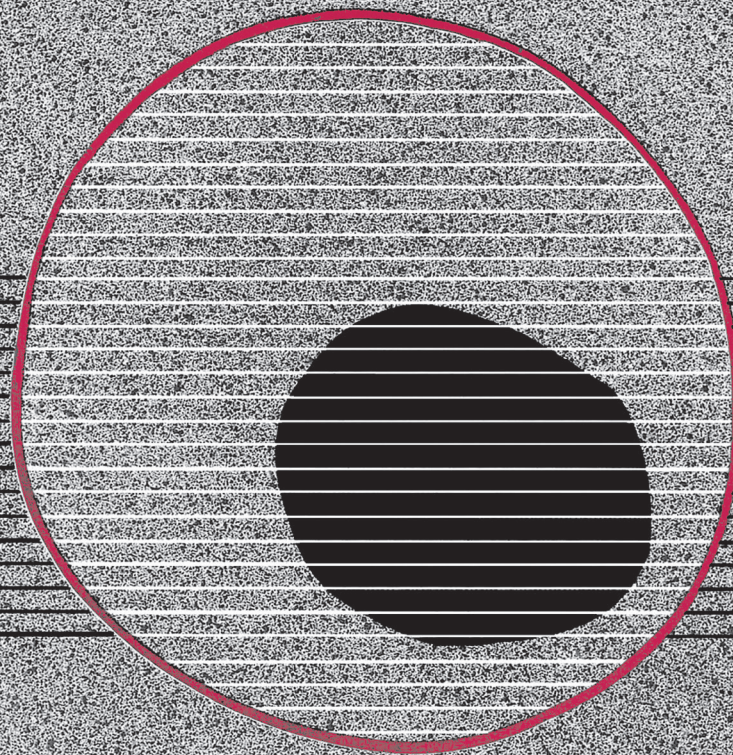


revisiones en

# CANCER

## CARCINOMA DE MAMA METASTÁSICO

VOL. 29, NÚM. 4, 2015



revisiones en

# CANCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2015. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.  
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.  
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S. L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 29**

**NÚM. 4**

Tratamiento de primera línea del cáncer metastásico de mama HER2+	
N. Martínez Jáñez, M. Fernández Abad	147
Tratamiento de segunda y sucesivas líneas del cáncer de mama HER2+	
A.I. Ballesteros García, R. Mondéjar Solís, O. Donnay Candil, A. Collazo Lorduy, R. Colomer Bosch	153
Tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico hormonosensible HER2 negativo	
P. Khosravi-Shahi, L. Cabezón Gutiérrez, S. Custodio Cabello	161
Tratamiento de segunda y sucesivas líneas del cáncer de mama RE+ y HER2-	
F.J. Carabantes Ocón	168
Quimioterapia para el cáncer de mama avanzado triple negativo	
F. Moreno Antón, C. Ramírez Ruda, G. Marquina Ospina, V. Peñalver Madrid, J. A. García Sáenz	177
Tratamiento médico del cáncer de mama avanzado con mutación germinal de BRCA	
E. Martínez de Dueñas	187

revisiones en

---

# CANCER

## SUMMARY

**VOL. 29**

**No. 4**

Treatment of first line in metastatic breast cancer HER-2+ N. Martínez Jáñez, M. Fernández Abad	147
Treatment of second line or later in metastatic breast cancer HER-2+ A.I. Ballesteros García, R. Mondéjar Solís, O. Donnay Candil, A. Collazo Lorduy, R. Colomer Bosch	153
First-line treatment of HER-2 negative hormone-sensitive metastatic breast cancer P. Khosravi-Shahi, L. Cabezón Gutiérrez, S. Custodio Cabello	161
Treatment in second and subsequent lines for HR+ and HER-2-metastatic breast cancer F.J. Carabantes Ocón	168
Chemotherapy for advanced triple negative breast cancer F. Moreno Antón, C. Ramírez Ruda, G. Marquina Ospina, V. Peñalver Madrid, J. A. García Sáenz	177
Treatment of advanced breast cancer with germline BRCA mutation E. Martínez de Dueñas	187

# Tratamiento de primera línea del cáncer metastásico de mama HER2+

N. MARTÍNEZ JÁÑEZ, M. FERNÁNDEZ ABAD

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

## RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial. Actualmente, sabemos que no es una única enfermedad, sino un conjunto de neoplasias molecularmente diferentes que se originan en la glándula mamaria. La expresión de los receptores hormonales y del receptor HER2 son los principales parámetros que se utilizan desde un punto de vista clínico para la clasificación molecular. En los últimos años el receptor HER2 se ha convertido en una de las dianas terapéuticas más importantes en el cáncer de mama, ya que ha llevado a la investigación y desarrollo de las terapias dirigidas anti-HER2, mejorando el pronóstico de cáncer de mama HER2-positivo de forma ostensiblemente. Actualmente disponemos de cuatro agentes anti-HER2 autorizados: trastuzumab, lapatinib y, más recientemente, pertuzumab y trastuzumab emtansina.

En este artículo hacemos una revisión de la evidencia científica disponible de los tratamientos de primera línea para el cáncer de mama avanzado.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama metastásico HER2/neu. Pertuzumab. Anti-HER2 en primera línea en cáncer de mama metastásico.

## ABSTRACT

*Breast cancer is the most common neoplasia in women worldwide. Currently, we know that is not a single disease but a collection of molecularly different malignancies that originate in the mammary gland. The expression of hormone receptors and the HER-2 receptor are the main parameters used from a clinical point of view for the molecular classification. In recent years the HER-2 receptor has become one of the most important in breast cancer therapeutic targets, and that has led to research and development of anti-HER-2 targeted therapies, improving the prognosis of HER-2 positive breast cancer considerably. Currently there are four anti-HER-2 agents authorized: trastuzumab, lapatinib and, more recently, pertuzumab and trastuzumab emtansine.*

*In this article, we review the available scientific evidence for the first-line treatment for advanced breast cancer.*

**KEY WORDS:** *HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. Pertuzumab. Anti-HER-2 in first-line treatment for advanced breast cancer.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la causa principal de muerte relacionada con el cáncer entre las mujeres de todo el mundo, con un estimado de 1.676.600 nuevos casos y 521.900 muertes en 2012 (1). Aproximadamente el 6-10% de los pacientes tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y aproximadamente desarrollarán una recaída, el 25-30% de las pacientes tratadas con terapia adyuvante (2,3).

La amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) se observa en 15-20% de todos los tumores (4), siendo un factor pronóstico desfavorable, ya que se trataba de una enfermedad más agresiva y con menor supervivencia en la era previa al desarrollo de los anti-HER2 (5-7). En esta situación, el tratamiento de primera línea de quimioterapia sin anti-HER2 obtenía unas tasas de respuestas globales en torno al 30-35%. La mediana de duración de respuesta era de unos 6 meses y la mediana de super-

vivencia libre de progresión (SLP) de unos 5-6 meses, con una mediana de supervivencia global (SG) de tan sólo 20-23 meses y con una probabilidad de SG a los 5 años inferior al 14% (7).

Trastuzumab fue el primer anticuerpo anti-HER desarrollado. Su mecanismo de acción es uniéndose al subdominio IV de la porción extracelular del receptor HER2, siendo capaz de inhibir la vía de señalización del receptor HER2. En los estudios pivotaes de Slamon y cols., la adición de trastuzumab a la quimioterapia de primera línea (antraciclina, ciclofosfamida o paclitaxel) en cáncer de mama metastásico HER2 positiva (CMM HER2-positiva) se asoció a una reducción significativa del riesgo relativo de progresión del 49%, así como una reducción de riesgo relativo de muerte del 20%, en comparación con la quimioterapia sola, de tal forma que supuso un cambio en el estándar del tratamiento de primera línea en CMM HER2-positiva (8).

Actualmente, en el tratamiento del CMM HER2 positivo, se plantea el tratamiento con uno o dos agentes anti-HER2 más quimioterapia, según la evidencia científica que se desarrolla más adelante. Sin embargo, en pacientes con receptores hormonales positivos (RH+) HER2-positivo también se puede plantear la combinación de una terapia endocrina más un anti-HER2, especialmente si la enfermedad no es rápidamente progresiva o sintomática y existe ausencia de gran carga visceral (metástasis viscerales múltiples).

Si bien no existe una estrategia ideal para el manejo de pacientes con CMM HER2 positivo, en el siguiente artículo haremos un resumen de la evidencia científica, basada en ensayos clínicos fase III. Posteriormente en la práctica clínica habitual, la decisión terapéutica, en la mayoría de las ocasiones, va condicionada tras un enfoque razonable que estratifica los pacientes en función de si el diagnóstico es *de novo*, o recaen tras una adyuvancia; si fueron tratados previamente en adyuvancia con

trastuzumab o no y el intervalo libre progresión desde la finalización de este; si son RH positivos o negativos; localización y número de metástasis; enfermedad visceral o no visceral; comorbilidades, edad y, por supuesto, las preferencias de las pacientes, pero teniendo muy presentes los resultados en cuanto a SLP y SG de los diferentes estudios, debiendo ofrecer a nuestras pacientes la mejor alternativa terapéutica disponible.

#### TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON QUIMIOTERAPIA MÁS TERAPIA ANTI-HER2 DE PRIMERA GENERACIÓN

Centrándonos exclusivamente en ensayos clínicos (EC) fase III, existen cuatro de primera línea que han evaluado el tratamiento con quimioterapia junto a terapia anti-HER2: en 2 de ellos se valoraba la adicción de carboplatino a los taxanos (9,10) y en otros dos se valoró el uso de vinorelbina en comparación con taxanos (11,12).

La adición de carboplatino no mejoró la supervivencia en comparación con los controles en ninguno de los ensayos y se asoció a mayores tasas de neutropenia y trombocitopenia de grado 3. A día de hoy estos tratamientos son de limitada utilidad clínica, salvo en pacientes con buen estado funcional que exija una respuesta inicial de la enfermedad.

Por otro lado, ni en el estudio HERNATA ni en el TRAVIOTA, que enfrentaban vinorelbina vs. docetaxel en combinación con trastuzumab, se observó una mejoría significativa en la supervivencia, aunque sí fue mejor tolerado el primer régimen de combinación (Tabla I).

Por lo tanto, los resultados de estos ensayos nos demostraron que vinorelbina más trastuzumab es tan eficaz como docetaxel más trastuzumab y presenta un mejor perfil de efectos adversos; aunque el beneficio relativo de este régimen en comparación con paclitaxel semanal más trastuzumab sigue siendo poco claro.

TABLA I

ESTUDIOS FASE III: TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON QUIMIOTERAPIA MÁS TERAPIA ANTI-HER2 DE PRIMERA GENERACIÓN

<i>Ensayo</i>	<i>Fase</i>	<i>Brazos de tto.</i>	<i>PFS/HR</i>	<i>OS/HR</i>	<i>Terapia HER2 previa</i>
Robert	III	PTX (3w) PTX-Cb + TTZ	7,1 10,7/HR 0,66 (p 0,03)	32,2 35,7/HR 0,9 (p 0,76)	No
TRAVIOTA	III	TAX based + TTZ VNR + TTZ	6 8,5/p 0,09	NA	No
HERNATA	III	DTX + TTZ VNR + TTZ	12,4 15,3/HR 0,94 (p 0,67)	35,7 38,8/HR 1,01 (p 0,98)	1 paciente
BCIRG007	III	DTX + TTZ DTX-Cb + TTZ	11,1 10,4/HR 0,9 (p 0,57)	37,1 37,4/HR 1,015 (p 0,99)	No

Robert N, JCO 2006; Burnstein H, Cancer 2007; Anderson M, JCO 2011; Valero V, JCO 2011.

## TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON QUIMIOTERAPIA MÁS TERAPIA ANTI-HER2 DE SEGUNDA GENERACIÓN

En el estudio EGF104535, 444 mujeres principalmente asiáticas con cáncer de mama metastásico HER2 positivo fueron asignadas aleatoriamente a paclitaxel semanal (seis ciclos de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal días 1-8-15/28 días) más lapatinib (1.500 mg diario) vs. placebo. Este EC demostró que la adición de lapatinib a paclitaxel mejora la SG de forma significativa (27,8 meses frente a 20,5 meses; HR 0,74) así como la SLP (9,7 meses frente a 6,5 meses; HR 0,52). La combinación se asoció con mayores tasas de eventos adversos: diarrea grado 3/4 (20% frente a 1%) y neutropenia (13) (Tabla II).

