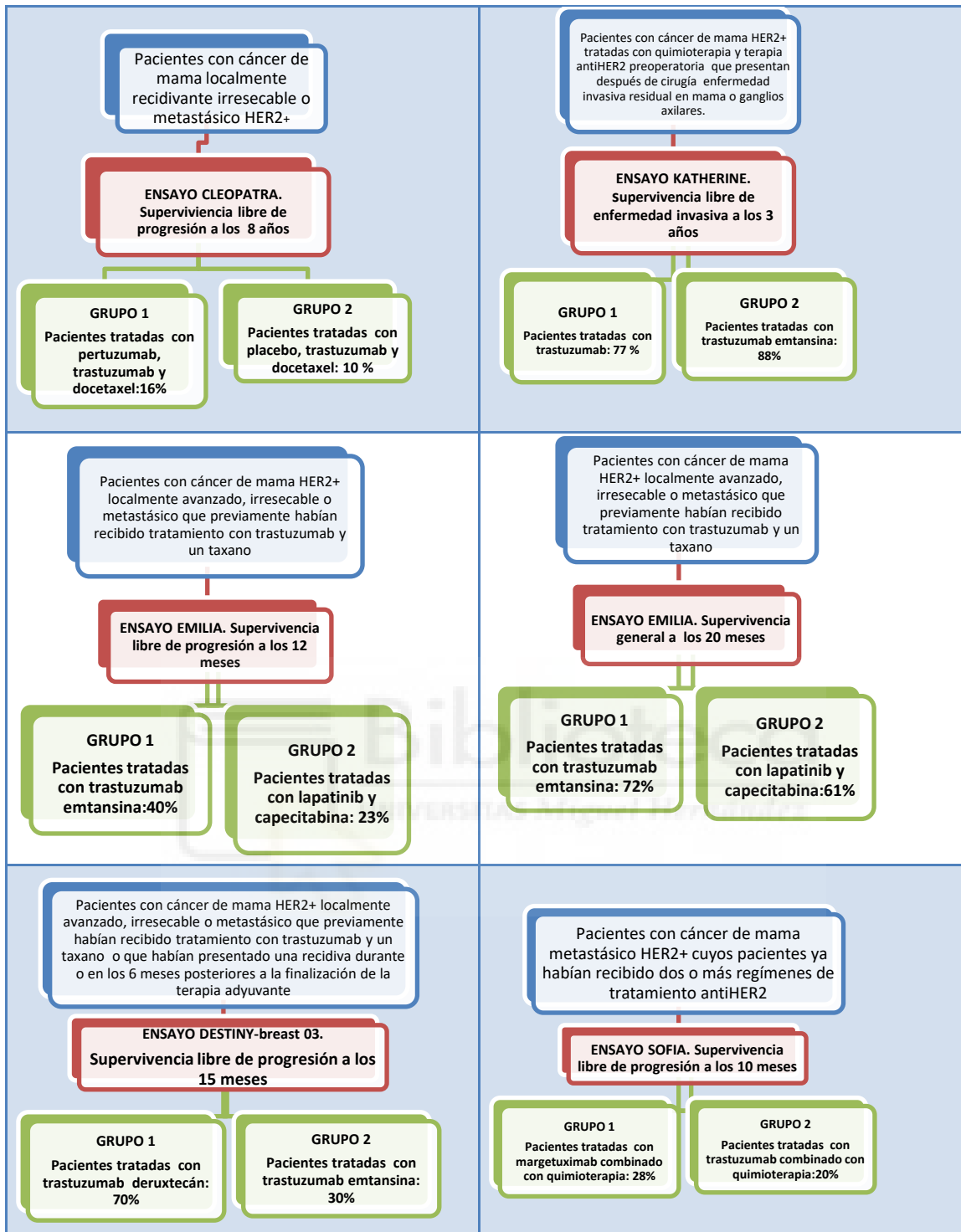
- Arsyad. 2014. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_Kadcyla_trastuzumab_emtansina.pdf
16. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
 17. CIMA C de información online de medicamentos de la A. FICHA TÉCNICA Enhertu 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. MINISTERIO DE SANIDAD. 2020. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1201508001>
 18. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-54.
 19. FDA. Margenza [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761150s0001bl.pdf
 20. CIMA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características de KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. MINISTERIO DE SANIDAD. 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT_1151024002.pdf
 21. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21.
 22. CIMA C de información online de medicamentos de la A. FICHA TÉCNICA Tecentriq 840 mg concentrado para solución para perfusión. [Internet]. MINISTERIO DE SANIDAD. 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf
 23. 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;379(22):2108-21.