Disponemos de otro EC internacional NCICCTG MA.31/EGF108919 no publicado, que randomizó a 652 pacientes con CMM HER2 positivo a recibir una combinación de quimioterapia basada en taxanos (paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal días 1-8-15/28 o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día 1/21 días), asociado a lapatinib 1.250 mg/día durante 24 semanas, seguido de la monoterapia con lapatinib 1.500 mg/día hasta la progresión vs. trastuzumab (4 mg/kg de carga seguido de 2 mg/kg semanal o 6 mg/kg cada tres semanas durante 24 semanas) seguida de trastuzumab monoterapia (6 mg/kg cada tres semanas) hasta progresión (14). El objetivo primario fue la SLP. En el análisis intermedio presentado en ASCO 2012, con una mediana de seguimiento de 13,6 meses, se observó que las pacientes en el brazo de lapatinib obtuvieron una SLP menor (8,8 meses frente a 11,4 meses; HR: 1,33). Además las pacientes tratadas con lapatinib, presentaron mayores tasas de interrupción del tratamiento causadas por toxicidad (17,8% vs. 10,6%), fundamentalmente por diarrea grado 3/4 diarrea y rash (19,3% vs. 1,3% y 8,9% vs. 0,3%; p: 0,001), pero con menores descensos de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI). A la vista de estos resultados preliminares la combinación de taxanos y lapatinib no puede ser recomendada como opción en una primera línea en CMM HER2 positivo.

Recientemente se ha publicado el EC fase III CEREBEL (15) cuyo objetivo era valorar la incidencia de metástasis en sistema nervioso central (SNC) como el primer sitio de la recaída en pacientes con CMM HER2

positivo. Las pacientes se randomizaban 1:1 a recibir lapatinib-capecitabina (lapatinib 1.250 mg/día, capecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> día, días 1-14/21 días) o trastuzumab-capecitabina (dosis de carga trastuzumab de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas; capecitabina 2.500 mg/m<sup>2</sup> por día, días 1-14/21 días). El estudio fue prematuramente cerrado por la baja tasa de eventos, siendo la incidencia de metástasis en SNC como el primer sitio de la recaída del 3% para el grupo de lapatinib-capecitabina y del 5% para trastuzumab-capecitabina. La SLP como objetivo secundario fue superior para trastuzumab-capecitabina (8,1 meses vs. 6,6 meses) al igual que la SG (27,3 meses vs. 22,7 meses) (Tabla II).

## TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON HORMONOTERAPIA MÁS TERAPIA ANTI-HER2

Disponemos de tres ensayos de fase III (Tabla III) que han investigado la combinación de terapia endocrina con o sin terapia HER2-dirigido (16-19).

El ensayo TAnDEM de mayor número de pacientes (n = 208) y el eLEcTRA con número de pacientes menor (n = 57) evaluaron la adición de trastuzumab a los inhibidores de la aromatasas no esteroideos (NSAI) como tratamiento de primera línea para pacientes con CMM HER2 positivo, receptor hormonal positivo (Tabla III).

En el análisis final del EC TanDEM, se observó un aumento estadísticamente significativo de la SLP en la rama con trastuzumab de 4,8 meses vs. 2,4 meses en el brazo de placebo. En el EC eLEcTRA se percibió una tendencia a la mejoría en SLP, sin significación estadística (14,1 meses vs. 3,3 meses). En ambos estudios no hay diferencias significativas en la SG al añadir trastuzumab a la terapia endocrina (TAnDEM: 28,5 meses vs. 23,9 meses, p. 0,325; eLEcTRA: datos no publicados). Los tratamientos en ambas ramas fueron bien tolerados, con mayor incidencia de eventos adversos en las ramas de la combinación.

El EC EGF30008 es un estudio fase III multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la adición de lapatinib a la terapia de NSAI, como primera línea de tratamiento en CMM postmenopáusicas con receptores hormonales positivos. Se incluyeron

TABLA II

## TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON QUIMIOTERAPIA MÁS TERAPIA ANTI-HER2 DE SEGUNDA GENERACIÓN

Ensayo	Fase	Brazos de tto.	PFS/HR	OS/HR	Terapia HER2 previa
NCIC CTG MA.31 (14)	III	TAX + TTZ TAX + Lapatinib	11,4 8,8/HR 1,33 (p 0,01)	No dif (HR 1,1) ~ 30m	
CEREBEL (15)	III (1ª y post)	Capec + TTZ Capec + Lapat	5,5 3,9/HR 1,31 (p 0,21)	27,3 22,7/HR 1,34 (p 0,025)	28% TTZ adj

Gelmon K, ASCO 2012 (14); Pivot X, JCO 2015 (15); Swain S, NEJM 2015 (15); Swain SM, Lancet Oncol 2013 (25).

TABLA III  
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON HORMONOTERAPIA MÁS TERAPIA ANTI-HER2

<i>Ensayo</i>	<i>Fase</i>	<i>Brazos de tto.</i>	<i>PFS/HR</i>	<i>OS/HR</i>
TAnDEM (14)	III	Anastrozole + TTZ Anastrozole	4,8 2,4/HR 0,63 (p 0,0016)	28,5 23,9 (p 0,325)
eLEcTRA (15)	III <sup>d</sup>	Letrozole + TTZ Letrozole	14,1 3,3/HR 0,67 (p 0,23)	NA
EGF3008 (16)	III	Letrozole + Lapatinib Letrozole + Placebo	8,2 3,0/HR 0,71 (p 0,019)	33,3 32,3/HR 0,74 (p 0,113)

Kauffman B, JCO 2009 (18); Huober J, Breast 2012 (16); Johnston S, JCO 2009 (17).

1.286 pacientes, de las cuales 219 eran HER2 positivas. Los pacientes se aleatorizaron a recibir letrozol (2,5 mg/día) con o sin lapatinib (1.500 mg/día), que se mantuvo hasta la progresión. El objetivo principal de este estudio fue la SLP, mostrando una mejoría, con significación estadística a favor de la combinación de 8,2 meses vs. 3,0 meses, pero sin mejora de la mediana de SG (33,3 meses vs. 32,3 meses). Los eventos adversos fueron más frecuentes en la rama de la combinación (8% vs. 4%), en especial la diarrea y el rash.

#### TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON DOBLE BLOQUEO ANTI-HER2

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dominio extracelular del HER2, en un subdominio diferente a trastuzumab (subdominio II), bloqueando así la heterodimerización dependiente de ligando, específicamente la asociada con HER2-HER3 (20).

La combinación de la inhibición dual pertuzumab-trastuzumab es capaz de bloquear de forma más eficaz la vía HER2, habiendo sido demostrado en varios modelos tumorales (21); y en cuanto a la eficacia y seguridad de pertuzumab junto a trastuzumab y quimioterapia, también se ha demostrado en diferentes EC.

Son de especial relevancia para la práctica clínica, los resultados del estudio CLEOPATRA (22-25), estudio fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en primera línea en CMM HER2 positivo, que evaluó la eficacia y seguridad de docetaxel en combinación con pertuzumab-trastuzumab en comparación

con trastuzumab solo. Se incluyeron 808 pacientes y todas fueron tratadas con trastuzumab (8 mg/kg dosis de carga, seguido de 6 mg/kg cada tres semanas) más docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas durante seis ciclos). La mitad de las pacientes fueron asignadas al azar para recibir también pertuzumab (840 mg dosis de carga, seguido de 420 mg, cada tres semanas), hasta progresión. El objetivo principal del estudio fue la SLP. Las características de las pacientes estaban bien balanceadas entre los brazos del tratamiento. Un total de 53% de los pacientes incluidos en este ensayo no había recibido quimioterapia previa y aproximadamente el 89% no había recibido antes trastuzumab. Con una mediana de seguimiento de 19,3 meses, la mediana SLP fue de 6,1 meses más para los pacientes tratadas con pertuzumab, comparadas con placebo (18,5 meses vs. 12,4 meses). Este beneficio de SLP fue consistente en todos los subgrupos predefinidos, incluidos los pacientes que habían recibido quimioterapia previa con o sin trastuzumab.

Últimamente se han publicado los datos finales de SG, con una mediana de seguimiento de 50 meses. La asociación de pertuzumab produce un aumento estadísticamente significativo y clínicamente relevante es la SG (mediana de 56,5 meses vs. 40,8 meses; HR 0,68%, 95%IC 0,56-0,84) (Tabla IV).

La combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel se asocia con mayor toxicidad, principalmente diarrea (67% vs. 46%), neutropenia (53% vs. 50%), rash (34% vs. 24%) mucositis (27% vs. 20%), sequedad de piel (10% vs. 4%) y neutropenia febril (14% vs. 8%); sin embargo, no se detectó aumento en la disfunción del ventrículo izquierdo, que fue baja en ambas ramas (1% vs. 2%).

TABLA IV  
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON DOBLE BLOQUEO ANTI-HER2

<i>Ensayo</i>	<i>Fase</i>	<i>Brazos de tto.</i>	<i>PFS/HR</i>	<i>OS/HR</i>	<i>Terapia HER2 previa</i>
CLEOPATRA (25)	III	DTX + TTZ DTX + TTZ + PTZ	12,4 18,7/HR 0,68 (p < 0,01)	40,8 56,5 / HR 0,68 (p 0,01)	10% TTZ ady



Recientemente disponemos de los resultados del ensayo clínico MARIANNE (26) comunicados en el congreso de ASCO 2015. En este ensayo, 1.095 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico fueron randomizadas a recibir T-DM1 + pertuzumab (363 pacientes), T-DM1 + placebo (367 pacientes) o HT (docetaxel o paclitaxel + trastuzumab).

Después de una mediana de seguimiento de 35 meses, se ha observado que la SLP en las ramas que contenían T-DM1 no ha sido inferior pero tampoco superior que el tratamiento con HT. La mediana de SLP fue de 15,2 meses en la rama de T-DM1 + pertuzumab –HR 0,87, 95% CI (0,69, 1,08);  $p = 0,14$ –, 14,1 meses con T-DM1 solo –HR 0,91, 95% CI (0,73, 1,13);  $p = 0,31$ – comparado con 13,7 meses con HT. Los datos de supervivencia global todavía no están disponibles.

La tasa de respuesta objetiva fue de 64,2%, 59,7%, y 67,9%, respectivamente. Sin embargo la mediana de duración de la respuesta fue de 21,2 meses –95% CI (15,8, 29,3)–, 20,7 meses –95% CI (14,8, 25,0)– y 12,5 meses –95% CI (10,5, 16,6)– en cada rama. En cuanto a la toxicidad los grados 3/4 de neutropenia, neutropenia febril y diarrea fueron más bajos con T-DM1, igual que la alopecia.

Con todos los datos de eficacia expuestos, teniendo en cuenta que en el ensayo clínico Cleopatra no sólo se consigue superar los 18 meses de SLP, sino que se aumenta la mediana de SG a los 52 meses asociado a un perfil de tolerancia bueno, podemos concluir que la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, debe considerarse el tratamiento de primera línea de CMM HER2 positivo (Fig. 1).

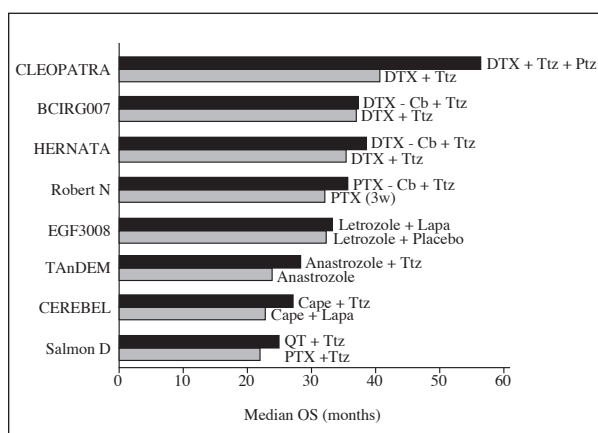


Fig. 1. Respuestas según Allred score.

#### CORRESPONDENCIA:

Noelia Martínez Jáñez  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Ctra. de Colmenar Viejo, 9,100  
28034 Madrid  
e-mail: mjnoelia@hotmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
- Miller KD, Sledge GW Jr. The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:415-34.
- Dawood S, Broglio K, Ensor J, et al. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:2169-74.
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-45.
- Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: Ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *The Oncologist* 2009;14:320-68.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, et al. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J Pathol* 2003;200:290-7.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-92.
- Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): Two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol* 2011;29:149-56.
- Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as firstline therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: The HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-71.
- Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-72.
- Guan Z, Xu B, Desilvio ML, et al. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1947-53.
- Gelmon K, Boyle F, Kaufman B, et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2 metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA. 31/GSK EGF 108919 Oral presentation and abstract presented at: ASCO annual meeting; June 3, 2012; Chicago.
- Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, et al. CEREBEL (EGF111438): A phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1564-73.
- Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as firstline treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer — results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012;21:27-33.
- Johnston S, Pippin J, Jr. Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-46.

18. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-37.
19. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2/hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2010;15:122-9.
20. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, et al. Pertuzumab: New hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:273-82.
21. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-3253.
22. Baselga J, Cortes J, Im S-A, et al. Adverse events with pertuzumab and trastuzumab: Evolution during treatment with and without docetaxel in CLEOPATRA. *J Clin Oncol* 2012;30(Supl.):abstr 597.
23. Swain SM, Ewer MS, Cortes J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *The Oncologist* 2013;18:257-64.
24. Cortes J, Baselga J, Im Y-H, et al. Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(Supl.):abstr 598.
25. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461-71.
26. Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) ± pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. *J Clin Oncol* 2015;33(Supl.): abstr 507).

# Tratamiento de segunda y sucesivas líneas del cáncer de mama HER2+

A.I. BALLESTEROS GARCÍA, R. MONDÉJAR SOLÍS, O. DONNAY CANDIL, A. COLLAZO LORDUY, R. COLOMER BOSCH

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid*

## RESUMEN

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. La amplificación del HER2 sucede en aproximadamente un 20% de las pacientes y se asocia con un peor pronóstico. En el cáncer de mama metastásico se han visto muchos avances en supervivencia coincidiendo con la aparición de terapias sistémicas. Desde que se publicaron los primeros datos del tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo con trastuzumab hace 15 años, son muchos los avances que se han sucedido en el subgrupo de pacientes tanto en primera línea como en sucesivas, traduciéndose en mejorías en la supervivencia. En este artículo se revisan las opciones de tratamiento en este subgrupo de pacientes HER2+ tras progresión a una primera línea de tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer mama metastásico. HER2 positivo. Segunda línea.

## ABSTRACT

*Breast cancer is the leading cause of cancer-related death among females worldwide. HER-2 amplification occurs in nearly 20% of patients and it's associated with a worse prognosis. In metastatic breast cancer many improvements in survival have been seen, coincident with the appearance of new systemic therapies. Since publication of first results with trastuzumab in HER-2 positive breast cancer 15 years ago, there have been plenty of changes in this group in first and later lines. In this article, we review treatment options in the subgroup of patients HER-2+ after first line progression.*

**KEY WORDS:** *Metastatic breast cancer. HER-2 positive. Second line.*

## INTRODUCCIÓN

La amplificación del HER2, también llamado ErbB2, sucede en aproximadamente un 20% de las pacientes y se asocia con un peor pronóstico (1). Hace aproximadamente 15 años se publicaron los primeros datos del tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM) HER2, positivo con un anticuerpo monoclonal (trastuzumab) asociado a quimioterapia, mostrando un aumento significativo de la supervivencia con la combinación (2). Desde entonces los avances en este subgrupo de pacientes de cáncer de mama se han sucedido de forma continua, incorporándose al tratamiento estándar tanto de la enfermedad precoz como de la enfermedad metastásica. Podemos afirmar que se ha producido un cambio en la

historia natural de la enfermedad consiguiéndose en los últimos ensayos supervivencias de 56 meses en contraste con los 24 meses alcanzados en la década de los 90 (3,4). Sin embargo, y a pesar de los resultados espectaculares obtenidos hasta el momento, el tratamiento de las pacientes que progresan a la primera línea de tratamiento con trastuzumab supone un reto importante, debido a la presencia de resistencias primarias o adquiridas. Por este motivo surge la necesidad de nuevas alternativas para bloquear el HER2.

Un alto nivel de sobreexpresión de HER2, determinado tanto por inmunohistoquímica o por amplificación por hibridación *in situ*, es un fuerte factor predictor de sensibilidad a terapias anti-HER2. La mayoría de las guías clínicas en aquellas pacientes que han progresado duran-

te o tras un tratamiento de primera línea con una terapia dirigida anti-HER2, recomiendan continuar un tratamiento de segunda línea con terapia HER2 en ausencia de contraindicaciones (5). A la hora de elegir la terapia se tendrán en cuenta el tratamiento previo administrado, el intervalo libre de enfermedad y la disponibilidad de los distintos fármacos.

Si las pacientes han progresado durante o tras una segunda línea, también se recomienda una tercera línea con una terapia anti-HER2. No existen datos concluyentes para recomendar continuar con una terapia anti HER2 más allá de la tercera línea.

Hay un grupo de pacientes especiales que son aquellas que han recibido trastuzumab adyuvante. No existe consenso sobre el periodo para considerar el tratamiento a seguir. Para algunos autores el periodo libre de intervalo desde el final de la adyuvancia debe ser de 6 meses mientras que otros consideran que debe ser de 12 meses. En cualquier caso, las recaídas precoces se tratan como una segunda línea. En la mayoría de los estudios, el periodo para considerar un tratamiento como primera línea es siempre que el tiempo transcurrido desde la adyuvancia sea de 12 meses y así lo consideraremos en adelante salvo especificación.

Además de trastuzumab son tres las terapias anti-HER2 disponibles para el cáncer de mama metastásico: T-DM1, lapatinib y pertuzumab. En este artículo se revisan las opciones de tratamiento en este grupo de pacientes para segundas líneas o posteriores.

## OPCIONES DE TRATAMIENTO

Para pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo que experimentan progresión a un agente anti-HER2 existen varias opciones disponibles, como son trastuzumab-emtasa (TDM-1), las combinaciones de lapatinib (trastuzumab, hormonoterapia y quimioterapia), mantener trastuzumab con una combinación alternativa y pertuzumab.

### TRASTUZUMAB-EMTASINA (T-DM1)

Trastuzumab-emtasa (T-DM1) es el primer fármaco activo en pacientes con CMM HER2 positivo que ha mostrado un aumento de supervivencia en segunda línea de tratamiento tras progresión a trastuzumab. Es un conjugado anticuerpo-droga que combina una molécula de trastuzumab con un potente citostático, la emtasina, unidos por un enlace covalente muy estable. La emtasina es un maitansinoide, con efecto antimicrotúbulo, pero más potente que los alcaloides de la vinca o los taxanos, que provoca la detención del ciclo celular uniéndose a los microtúbulos (6). La presencia del enlace covalente evita que el citostático se separe prematuramente del

trastuzumab, minimizando la exposición del tejido sano y por tanto, su toxicidad. La actividad antitumoral combina el efecto conocido de trastuzumab al de un potente quimioterápico dirigido de forma selectiva a las células neoplásicas, de forma que el TDM-1 se une a los receptores HER2 en la superficie celular para internalizarse en la célula mediante un proceso de endocitosis. En el interior de la célula, trastuzumab y su receptor se degradan, liberándose el citostático que entonces actúa frente a los microtúbulos. Uno de los aspectos más interesantes observados a nivel preclínico fue la actividad en líneas celulares resistentes a trastuzumab.

El primer ensayo fase III con T-DM1 en pacientes con CMM HER2 positivo, fue el estudio *EMILIA* (7). El estudio compara T-DM1 frente a la combinación de lapatinib y capecitabina en segunda línea de tratamiento en pacientes que progresaban a tratamiento con trastuzumab y un taxano. Estaba permitida la inclusión de pacientes con progresión durante el tratamiento adyuvante con trastuzumab o inmediatamente después de haberlo finalizado, con lo que un 16% de los pacientes recibieron T-DM1 como primera línea de tratamiento. Se incluyeron un total de 991 pacientes, dos tercios con enfermedad visceral. Los objetivos primarios del estudio fueron supervivencia libre de progresión (SLP) valorado por un comité independiente, supervivencia global (SG) y seguridad. Los objetivos secundarios incluyeron SLP valorada por el equipo investigador, tasa de respuestas objetivas y tiempo a la progresión de síntomas.

El estudio alcanzó su objetivo primario de superioridad en SLP (mediana 9,6 meses vs. 6,4 meses; HR: 0,65;  $p < 0,0001$ ) (Fig. 1). En el análisis actualizado de SG mostró beneficio para las pacientes tratadas con T-DM1 (mediana de 30,9 vs. 25,1 meses; HR: 0,68;  $p = 0,0006$ ) (8) (Fig. 2). La tasa de respuestas objetivas fue mayor con T-DM1 (43,6%, vs. 30,8%;  $p < 0,001$ ). También fue significativa la mediana de duración de la respuesta. El beneficio se observó independientemente de la línea de tratamiento para enfermedad metastásica y en aquellas pacientes con un intervalo libre de enfermedad de menos de seis meses tras completar el tratamiento adyuvante o

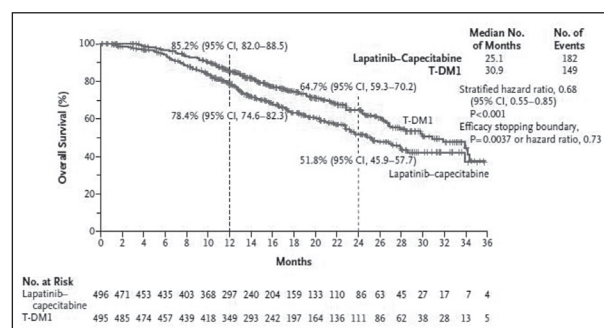


Fig. 1. Supervivencia libre de progresión estudio *EMILIA* tras valoración por un comité independiente.

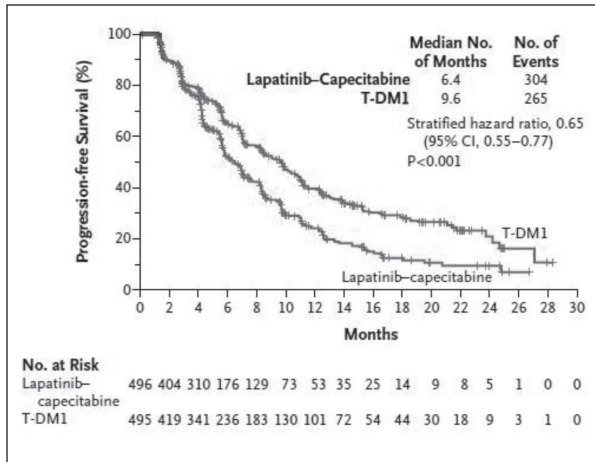


Fig. 2. Supervivencia global estudio EMILIA en el segundo análisis.

neoadyuvante con trastuzumab. El análisis de calidad de vida también fue superior para el TDM1, dado que las pacientes presentaron mayor tiempo a la progresión de los síntomas (7,1 vs. 4,6 m) (9). En cuanto a toxicidad, la combinación de capecitabina con lapatinib se mostró más tóxica, con mayor número de acontecimientos adversos grado 3-4, sobre todo diarrea y síndrome mano-pie, y mayor número de pacientes que suspendieron el tratamiento. T-DM1 se asoció con mayor grado de trombopenia (grado 3 en 10,4 % de pacientes y grado 4 en el 2,4 %) y de elevación de transaminasas, en menos del 5 % de las mujeres tratadas.

En un segundo ensayo fase III (ensayo *THER3SA*), se comparó el papel del T-DM1 en pacientes politratadas. Un total de 602 pacientes, todas ellas previamente tratadas al menos con trastuzumab, lapatinib y un taxano, fueron aleatorizadas a recibir T-DM1 vs. el mejor tratamiento a elección del investigador (10). La mediana de líneas previas en enfermedad avanzada recibidas fue de cuatro. En el 83% de los casos el tratamiento elegido por el investigador contenía terapia anti-HER2. El estudio demostró un claro beneficio en términos de tiempo a la progresión a favor de T-DM1 (mediana de 6,2 meses vs. 3,3 meses; HR: 0,52;  $p > 0,0001$ ). Con una mediana de seguimiento de 7 meses, la mediana de supervivencia con T-DM1 no se había alcanzado frente a los 14,9 meses del grupo control.

En primera línea el estudio MARIANNE no encontró mejores resultados de T-DM1 en monoterapia frente a la combinación con pertuzumab y trastuzumab con un taxano (11).

Hasta la fecha en que se publicaron los ensayos con T-DM1, la asociación de lapatinib con capecitabina podía considerarse estándar en pacientes previamente tratadas con trastuzumab, una antraciclina y un taxano. Antes de 2013, la combinación de lapatinib y capecitabina era el único tratamiento indicado en pacientes que habían progresado a trastuzumab. Sin embargo, los últimos ensayos

con TDM-1 han desplazado a esta combinación a líneas posteriores, aunque puede ser una opción en pacientes que prefieran tratamientos orales.

#### COMBINACIONES DE LAPATINIB

Lapatinib es un inhibidor oral reversible del dominio intracelular de tirosin kinasa del HER2 y del EGFR. En estudios preclínicos no presentaba resistencia cruzada con trastuzumab. Lapatinib asociado a quimioterapia ha demostrado ser activo en primera línea comparado con quimioterapia sola (12). Su eficacia en monoterapia no ha sido demostrada.