24. CIMA C de información online de medicamentos de la A. Anexo I: Ficha técnica Trodelvy 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. MINISTERIO DE SANIDAD. 2020. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1211592001>
25. O'Shaughnessy J, Brufsky A, Rugo HS, Tolaney SM, Punie K, Sardesai S, et al. Analysis of patients without and with an initial triple-negative breast cancer diagnosis in the phase 3 randomized ASCENT study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2022;195(2):127-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06602-7>
26. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. Neurología. 2011;26(5):301-6.

8. ANEXO I





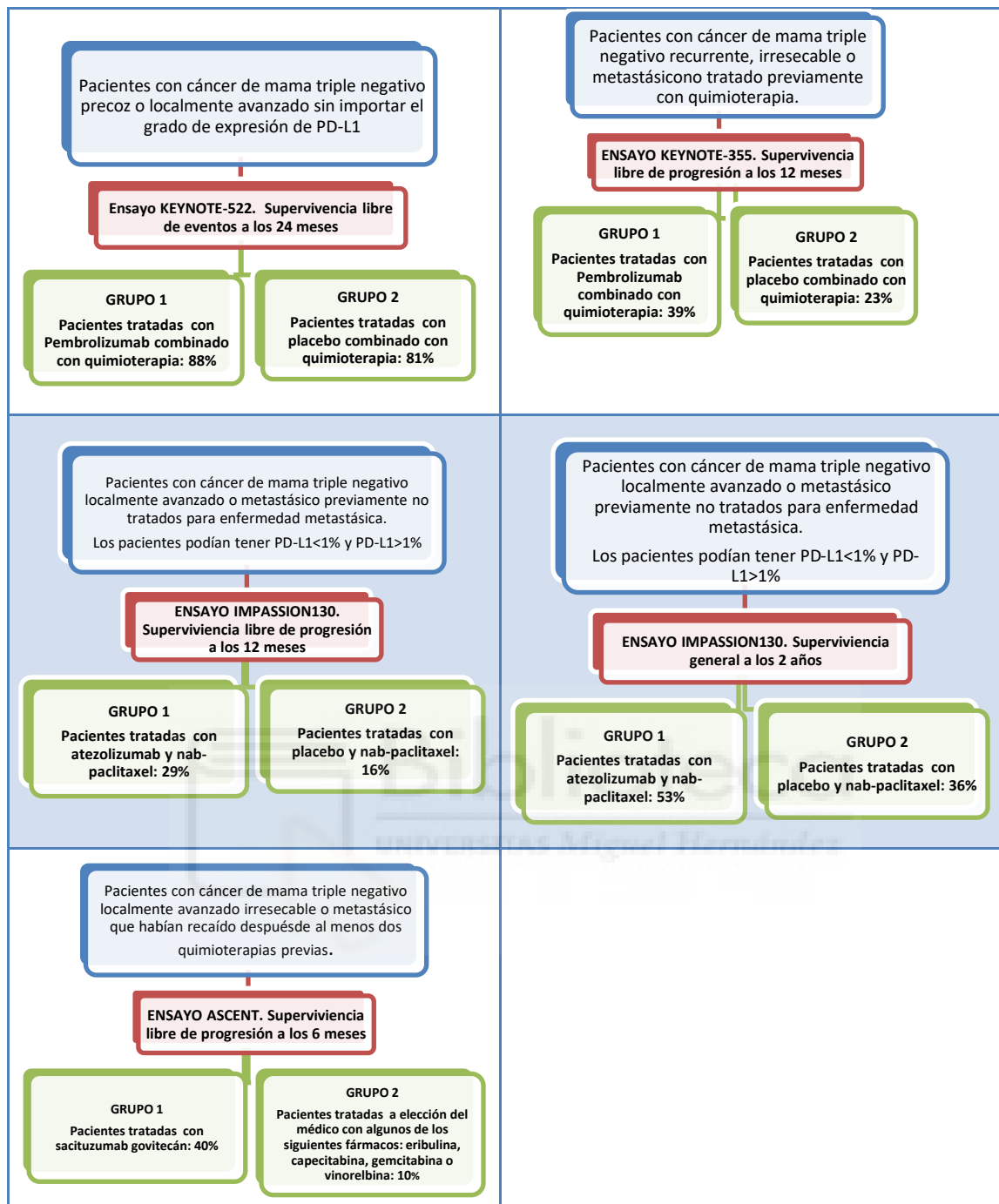


Tabla 5. Ensayos clínicos. Resultados