#### Combinación de lapatinib y capecitabina

Antes de 2013, esta combinación era utilizada en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo con progresión a trastuzumab. El ensayo *EGF3001* comparó la eficacia de la combinación de lapatinib con capecitabina frente a capecitabina sola en pacientes previamente tratadas con antraciclina, taxanos y trastuzumab. Un total de 399 pacientes se randomizaron a recibir tratamiento con lapatinib (1.250 mg al día) con capecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, 14 días cada 21, frente a capecitabina sola 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, 14 días cada 21 (13). El objetivo primario fue tiempo a la progresión, siendo los objetivos secundarios supervivencia libre de progresión, supervivencia global, tasa de respuestas, beneficio clínico (definido como respuestas completas, respuestas parciales, estabilizaciones durante al menos seis meses) y seguridad. La combinación demostró una reducción en el riesgo de progresión del 51%. El tiempo medio a la progresión fue de 8,4 frente 4,4 meses. Se objetivó beneficio en SLP (6 frente a 4 meses), sin diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global (75 frente a 65 semanas) (14) (Fig. 3). Se trata de un esquema bien tolerado; la combinación no se asocia con un aumento en el número de efectos secundarios serios ni con tasas de suspensión debidas a toxicidad. No hubo ningún caso de suspensión del tratamiento por disminución de la FEVi ni de ICC aunque en este ensayo había cierto sesgo, ya que todas las pacientes incluidas tenían una función cardiaca conservada tras el tratamiento con trastuzumab y antraciclina.

Un dato a tener en cuenta es el menor número de metástasis cerebrales observadas en el grupo de combinación frente a la monoterapia (4 vs. 11) aunque sin significación estadística. El desarrollo de metástasis cerebrales supone un problema importante en las mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, afectando a un tercio de estas pacientes que han recibido trastuzumab (15).

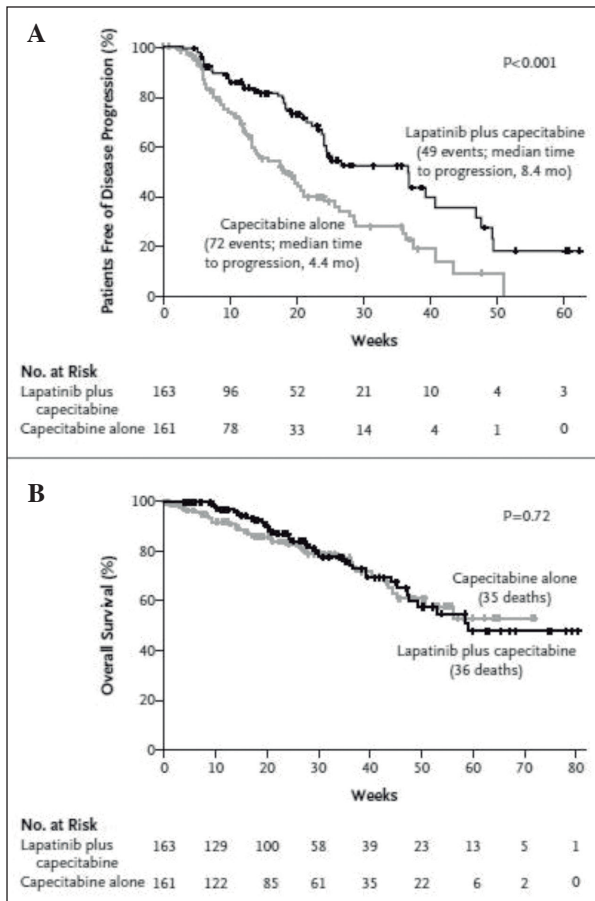


Fig. 3. A. Incidencia acumulada de progresión o muerte por cáncer de mama revisado por un comité independiente. B. Supervivencia global.

### Combinación de lapatinib y trastuzumab

Lapatinib y trastuzumab son dos fármacos que actúan frente al dominio intra y extracelular respectivamente del HER2. Datos preclínicos demostraron que la combinación produce apoptosis, una marcada acumulación de receptores HER2 inactivos en la superficie celular y aumento de la citotoxicidad (16). Un estudio fase I de la combinación en pacientes con sobreexpresión de HER2 que previamente habían recibido trastuzumab, presentó una tasa de respuestas del 15%.

El estudio fase III *EGF104900* compara la eficacia de lapatinib frente a la combinación de lapatinib y trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo previamente tratadas con trastuzumab. El objetivo primario del estudio fue SLP por criterios RECIST, siendo los objetivos secundarios: tasa de respuestas globales, tasa de beneficio clínico, supervivencia global, calidad de vida y seguridad (17). Se randomizan un total de 291 pacientes con cáncer de mama metastásico con progresión a antraciclina, taxanos y un régimen con trastuzumab. Las pacientes con progresión tras  $\geq 4$  semanas de lapatinib en monoterapia se podían cruzar al brazo de combinación.

Las pacientes se randomizaron a recibir lapatinib 1.500 mg al día frente a la combinación de lapatinib 1.000 mg asociado a trastuzumab cada tres semanas a dosis estándar.

La combinación de lapatinib y trastuzumab resultó en un aumento en SLP (11 vs. 8 semanas; HR 0,74) y en supervivencia global (14 vs. 10 meses; HR 0,74) aumenta la supervivencia media en 4,5 meses y resulta en una reducción significativa del riesgo de muerte en un 26% comparado con lapatinib en monoterapia (18). Este beneficio se observa a pesar del entrecruzamiento de pacientes de la rama de monoterapia a la de combinación. Esta ventaja en supervivencia de 4,5 meses es similar a la obtenida al añadir trastuzumab a quimioterapia de primera línea en cáncer de mama metastásico HER2 positivo (2). Estos datos se han obtenido en pacientes muy pretratadas y sin utilizar quimioterapia. En un análisis por subgrupos se objetivó que el grupo HER2 positivo, RH negativo presentó un aumento significativo de la supervivencia global con la combinación.

Se refuerzan así las recomendaciones de las guías NCCN (19) y ESMO (20): continuar la supresión del HER2 tanto en combinación con quimioterapia como con este esquema. Aunque el posicionamiento exacto de esta combinación no queda muy claro, esta estrategia resulta beneficiosa y puede permitir a las pacientes evitar la quimioterapia durante cierto tiempo.

### Combinación de lapatinib y hormonoterapia

La combinación de lapatinib y letrozol es una opción en el tratamiento de primera línea y resulta atractiva al ser un tratamiento oral. En un ensayo con 219 pacientes postmenopáusicas se randomizaron a recibir letrozol solo o en combinación con lapatinib 1.500 mg al día (21). En primera línea de enfermedad metastásica la combinación presentó un aumento en SLP comparado con la monoterapia (8 vs. 3 meses; HR 0,7; 95% IC 1,53-0,96), una tasa más elevada de beneficio clínico (tasa de respuestas objetivas y enfermedad estable de más de seis meses, 48 vs. 29%; HR 0,4, IC 95%), pero con mayor toxicidad grado 3 y 4, incluyendo diarrea y rash en la combinación. A pesar de no obtener beneficio en supervivencia global, tanto la FDA como la EMA han aprobado esta combinación en primera línea. Su uso en líneas sucesivas debe individualizarse, estando indicada en pacientes con enfermedad lentamente progresiva, poco sintomáticas y que son candidatas a una segunda línea con tratamiento hormonal.

### COMBINACIONES DE TRASTUZUMAB

#### Mantener trastuzumab tras progresión a trastuzumab

La introducción de trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo supuso una

mejoría del pronóstico de estas pacientes respecto al grupo HER2 negativo. Con este aumento de la supervivencia, el porcentaje de pacientes que recibe segundas y terceras líneas es muy elevado.

Cambiar de tratamiento a la progresión de la enfermedad es un principio general en oncología. Sin embargo, se desconoce si esta teoría es válida para los agentes biológicos como el trastuzumab. Estudios preclínicos han demostrado que trastuzumab es efectivo frente a la proliferación mientras está presente, mientras que su suspensión conlleva un rápido recrecimiento celular (22). Bajo la presión selectiva de una exposición mantenida al anticuerpo, las células cancerígenas son capaces de evitar la acción antiproliferativa del trastuzumab pero mantienen el mecanismo de sensibilidad a la quimioterapia intacto. La evidencia clínica del tratamiento con trastuzumab a la progresión tanto solo como cambiando la quimioterapia está basada en análisis retrospectivos en su mayoría. Datos recientes sugieren que la reintroducción o continuación de trastuzumab mejora incluso la eficacia de otros agentes no citotóxicos como lapatinib, pertuzumab, tenipicina o DM1 en pacientes ampliamente pretratadas (23).

Son cuatro los agentes quimioterápicos recomendados en combinación con trastuzumab en primera línea: docetaxel, vinorelbina, capecitabina y paclitaxel con o sin carboplatino. Cualquiera de estos esquemas podría utilizarse en segundas líneas o posteriores.

La combinación de capecitabina y trastuzumab mostró un beneficio clínico entre el 63 y el 70% en pacientes muy pretratadas con carcinoma de mama metastásico HER2 positivo (24). El estudio alemán *GBG 26/BIG 03-05* demostró que continuar el tratamiento con trastuzumab tras la progresión mejora la actividad de la quimioterapia posterior. Este estudio randomiza 78 pacientes que habían recibido previamente tratamiento con trastuzumab a recibir capecitabina en monoterapia frente a la combinación de capecitabina con trastuzumab cada tres semanas (25). No se pudo demostrar un aumento estadísticamente significativo en supervivencia. La combinación no añade ninguna toxicidad relevante. El estudio se cerró de forma prematura, pero es el único estudio que demuestra la verdadera actividad del trastuzumab a la progresión. Estudios *in vitro* no identifican el fluorouracilo como aditivo o sinérgico con el trastuzumab. Sin embargo, la adición de capecitabina y trastuzumab tiene al menos actividad aditiva *in vivo* (26). Se podría especular que el trastuzumab tras progresión sería incluso más eficaz con otros agentes quimioterápicos, como los compuestos de platino.

Esta estrategia, aunque ha sido válida durante muchos años en parte debido a la falta de opciones más ventajosas, actualmente está en desuso, reservándose para pacientes politratadas o en las que se hayan descartado otras opciones terapéuticas.

En un estudio retrospectivo que incluyó 69 pacientes retratadas con trastuzumab tras progresión a lapatinib, el

retratamiento se asoció con una tasa de respuestas globales del 31% con una duración media de la respuesta de 8 meses (27). La SLP y la SG fueron de 5 y 15 meses respectivamente. La falta de un brazo control hace que estos resultados sean difíciles de interpretar.

### *Combinaciones de Herceptin y hormonoterapia*

La combinación de trastuzumab y anastrozol es un régimen activo en primera línea para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y RH positivos. El estudio *TAnDEM* randomiza 207 pacientes postmenopáusicas a recibir anastrozol solo o en combinación con trastuzumab (28). La combinación demostró un aumento en SLP (2 vs. 5 meses), un aumento en supervivencia global, aunque sin significación estadística (28.5 vs. 23.9 meses). La combinación mostró mayor toxicidad incluyendo fatiga, diarrea, vómitos y pirexia. Aunque este ensayo era para pacientes en primera línea de tratamiento, su uso puede individualizarse en aquellas pacientes candidatas a una segunda línea de tratamiento hormonal.

No hay evidencia del beneficio de asociar tamoxifeno a trastuzumab en pacientes premenopáusicas. Existen estudios *in vitro* que sugieren un efecto antagonístico (29). Sin embargo, dado el beneficio de la terapia combinada en mujeres postmenopáusicas, esta combinación está ampliamente aceptada para pacientes premenopáusicas que son candidatas a un tratamiento hormonal tanto en primera línea como en sucesivas.

### *PERTUZUMAB*

El ensayo *CLEOPATRA* mostró un aumento en SLP del triplete trastuzumab, pertuzumab y docetaxel como tratamiento de primera línea. La mayoría de los pacientes (90%) no habían recibido trastuzumab y en aquellos pacientes que lo habían recibido se requería un intervalo libre de progresión de 12 meses (3). Por lo tanto, este estudio no se dirigió a los pacientes en segunda línea realmente resistentes a trastuzumab. Tampoco existen datos que apoyen el uso de esta combinación más allá de la primera línea. Esta práctica no está avalada por las guías europeas (30). Los únicos datos que lo apoyan son de un estudio fase II de un solo brazo. En él se refleja que el pertuzumab tiene escasa actividad como fármaco único y que necesita el trastuzumab para actuar (31).

En este momento, los beneficios de la combinación de pertuzumab y trastuzumab tras progresión a trastuzumab en enfermedad metastásica no están claros (32,33). En un estudio de 66 pacientes que habían progresado a tratamiento con trastuzumab, la combinación de pertuzumab y trastuzumab resultó en una tasa de respuestas del 24% con una duración de la respuesta de seis meses (26). En los próximos años la utilización con más frecuencia de

pertuzumab en primera línea hará complicados estudios en líneas más avanzadas.

#### OTROS FÁRMACOS

Otro grupo de fármacos que parece tener actividad en el cáncer de mama HER2 positivo son los inhibidores de m-TOR. La vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/mTOR se ha implicado en la carcinogénesis. Las mutaciones activadoras de PI3K son habituales en el cáncer de mama, sobre todo en aquellos que son receptores positivos o HER2 positivos. Para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, la combinación de terapia endocrina y un inhibidor de mTOR, everolimus, ha demostrado ser eficaz en términos de SLP (BOLERO-2) (34) en pacientes pretratadas con terapia hormonal.

La combinación de everolimus con trastuzumab y quimioterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo se ha evaluado en el ensayo BOLERO-3. Se randomizaron 570 pacientes con progresión tras doce meses de tratamiento con trastuzumab a recibir vinorelbina y trastuzumab con everolimus o con placebo (35). Los resultados preliminares se presentaron en 2013 y se objetivó que la adición de everolimus resultó en un modesto aunque significativo aumento de SLP comparado con placebo (7 vs. 5,8 m), una tasa de respuestas similar (41 vs. 37%) y no se presentaron datos de supervivencia porque no estaban maduros. La toxicidad fue mayor en el grupo de everolimus (36).

El ensayo *BOLERO-1* ha evaluado la incorporación de everolimus en combinación con trastuzumab y paclitaxel como tratamiento de primera línea para pacientes con carcinoma localmente avanzado o metastásico; los resultados preliminares se presentaron en San Antonio 2014 y fueron negativos (37).

Otros fármacos, como la eribulina, se han combinado con trastuzumab. En un ensayo fase II se combina eribulina a las dosis estándar con trastuzumab en primera línea de enfermedad metastásica (38). Se incluyó un total de 52 pacientes que recibieron una media de 10 ciclos de eribulina y 11 de trastuzumab. La tasa de respuestas fue del 71,2% y SLP de 11,6 meses. Los efectos secundarios más frecuentes fueron neutropenia, neuropatía y fatiga. A falta de más estudios, podría ser un esquema a tener en cuenta en pacientes politratadas.

#### DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Para aquellas pacientes que tengan una buena respuesta al tratamiento y para las que se haya suspendido el tratamiento de quimioterapia, no existen datos prospectivos que ayuden a decidir si continuar o no el tratamiento con anti-HER2 y durante cuánto tiempo se debe individuali-

zar. Así, la terapia anti-HER2 se puede mantener durante años en algunas pacientes seleccionadas sin progresión de la enfermedad. También podría decirse lo mismo para aquellas pacientes que suspenden el tratamiento.

Mientras que mantener el tratamiento con terapia anti-HER2 puede aumentar el riesgo de toxicidad acumulativa (sobre todo cardiotoxicidad) y aumento de los costes sanitarios, estas consideraciones se deben balancear con el beneficio potencial en retrasar (o prevenir) la progresión de la enfermedad.

La monitorización de las pacientes se debe individualizar, incluyendo el tipo de pruebas de imagen seleccionadas y la frecuencia de las mismas.

#### METÁSTASIS CEREBRALES

Las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tienen un riesgo más elevado de metástasis cerebrales, con una incidencia que varía entre el 30 y el 55% comparado con el 5% de la población de pacientes con CMM. Las metástasis cerebrales suponen un problema importante en este subgrupo de pacientes, ocurriendo en un tercio aproximadamente de las pacientes que reciben trastuzumab. El desarrollo de metástasis cerebrales se asocia con peor supervivencia. La eficacia del tratamiento sistémico es limitada.

Para pacientes con metástasis cerebrales, la administración de terapia sistémica puede retrasar la radioterapia holocraneal. La combinación de lapatinib y capecitabina parece ser una alternativa razonable en estas pacientes. El beneficio potencial de esta combinación se demostró en el ensayo *LANDSCAPE*, en el que 45 pacientes con metástasis cerebrales se trataron con lapatinib 1.250 mg al día con capecitabina, 2.000 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 14, cada 21 días (39). El 90% de las pacientes habían sido tratadas previamente con trastuzumab. Con un seguimiento medio de 21 meses, 29 de 44 pacientes (66%) tuvieron respuestas parciales. El tiempo medio a la progresión fue de 5,5 meses, y en 32 pacientes, el primer sitio de progresión fue el sistema nervioso central. La supervivencia global a los seis meses fue del 91%. Se objetivaron efectos secundarios grado 3 y 4 en el 49% de los pacientes, incluyendo diarrea, síndrome mano-pie, fatiga y rash. Estos datos sugieren que la combinación de lapatinib y capecitabina es activa para pacientes con metástasis cerebrales de carcinoma de mama HER2 positivo que han progresado a trastuzumab. Sin embargo, este es un abordaje que no se ha comparado con el tratamiento estándar (radioterapia holocraneal). Los resultados de este estudio apoyan la utilización de lapatinib y capecitabina como una alternativa potencial a la radioterapia en este subgrupo de pacientes, asumiendo las limitaciones que tiene.

Recientemente, los resultados de un estudio aleatorizado de neratinib frente a trastuzumab en el tratamiento de primera línea del CMM demostró que evita el desa-



rollo de metástasis cerebrales en comparación con trastuzumab (40).

## CONCLUSIONES

Trastuzumab-emasina es el primer tratamiento dirigido frente al CMM HER2-positivo que ha conseguido incremento significativo tanto en tiempo a la progresión como en supervivencia global en segunda línea en pacientes que han progresado a terapia previa con trastuzumab, mejorando también la calidad de vida con un perfil de toxicidad muy favorable. Estos resultados hacen de T-DM1 la primera opción en pacientes con progresión al menos a una línea de trastuzumab. En mujeres politratadas constituye una opción de tratamiento en base a su superioridad frente a otras opciones.

Si una paciente ha progresado durante o después de una primera línea se debe recomendar TDM-1, que también podría utilizarse en tercera línea si el paciente no lo ha recibido en segunda línea. En pacientes en segunda o tercera línea que no hayan recibido pertuzumab, podría considerarse su uso en líneas más avanzadas. Para la tercera línea en pacientes que hayan recibido pertuzumab y TDM-1, las opciones a valorar son lapatinib y capecitabina, combinaciones de quimioterapia y trastuzumab y lapatinib y trastuzumab. O lapatinib en combinación con tratamiento hormonal. No existen evidencias suficientes para recomendar unas opciones sobre las otras.

Quedan muchas preguntas por responder, entre ellas el papel del T-DM1 en la primera línea de tratamiento, sus resultados en pacientes que han progresado a pertuzumab o la combinación de ambos agentes. Sin duda, la respuesta a alguna de estas preguntas la tendremos en los próximos años.

### CORRESPONDENCIA:

Ana Isabel Ballesteros García  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario de La Princesa  
C/ Diego de León, 62  
28006 Madrid  
e-mail: anabelballes@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the her-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her2. *N Engl J Med* 2001; 344:738-92.
- Swain SM, Kim SB, Cortes, et al. Final overall survival analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T) and docetaxel (D) in patients with HER2-positi-ve metastatic breast cancer (MBC). European Society of Medical Oncology Congress, Madrid 2014; Abstract 3500\_PR.
- Jimeno A, Cortés-Funes H, Colomer R. Management of metastatic breast cancer: Are we prepared to cope with our own success? *Br J Cancer* 2004;91(12):2101.
- Giordano H, Termin S, Kirshner J, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal Clin Oncol* 2014 10.1200/JCO.2013.54.0948.
- Juntilla TT, Li G, Parsons J, et al. Trastuzumab-DM (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:347-56.
- Verna S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtasine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med* 2012;doi:10.1056/NEJMoal 1209124.
- Verna S, Miles D, Gianni L, et al. Updated overall survival results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtasine ( T-DM1) vs capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. European Society of Medical Oncology Congress, Vienna 2012; Abstract.
- Weslau M, Dieras V, Sohn J, et al. Patient –reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtasine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor –positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2013; doi 10.1002/28465.
- Krop IE, Kim SB, González A, et al. Trastuzumab emtasine versus treatment of physician’s choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): A randomized open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; doi.org/10.1016/S1470-2015 (14)70178-0.
- Ellis P, Barrios C, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtasine (T-DM1) +- pertuzumab (P) vs. trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: primary results from the MARIANNE study. ASCO meeting 2015; Abstract 507.
- Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with Her-2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919.
- Geyer CE, Forsyer J, Lindsquit D, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2 positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733.
- Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: Final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15:924.
- Clayton AJ, Danson S, Jolly S, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:639-43.
- Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against Her-2 –overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cell. *Cancer Res* 2006;66:1630-9.
- Blackwell KL, Burnstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-30.
- Blackwell K, Burnstein H, StornioloA, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positi-ve metastatic breast cancer: Final results from the EGF104900. *Journal Clin Oncol* 2012;30:2585-92.
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer 2015.
- Cardoso F, Fallow Field L, Costa A, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Supl. 6):vi25-vi30.

21. Johnston S, Pippen J Jr, Pivov X, et al. Lapatinib combined with letrozol versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538.
22. Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C, et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:739-49.
23. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burnstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER-2 positive metastatic breast cancer progression on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(44s):-suppl; abstr 1015.
24. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol* 2007;25:3246-50.
25. Von Minckwitz G, Du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2- positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/ Breast International Group 03-05 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006.
26. Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Tanaka Y. Antitumor activity of combinations of anti-Her2 antibody trastuzumab and oral fluoropyrimidines capecitabine/ford in human breast cancer models. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 2002;49:211-6.
27. Gori S, Montemurro F, Spazzapan S, et al. Retreatment with trastuzumab based-therapy after disease progression following lapatinib in Her2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23:1436.
28. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529.
29. Montero S, Cortés-Funes H, Colomer R, et al. Trastuzumab plus tamoxifen: Anti-proliferative and molecular interactions in breast carcinoma. *Breast C Res* 2004;86:125-87.
30. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) *Annals Oncol* 2014:1-18.
31. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: Activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1594-600.
32. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor-2 positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138.
33. Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, et al. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:2710.
34. Baselga J, Campono M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
35. O'Regan R, Ozguroglu M, Andre F, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and vinorelbine in trastuzumab-resistant, advanced breast cancer (BOLERO-3). *J Clin Oncol* 2013;31s:abst 505.
36. André F, O'Regan R, Ozguroglu M, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, Her-2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:580-91.
37. Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z, et al. Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and paclitaxel as first-line therapy in women with HER-2 advanced breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S6-01. Dec 2014.*
38. Wilks S, Puhalla S, O'Shaughnessy J, et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic Her2-positive breast cancer. *Clin Br Cancer* 2014;14(6):405-12.
39. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from Her-2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): A single group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:64.
40. Ahmad A, Colomer R, Bondarenko I, et al. Efficacy and CNS progression analysis from the randomized phase 2 trial of neratinib + paclitaxel vs. trastuzumab + paclitaxel as first-line treatment for HER2+ metastatic breast cancer. Presented at ASCO meeting 2015, Abstract 610.

# Tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico hormonossensible HER2 negativo

P. KHOSRAVI-SHAHI, L. CABEZÓN GUTIÉRREZ, S. CUSTODIO CABELLO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Torrejón. Madrid*

## RESUMEN

Aproximadamente, el 70%-80% de los cánceres de mama metastásico (CMM) expresan receptores hormonales (RRHH) y la hormonoterapia es el tratamiento más recomendado en estos casos. En las mujeres premenopáusicas con CMM con RRHH-positivos y HER2 negativo el tratamiento más recomendado consiste en la combinación de un análogo de LHRH con tamoxifeno o con un inhibidor de aromatasa (IA), mientras que en las mujeres postmenopáusicas los IA no esteroideos (letrozol y anastrozol) constituyen los fármacos de primera elección. En un futuro es posible que la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 (como palbociclib) más un tratamiento hormonal se convierta en el tratamiento estándar en este contexto clínico. En las pacientes con enfermedad agresiva la quimioterapia de primera línea es el tratamiento más adecuado, siendo la monoquimioterapia (como paclitaxel semanal, docetaxel, antraciclinas, capecitabina), la poli-quimioterapia (como la combinación de gemcitabina-paclitaxel) o la combinación de bevacizumab más paclitaxel o capecitabina las opciones terapéuticas más aceptadas.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama metastásico. HER2 negativo. Tratamiento hormonal. Revisión.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres en los países industrializados. La incidencia estimada de cáncer de mama en Europa es de 88/100.000 habitantes, y la mortalidad asociada de 24/100.000 habitantes (1). En España se diagnostican aproximadamente unos 25.000 casos nuevos de cáncer de mama al año, es decir, que aproximadamente una de cada 8-10 mujeres españolas desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida. En los países industrializados la inmensa mayoría de los

## ABSTRACT

*Approximately 70%-80% of metastatic breast cancers (MBC) express hormone receptors (HR) and hormone therapy is the most recommended treatment in these cases. In premenopausal women with MBC with HR-positive and HER-2-negative the most recommended treatment is the combination of an LHRH analogue with tamoxifen or with an aromatase inhibitor (AI); whereas in postmenopausal women nonsteroidal AIs (anastrozole and letrozole) are the drugs of first choice. In the future it is possible that the combination of an inhibitor of CDK 4/6 (palbociclib) with hormone therapy might become the standard treatment in this setting. In patients with aggressive disease first-line chemotherapy is the most appropriate treatment, being monochemotherapy (weekly paclitaxel, docetaxel, anthracyclines, capecitabine), polichemotherapy (as the combination of gemcitabine-paclitaxel) or the combination of bevacizumab plus paclitaxel or capecitabine the most accepted therapeutic options.*

**KEY WORDS:** *Metastatic breast cancer. HER-2 negative. Hormone therapy. Review.*

casos (94%-96%) se diagnostica en estadios localizados (confinado a la mama con o sin metástasis ganglionares) gracias a un mayor acceso a la asistencia sanitaria y a los programas de cribado poblacional. Sin embargo, el 4%-6% de los casos se presenta en forma de enfermedad avanzada al diagnóstico, y a pesar de los avances terapéuticos hasta el 30-40% de las pacientes con enfermedad localizada desarrollará recidiva de su enfermedad tumoral (2-4).

Por otra parte, el cáncer de mama no es una enfermedad única, sino un conjunto de enfermedades neoplásicas molecularmente diferentes que tienen en común su origen

en el epitelio de la glándula mamaria. Se han descrito al menos 5 subtipos moleculares intrínsecos diferentes: *luminal A*, *luminal B*, *human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-enriched*, *claudin-low*, y *basal-like* (5,6). Cada uno de estos subtipos moleculares intrínsecos presenta un comportamiento biológico distinto, lo que conlleva un pronóstico y una respuesta al tratamiento diferentes. De esta forma, actualmente sabemos que los tumores luminales A son los tumores con mayor hormonosensibilidad. Sin embargo, no hay una correlación perfecta entre el perfil inmunohistoquímico y el perfil genético en el cáncer de mama (7). Y la realidad probablemente sea aún más compleja, como lo sugiere un estudio reciente en el que se describen 10 subtipos diferentes de cáncer de mama (*integrative clusters*) (8).

A pesar de los importantes avances acaecidos en las últimas dos décadas en el conocimiento de la biología molecular de cáncer de mama y en su tratamiento, el cáncer de mama metastásico continúa siendo una enfermedad incurable por lo general. En el contexto metastásico la mediana de la supervivencia global (SG) es de unos 24-36 meses en su conjunto, si bien en los tumores hormonosensibles con enfermedad indolente puede llegar a ser más larga, de hasta 48-54 meses. Por ello, los objetivos del tratamiento para la mayoría de las pacientes con cáncer de mama metastásico continúan siendo la paliación de los síntomas, la mejoría de la calidad de vida y el aumento de la supervivencia, sopesando en todo momento la relación beneficio-riesgo (toxicidad) (9,10).

Aproximadamente, el 70%-80% de los cánceres de mama metastásico presentan receptores hormonales (RRHH) positivos y la hormonoterapia es el tratamiento de primera línea más recomendado en estos casos, siempre y cuando no exista una crisis visceral o una rápida progresión de la enfermedad tumoral que comprometa la vida de la paciente a corto plazo. Además, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama metastásico hormonosensible reciben varias líneas de hormonoterapia (11-14).

Sin embargo, algunos casos de cáncer de mama metastásico con RRHH-positivos y HER2 negativo son candidatos a iniciar quimioterapia en primera línea de tratamiento debido a la presencia de una enfermedad más agresiva, caracterizada por una gran carga tumoral (crisis visceral, metástasis viscerales múltiples y/o enfermedad sintomática), enfermedad tumoral rápidamente progresiva, intervalo libre de enfermedad corto ( $\leq 24$  meses), y/o situación de hormonorrefractoriedad. Estas pacientes representan un subgrupo de mal pronóstico, con medianas de SG cercanas a los 24 meses con los esquemas convencionales de quimioterapia (15,16).

#### HORMONOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON RRHH-POSITIVOS Y HER2 NEGATIVO: ENFERMEDAD HORMONOSENSIBLE

El tratamiento hormonal de primera línea en cáncer de mama metastásico hormonosensible varía según el esta-

do menstrual de la paciente y el tratamiento hormonal previo que haya podido recibir.

En las mujeres premenopáusicas el tratamiento hormonal más estándar es la combinación del tamoxifeno con un análogo de LHRH según los resultados vertidos por un meta-análisis (17). En este meta-análisis de cuatro ensayos clínicos se incluyeron un total de 506 pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico que habían sido aleatorizadas a recibir un análogo de LHRH solo o la combinación de tamoxifeno con un análogo de LHRH. El tratamiento hormonal combinado se asoció con un incremento significativo en términos de supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuestas objetivas (TRO) y SG. La adición de tamoxifeno al análogo de LHRH redujo significativamente el riesgo relativo de progresión en un 30% (Hazard Ratio [HR] = 0,70;  $p = 0,0003$ ), y de muerte en un 22% (HR = 0,78;  $p = 0,02$ ) en este meta-análisis. En la práctica clínica la combinación de un análogo de LHRH con un inhibidor de aromatasas supone una alternativa terapéutica a la mencionada combinación en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico con RRHH-positivos y HER2 negativo.

En las mujeres postmenopáusicas existen más alternativas terapéuticas disponibles, aunque el tratamiento hormonal más estándar consiste en el uso de un inhibidor de aromatasas de tercera generación, sobre todo no esteroideo (letrozol o anastrozol). Varios ensayos clínicos de fase III aleatorizados evaluaron la eficacia y la seguridad de los inhibidores de aromatasas de tercera generación frente a tamoxifeno en primera línea de tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con RRHH-positivos (Tabla I).

Un análisis combinado de dos ensayos clínicos aleatorizados demostró la superioridad de anastrozol frente a tamoxifeno en primera línea de tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RRHH-positivos (18). En este análisis, con un total de 1.021 pacientes incluidas, en el subgrupo de pacientes con RRHH positivos (~60% de la población total) se objetivó un incremento significativo en la SLP a favor del tratamiento con anastrozol, con medianas de SLP de 10,7 meses para anastrozol frente a 6,4 meses para tamoxifeno ( $p = 0,022$ ). Otro ensayo clínico de fase III también demostró la superioridad de letrozol frente a tamoxifeno en primera línea de tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RRHH-positivos en términos de SLP (mediana de 9,4 meses vs. 6,0 meses; HR = 0,72;  $p < 0,0001$ ) y de TRO (32% vs. 21%;  $p = 0,0002$ ). La mediana de SG fue también superior en la rama de letrozol, aunque dicha diferencia no alcanzó la significación estadística probablemente por el efecto de cruce de tratamiento (medianas de 34 meses vs. 30 meses;  $p > 0,05$ ) (19). Un cuarto ensayo clínico de fase III evaluó la eficacia de exemestano (inhibidor de aromatasas esteroideo) en comparación con tamoxife-

TABLA I

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE HORMONOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA DEL TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON RRHH-POSITIVOS Y HER2 NEGATIVO

<i>Tipo de hormonoterapia</i>	<i>Mediana SLP</i>	<i>TRO</i>	<i>Mediana SG</i>
Inhibidores de aromatasa	10-13 meses	32%-46%	38-41 meses
Tamoxifeno	6-8 meses	20%-30%	30 meses
Fulvestrant 500 mg	23,4 meses	–	54 meses
Fulvestrant más inhibidor de aromatasa	11-15 meses	–	38-48 meses

no en el mismo contexto con resultados similares (20). En este estudio con un total de 371 pacientes incluidas se objetivó un incremento significativo tanto en la TRO (46% vs. 31%; odds ratio = 1,85; p = 0,005) como en la mediana de SLP (9,9 meses vs. 5,8 meses; Wilcoxon p = 0,028) a favor del tratamiento con exemestano.

Varios ensayos clínicos aleatorizados tanto en el contexto metastásico como adyuvante de cáncer de mama no han demostrado diferencias significativas en términos de eficacia entre los tres inhibidores de aromatasa de tercera generación.

En resumen, los tres inhibidores de aromatasa de tercera generación son más eficaces que tamoxifeno en primera línea de tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RRHH-positivos y HER2 negativo, sin que existan diferencias significativas entre ellos en términos de eficacia.

Fulvestrant a dosis altas constituye otra alternativa terapéutica a los inhibidores de aromatasa y al tamoxifeno en las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado hormonosensible. Fulvestrant es un antagonista competitivo del RE con una afinidad comparable a estradiol, capaz de bloquear las acciones tróficas de los estrógenos sin actividad agonista parcial (de tipo estrógeno). El mecanismo de acción está asociado con la regulación a la baja de los niveles de la proteína del RE. Los ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama han mostrado que fulvestrant regula significativamente a la baja la proteína del RE en los tumores con RE positivos en comparación con placebo; junto con un descenso significativo también en la expresión del RP, consecuente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos (21,22).

Un estudio clínico de fase III demostró la no inferioridad de fulvestrant a dosis bajas de 250 mg intramuscular administrado una vez al mes en comparación con tamoxifeno en el tratamiento de primera línea de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RRHH-positivos (mediana de SLP de 8,2 meses para fulvestrant vs. 8,3 meses para tamoxifeno; HR = 1,10; p = 0,39) (23). Posteriormente, el ensayo clínico de fase III, CONFIRM, demostró que las dosis altas de fulvestrant con dosis de carga (500 mg intramuscular los días

1º, 14º y 28º, seguido de 500 mg cada 28 días) eran más eficaces que la dosis bajas (24,25). Las dosis altas, en comparación con las dosis bajas de fulvestrant, se asociaron con un incremento significativo tanto en términos de SLP (mediana de 6,5 meses vs. 5,5 meses; HR = 0,80; p = 0,006), como de SG (mediana de 26,4 meses vs. 22,3 meses; HR = 0,81; p = 0,02). El ensayo clínico de fase II, FIRST, comparó la eficacia y la seguridad de fulvestrant a dosis altas con anastrozol en primera línea de tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con RRHH positivos. En este estudio la SLP fue significativamente superior en la rama de fulvestrant en comparación con la rama de anastrozol (medianas de 23,4 meses vs. 13,1 meses; HR = 0,66; p = 0,01), y esto se tradujo también en un incremento significativo en la SG (mediana de 54,1 meses para fulvestrant vs. 48,4 meses para anastrozol; HR = 0,70; p = 0,041) (26).

Además, se han llevado a cabo dos ensayos clínicos de fase III que evaluaron la eficacia y la seguridad de la adición de fulvestrant a un inhibidor de aromatasa en primera línea de tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RRHH-positivos. En el primer ensayo clínico (estudio FACT), la adición de fulvestrant a dosis de 250 mg con dosis de carga a anastrozol no consiguió mejorar los parámetros de eficacia (27). Sin embargo, en el segundo estudio de fase III, la adición de fulvestrant a anastrozol se asoció con un incremento significativo en términos de SLP (mediana de 15 meses vs. 13,5 meses; HR = 0,80; p = 0,007) y de SG (medianas de 47,7 meses vs. 41,3 meses; HR = 0,81; p = 0,049) (28).

#### LA COMBINACIÓN DE NUEVOS AGENTES BIOLÓGICOS CON EL TRATAMIENTO HORMONAL DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON RRHH-POSITIVOS Y HER2 NEGATIVO

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con una alta afinidad al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), principal mediador de la angiogénesis tumoral, bloqueando su acción al

impedir su unión a su receptor específico (VEGFR-2) (29,30). Es por tanto un agente anti-angiogénico puro, cuya adición a la quimioterapia de primera línea en cáncer de mama metastásico HER2 negativo se asoció con incrementos significativos en términos de SLP y TRO (31). De la misma forma, un ensayo clínico de fase III aleatorizado evaluó la eficacia y la seguridad de la adición de bevacizumab al tratamiento hormonal de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico con RRHH-positivos y HER2 negativo (32). En el estudio LEA, con un total de 374 pacientes evaluables, la adición de bevacizumab al tratamiento hormonal (letrozol o fulvestrant) se asoció con un incremento de 4,9 meses en la mediana de SLP que no alcanzó la significación estadística (medianas de 14,4 meses para la hormonoterapia vs. 19,3 meses para la combinación; HR = 0,83; p = 0,126). Tampoco hubo diferencias significativas en términos de SG. Por tanto, la conclusión de este estudio fue que la adición de bevacizumab no incrementaba la eficacia del tratamiento hormonal en este contexto clínico.

Un nuevo grupo de fármacos anti-neoplásicos denominados inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDK 4/6) han obtenido resultados muy prometedores en combinación con el tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de mama avanzado. Palbociclib (PD-0332991) es el primer fármaco de este grupo que se ha investigado en este contexto. Palbociclib es un inhibidor de CDK 4/6 de administración oral, que ha demostrado en estudios preclínicos que es capaz de inhibir el crecimiento de células de cáncer de mama con expresión de RE. En el estudio de fase II, PALOMA-1/TRIO-18, se evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de palbociclib con letrozol en el tratamiento de primera línea de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RRHH-positivos y HER2 negativo (33). En este estudio 165 pacientes fueron aleatorizadas a recibir letrozol solo o la combinación de palbociclib más letrozol. La mediana de SLP fue de 10,2 meses para la rama de letrozol en monoterapia y de 20,2 meses para la rama de la combinación con palbociclib (HR = 0,49; p = 0,0004). En este estudio la incidencia de neutropenia G3-4 fue mayor en la rama de la combinación (54% vs. 1%). Por tanto, en este estudio la adición de palbociclib a letrozol prácticamente duplicó la mediana de SLP, reduciendo significativamente el riesgo de progresión o de muerte en un 51%. Los resultados del ensayo clínico de fase III en marcha determinará el verdadero papel de palbociclib en este contexto de la enfermedad.

Por otra parte, también se ha ensayado la combinación de los inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) con el tratamiento hormonal en diversos contextos de cáncer de mama avanzado con RRHH-positivos. El ensayo clínico de fase III aleatorizado, BOLERO-2 demostró un beneficio significativo en términos de SLP con la adición de everolimus a exemestano (medianas de SLP de 6,9 meses con everolimus más

exemestano vs. 2,8 meses con placebo más exemestano; HR = 0,43; p < 0,001) en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RRHH-positivos que hubieran progresado a un inhibidor de aromatasas no esteroideo (letrozol y anastrozol) (34). Sin embargo, en este estudio no hubo diferencias significativas en términos de SG entre las dos ramas de tratamiento (HR = 0,89; p = 0,14) (35).

En resumen, probablemente en un futuro próximo el nuevo estándar del tratamiento de primera línea de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con RRHH-positivos y HER2 negativo sea la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 con un inhibidor de aromatasas.

#### QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON RRHH-POSITIVOS Y HER2 NEGATIVO: ENFERMEDAD AGRESIVA

En general las diferentes guías clínicas definen el cáncer de mama metastásico con RRHH-positivos y HER2 negativo con enfermedad agresiva por los siguientes criterios (36-38):

- Presencia de gran carga tumoral (metástasis viscerales múltiples, enfermedad visceral rápidamente progresiva, amenazante de vida y/o múltiples localizaciones metastásicas).
- Pacientes sintomáticas.
- Intervalo libre de enfermedad corto ( $\leq$  24 meses).
- Situación de hormonorrefractariedad.

En estas situaciones clínicas se recomienda el uso de quimioterapia como el tratamiento de primera línea. Como norma general, en las distintas guías clínicas se recomienda el uso de la monoquimioterapia secuencial sobre la poli-quimioterapia, dado que la poli-quimioterapia se suele asociar a una mayor TRO y SLP, con un modesto impacto en la SG sólo demostrado en unos pocos ensayos clínicos, a expensas de una mayor toxicidad y empeoramiento de la calidad de vida de las pacientes (39-41).

La combinación de una monoquimioterapia (paclitaxel semanal o capecitabina) con bevacizumab supone una alternativa más eficaz y mejor tolerada que la poli-quimioterapia (Tabla II).

Tres ensayos clínicos aleatorizados de fase III y un meta-análisis de estos tres estudios demostraron la eficacia y la seguridad de la combinación de bevacizumab con quimioterapia en primera línea de tratamiento de cáncer de mama avanzado HER2 negativo (42-45). La adición de bevacizumab a paclitaxel semanal en el ensayo E2100 se asoció con un incremento significativo en la mediana de SLP de 5,5 meses (5,8 meses para paclitaxel vs. 11,3 meses para la combinación con bevacizumab; HR = 0,48; p < 0,0001). Esto suponía una reducción del 52% en el riesgo relativo de progresión de la enfermedad a favor de la rama de combinación con bevacizumab. En este

TABLA II

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS DIFERENTES ESQUEMAS Y COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2 NEGATIVO

<i>Tipo de quimioterapia</i>	<i>Mediana SLP</i>	<i>TRO</i>	<i>Mediana SG</i>
Taxano en monoterapia	6-8 meses	22%-46%	25-32 meses
Antraciclina en monoterapia	~7 meses	38%	~19 meses
Combinación de antraciclina más taxano	~8 meses	57%	~20 meses
Gemcitabina más paclitaxel	~6 meses	41%	~19 meses
Bevacizumab más paclitaxel	11-12 meses	44%-49%	27-31 meses
Bevacizumab más capecitabina	8-9 meses	27%-35%	26 meses
Mantenimiento con bevacizumab más capecitabina	16,4 meses	–	42,3 meses

estudio también hubo un incremento significativo en la TRO del 26,7% a favor de la combinación con bevacizumab (48,9% vs. 22,2%;  $p = 0,0001$ ). Aunque no hubo diferencias significativas en las medianas de SG en el ensayo E2100, se observó un incremento significativo del 7,8% en la probabilidad de SG al año a favor de la combinación con bevacizumab (81,2% vs. 73,4%;  $p = 0,01$ ). En los otros dos ensayos clínicos de fase III y en el meta-análisis también se evidenció un incremento significativo en términos de SLP y TRO a favor de la combinación con bevacizumab. En el meta-análisis la adición de bevacizumab a la quimioterapia de primera línea se asoció con una reducción significativa en el riesgo relativo de progresión del 36% (HR = 0,64; IC95%: 0,57-0,71). Sin embargo, tampoco hubo diferencias significativas en términos de SG. El estudio TURANDOT fue el cuarto ensayo clínico de fase III que evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de bevacizumab con quimioterapia (capecitabina vs. paclitaxel) en primera línea de tratamiento de cáncer de mama avanzado HER2 negativo, con el objetivo primario de demostrar la no inferioridad de la combinación de bevacizumab más capecitabina en comparación con la combinación de bevacizumab más paclitaxel en términos de SG. En este estudio el HR para la SG fue de 1,04 (IC97,5%:  $-\infty$ ; 1,69;  $p = 0,059$ ). Con estos resultados no se alcanzó el criterio pre-especificado de no inferioridad para el análisis interino de la SG. Los objetivos secundarios del estudio fueron significativamente superiores en la rama de bevacizumab más paclitaxel. La TRO en la rama de paclitaxel fue del 44% vs. el 27% en la rama de capecitabina ( $p < 0,0001$ ). La SLP también fue significativamente superior en la rama de la combinación de bevacizumab más paclitaxel (mediana de 11,0 meses vs. 8,1 meses; HR = 1,36;  $p = 0,0052$ ) (46). Un análisis del subgrupo de pacientes con RRHH-positivos del estudio TURANDOT, demostró la eficacia de la combinación de bevacizumab con quimioterapia como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico con enfermedad agresiva. En este análisis de subgrupo no hubo diferencias

clínicamente relevantes en la SG entre las dos ramas de tratamiento (HR = 0,92;  $p = 0,628$ ). Sin embargo, la SLP y la TRO fueron significativamente superiores para la combinación de bevacizumab más paclitaxel. La mediana de SLP fue de 12,7 meses en la rama de paclitaxel frente a 8,4 meses en la rama de capecitabina (HR = 1,31;  $p = 0,0300$ ). La TRO en la rama de paclitaxel fue del 42% vs. el 30% en la rama de capecitabina ( $p = 0,007$ ) (47). Por último, un quinto ensayo clínico de fase III (IMELDA) evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento de mantenimiento con la combinación de bevacizumab más capecitabina (en comparación con el tratamiento de continuación con bevacizumab en monoterapia) en ausencia de progresión de la enfermedad tras una fase de inducción con la combinación de bevacizumab más docetaxel (por 3-6 ciclos) en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2 negativo, objetivando un incremento significativo tanto en términos de SLP (mediana de 11,9 meses vs. 4,3 meses; HR = 0,38;  $p < 0,0001$ ); como de SG (mediana de 39,0 meses vs. 23,7 meses; HR = 0,43;  $p = 0,0003$ ) a favor de la rama de mantenimiento de bevacizumab más capecitabina (48).

#### CONCLUSIONES

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad incurable y los objetivos principales del tratamiento consisten en prolongar la supervivencia, controlar los síntomas, y mejorar y mantener la calidad de vida de los pacientes. Aproximadamente, el 70%-80% de los cánceres de mama metastásicos expresa RRHH y la hormonoterapia es el tratamiento más recomendado en estos casos en la primera línea, siempre y cuando no exista una crisis visceral o una rápida progresión de la enfermedad tumoral que pueda comprometer la vida de la paciente en un corto plazo de tiempo. Además, la mayoría de los pacientes con cáncer de mama metastásico hormonosensible recibe varias líneas de hormonoterapia a lo largo

de la evolución de su enfermedad. Actualmente, el tratamiento de elección en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico con RRHH-positivos y HER2 negativo, candidatas al tratamiento hormonal, consiste en la combinación de un análogo de LHRH con tamoxifeno o con un inhibidor de aromatasas como alternativa, mientras que en las mujeres postmenopáusicas los inhibidores de aromatasas no esteroideos de tercera generación (letrozol y anastrozol) constituyen los fármacos de primera elección. En un futuro es posible que la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 (como palbociclib) con un tratamiento hormonal se convierta en el tratamiento estándar en este contexto clínico.

En las pacientes con enfermedad agresiva la quimioterapia de primera línea es el tratamiento más adecuado, siendo la monoquimioterapia (como paclitaxel semanal, docetaxel, antraciclinas, capecitabina), la poliquimioterapia (como la combinación de gemcitabina-paclitaxel) o la combinación de bevacizumab con paclitaxel o capecitabina las opciones terapéuticas más aceptadas.

#### CORRESPONDENCIA:

Parham Khosravi-Shahi  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario de Torrejón  
C/ Mateo Inurria, s/n  
28850 Torrejón de Ardoz, Madrid  
e-mail: drkhosravi@hotmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of Cancer* 2010;46:765-81.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/).
3. Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. EUROCORE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94 - results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14(Supl. 5):v61-118.
4. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005;10(Supl. 3):20-9.
5. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12:R68.
6. Perou CM, Parker JS, Prat A, Ellis MJ, Bernard PS. Clinical implementation of the intrinsic subtypes of breast cancer. *Lancet Oncol* 2010;11:718-9.
7. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;Sep 13.
8. Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012;486:346-52.
9. Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2006;33(1 Supl. 2):S2-5.
10. Gralow JR. Optimizing the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(Supl. 1):S9-S15.
11. Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3,655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005;123:541-6.
12. Thomssen C, Harbeck N. ABC2 Consensus Conference on Advanced Breast Cancer: Brief Summary of the Consensus Panel on Saturday November 9, 2013. *Breast Care (Basel)* 2013;8:455-6. doi: 10.1159/000357416.
13. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014;23:489-502. doi: 10.1016/j.breast.2014.08.009.
14. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012;21:242-52.
15. Tevaarwerk AJ, Gray RJ, Schneider BP, et al. Survival in patients with metastatic recurrent breast cancer after adjuvant chemotherapy: Little evidence of improvement over the past 30 years. *Cancer* 2013;119:1140-8.
16. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
17. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-53.
18. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-58.
19. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-9.
20. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:4883-90.
21. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:3396-403.
22. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386-95.
23. Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1605-13.
24. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594-600.
25. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014 ;106:djt337. doi: 10.1093/jnci/djt337.
26. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:503-11.
27. Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: An open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1919-25.



28. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435-44.
29. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008;358:2039-49.
30. Chhieng DC, Tabbara SO, Marley EF, et al. Microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in infiltrating lobular mammary carcinoma. *Breast J* 2003;9:200-7.
31. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
32. Martín M, Loibl S, von Minckwitz G, et al. Phase III Trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: The letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) Study. *J Clin Oncol* 2015;33:1045-52.
33. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25-35.
34. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
35. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014;25:2357-62.
36. Llombart Cussac A, de la Haba Rodríguez J, Ruiz Simón A, et al. SEOM clinical guidelines for the management of metastatic breast cancer 2013. *Clin Transl Oncol* 2013; DOI 10.1007/s12094-013-1095-0.
37. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Supl. 7):vii11-vii19. DOI:10.1093/annonc/mds232.
38. Schnipper LE, Lyman GH, Blayney DW, et al. American Society of Clinical Oncology 2013 Top Five List in Oncology. *J Clin Oncol* 2013;31:4362-71.
39. Piccart-Gebhart M, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1980-6.
40. Albain K, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-7.
41. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.
42. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al. Independent review of E2100: A phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4966-72.
43. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3239-47.
44. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clin Oncol* 2011;29:1252-60.
45. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray R, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2010;28:15s(Supl.; abstr 1005).
46. Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: Interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol* 2013;14:125-33.
47. Kahán Z, Petruzelka L, Eniu A, et al. First-line bevacizumab plus chemotherapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Subgroup analysis of the open-label non-inferiority TURANDOT phase III trial. Presented at the American Association for Cancer Research Annual Meeting, Washington, DC, USA, April 6-10, 2013 (poster LB-177).
48. Gligorov J, Doval D, Bines J, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1351-60.

# Tratamiento de segunda y sucesivas líneas del cáncer de mama RE+ y HER2-

F.J. CARABANTES OCÓN

*Servicio de Oncología Médica. UGC Intercentros Hospital Regional Universitario y Hospital Virgen de la Victoria. Málaga*

## RESUMEN

El arsenal terapéutico del cáncer de mama metastásico ha aumentado en los últimos años. Un mayor conocimiento de los mecanismos de resistencia endocrina está permitiendo identificar nuevas dianas y el desarrollo de nuevas drogas en cáncer de mama hormonodependiente. En este artículo se revisan las opciones terapéuticas hormonales en 2ª línea y posteriores para cáncer de mama metastásico RH+ y HER2-.

**PALABRAS CLAVE:** Fulvestrant. Everolimus. Palbociclib. Resistencia endocrina.

## ABSTRACT

*The therapeutic arsenal of the metastatic breast cancer has increased in recent years. A better understanding of the endocrine resistance mechanisms is allowing to identify new targets and the development of new drugs in hormone-dependent breast cancer. Hormonal therapy in 2nd line and later for HR+ and HER2- metastatic breast cancer are reviewed in this article.*

**KEY WORDS:** Fulvestrant. Everolimus. Palbociclib. Endocrine resistance.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la consideración pronóstica del cáncer de mama metastásico (CMM) sigue siendo la de enfermedad no curable, pero la perspectiva está cambiando gracias al aluvión de conocimientos biológicos tumorales que se está acumulando, y a los avances en recursos biotecnológicos disponibles.

La terapia hormonal es la terapia sistémica fundamental para cáncer de mama avanzado RH+ HER2-. Los objetivos de este tratamiento serían mejorar la supervivencia, maximizar la calidad de vida y retrasar el inicio de la QT. Hay que considerar diferentes factores cuando se elige el tratamiento sistémico, incluyendo la expresión de receptores hormonales, localización y extensión de la enfermedad, intervalo libre de enfermedad (o de progresión), síntomas, *performance status*, coste/efectividad o preferencias personales, entre otros. El consenso general establece que todas

las pacientes con enfermedad RH+ HER2-, no agresiva o sin compromiso vital, deberían recibir terapia hormonal, y en caso de respuesta, o de beneficio clínico, deberían continuar con líneas hormonales subsiguientes (1).

Desafortunadamente, no todas las pacientes responden (resistencia primaria o *de novo*), e incluso aquellos casos que inicialmente responden posteriormente recaerán o progresarán en un tiempo variable (resistencia adquirida) (2), siendo finalmente necesario el concurso de la QT en algún momento de la historia natural de la enfermedad. Comprender y revertir los mecanismos de resistencia de las células con receptores hormonales positivos permitiría optimizar la secuencia de la terapia hormonal disponible e identificar dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevas moléculas. Siguen sin conocerse bien los mecanismos de tales resistencias, pero después de una prolongada privación estrogénica, las células podrían adquirir una hipersensibilidad estrogénica que

permitiría su crecimiento en presencia de bajos niveles de estrógenos (resistencia adquirida) (3). Otros mecanismos de resistencia que se han propuesto son (2-5): a) cambios en el receptor estrogénico, incluyendo una reducción de su expresión, o cambios conformacionales por mutaciones u otros cambios génicos; b) pérdida de expresión del receptor de progesterona (sobre todo relacionada con resistencia a tamoxifeno); c) sobreexpresión de moléculas coactivadoras como AIB1 (coactivador del receptor nuclear 3), o reducción de la expresión de moléculas correpresoras como NCOR1 (correpresor del receptor nuclear 1); d) por otra parte, la sobreexpresión de receptores de factores de crecimiento como EGFR, HER2 o IGFR interfiere con la actividad de receptores estrogénicos a través de un sistema complejo de interrelación bidireccional (CROSS-TALK); y e) por último, alteraciones en el ciclo celular o en otras moléculas implicadas en la respuesta a terapias hormonales están asociadas con resistencia endocrina adquirida, tales como amplificación o sobreexpresión de ciclinas.

La práctica terapéutica habitual en tumores hormono-dependientes con respuesta inicial, que sufren progresión o recaídas no agresivas (sin compromiso vital), sigue siendo el cambio a una nueva línea hormonal. Algunas de las limitaciones en el tratamiento hormonal durante muchos años han sido la falta de agentes hormonales para administrar de forma secuencial y el difícil manejo de la resistencia endocrina. En los últimos años, la incorporación de nuevas estrategias hormonales ha permitido establecer un nuevo orden terapéutico más eficiente (Fig. 1). Así, tras progresión a la primera línea de hormonoterapia, las opciones terapéuticas actuales con mayor evidencia científica incluyen inhibidores de aromatasa, antagonista del receptor estrogénico (fulvestrant), exemestano + everolimus, o quimioterapia (en pacientes con resistencia primaria). Otras opciones hormonales clásicas como acetato de megestrol, cuando se consideren indicadas, han quedado relegadas a líneas mucho más avanzadas del tra-

tamiento ( $\geq 3^{\text{a}}$  línea). Se están desarrollando otras estrategias terapéuticas con el objetivo de superar la resistencia y retrasar la QT sistémica para CMM RH+. Se han investigado agentes antiangiogénicos y fármacos inhibidores de EGFR, HER2, PI3K/Akt/mTor, histona deacetilasa, Src, IGF-1R, o CDK 4/6. Entre estos, los inhibidores CDK 4/6 y los inhibidores histona deacetilasa son particularmente prometedores basados en los resultados de dos ensayos en fase II (6,7) que han evaluado su eficacia en pacientes con CMM en una primera línea de tratamiento o después de progresión a una terapia previa con un inhibidor de aromatasa no esteroideo (IANE). Por otra parte, los estudios de secuenciación genómica están evaluando la correlación entre biomarcadores predictivos y el beneficio de agentes dirigidos, para intentar identificar los subgrupos de pacientes que más probablemente se beneficien del tratamiento, y para generar hipótesis sobre las que diseñar futuros ensayos de agentes dirigidos y combinaciones con terapia endocrina (8).

#### OPCIONES TERAPÉUTICAS HORMONALES EN 2ª LÍNEA Y POSTERIORES

##### INHIBIDORES DE AROMATASA

Los inhibidores de aromatasa de 3ª generación no esteroideos (anastrozol y letrozol) y esteroideo (exemestano), muestran una actividad inhibitoria enzimática (reversible e irreversible, respectivamente), que es más potente que la de sus predecesores. Ambos inhibidores, esteroideos y no esteroideos, demostraron su superioridad sobre acetato de megestrol en 2ª línea (9,10), y también quedó demostrado que ambos se podían administrar de forma secuencial, indicando una falta de resistencia cruzada completa entre ellos (11). Además de su indicación en monoterapia, y como revisaremos en los siguientes apartados, estos fármacos también se han ensayado en

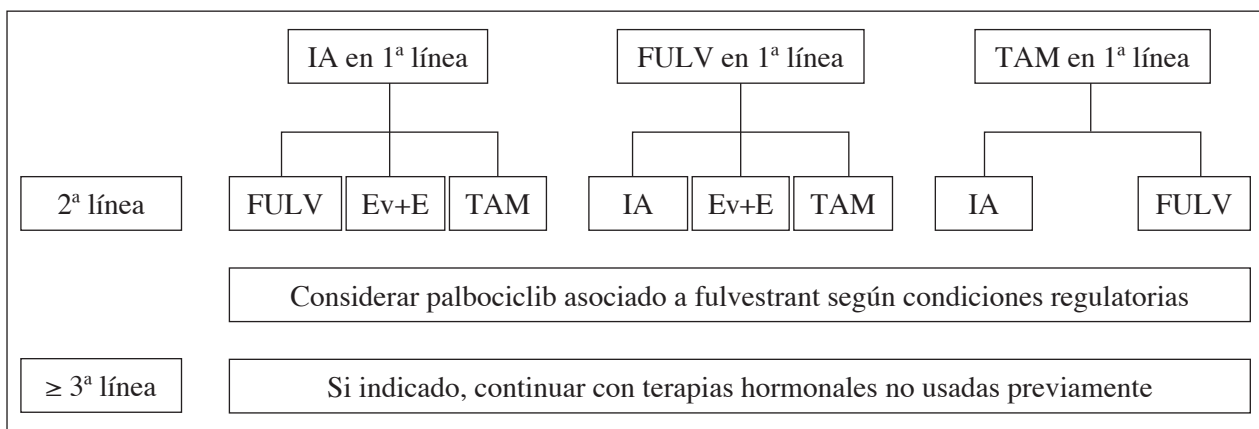


Fig. 1. Opciones terapéuticas hormonales en 2ª línea y posteriores (IA: inhibidor de aromatasa; FULV: fulvestrant; TAM: tamoxifeno; Ev+E: everolimus + exemestano).

combinación con otras terapias hormonales y con terapias dirigidas como inhibidores de mTOR o inhibidores de ciclinas.

#### ANTAGONISTA DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO: FULVESTRANT

Fulvestrant es un antagonista selectivo del receptor estrogénico (RE), al que se une con una afinidad 100 veces superior a la de tamoxifeno, sin efecto agonista, y sin resistencia cruzada con los inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno. Fulvestrant acelera la degradación del receptor estrogénico y también reduce la expresión de los niveles de receptores de progesterona de una forma dosis-dependiente (12).

En segunda línea, en dos ensayos clínicos en fase III randomizados y multicéntricos (ensayos 0020 y 0021) en los que se incluyeron pacientes con CMM RH+ HER2- que habían progresado a tamoxifeno, se comparó fulvestrant (250 mg IM/28 días sin dosis de carga) *versus* anastrozol (1 mg/día) (13,14). Al igual que en el análisis individual de los dos ensayos, en el análisis combinado de ambos (15), con 851 pacientes evaluados, tampoco se encontraron diferencias significativas en TTP (5,5 meses con fulvestrant *vs.* 4,1 meses con anastrozol), tasa de respuesta (19,2% *vs.* 16,5% respectivamente) o SG. La conclusión de estos ensayos fue que fulvestrant a la dosis de 250 mg IM/28 días era, al menos, tan eficaz como anastrozol en CMM RH+ tras progresión a tamoxifeno, recibiendo su aprobación inicial para uso asistencial.

En otro fase III randomizado, doble ciego, controlado con placebo (ensayo EFECT), se comparó fulvestrant (250 mg IM/28 días con dosis de carga) *vs.* exemestano (25 mg/día) en pacientes con CMM que habían progresado a un IAnE. En este ensayo se incluyeron 693 mujeres post-menopáusicas con CMM RH+ (60% de las pacientes tratadas con  $\geq 2$  líneas hormonales previas), y tampoco se encontraron diferencias significativas en TTP, tasa de beneficio clínico o SG (16).

Teniendo en cuenta los resultados de diferentes estudios preclínicos y clínicos (17) que sugerían una actividad dosis-dependiente de fulvestrant, se puso en marcha un ensayo fase III (ensayo CONFIRM) con el objetivo de confirmar la mayor eficacia de las dosis altas (18). En este ensayo se comparó fulvestrant a dosis altas (500 mg IM cada 28 días con dosis de carga) *versus* fulvestrant a la dosis asistencial aprobada en el momento del inicio del ensayo (250 mg IM cada 28 días). Se incluyeron 736 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con RH positivos que habían progresado a un tratamiento previo con tamoxifeno o un IAnE. Aproximadamente un 50% de las pacientes se trataron en 2ª línea. Con un seguimiento, en el que se había alcanzado un 50% de los eventos, se demostró una mejoría significativa en TTP (6,5 meses *vs.* 5,5 meses;

HR 0,80,  $p = 0,006$ ) con las dosis altas, pero sin diferencias significativas en tasas de respuesta, tasas de beneficio clínico, o SG ( $p = 0,091$ ). Pocas drogas han sido capaces de demostrar un aumento de SG en CMM RH+, pero con un seguimiento más largo (con un 75% de eventos), en este ensayo finalmente sí se ha puesto de manifiesto una mejoría significativa en SG con fulvestrant a dosis altas (26,4 meses *vs.* 22,3 meses; HR 0,81 95% IC 0,69-0,96,  $p = 0,016$ ) (19), lo que le ha valido para su aprobación por las agencias regulatorias y se ha convertido en el estándar asistencial (500 mg IM/28 días con dosis de carga).

El análisis de muestras tumorales de pacientes incluidas en este ensayo ha permitido identificar una firma genética que parece correlacionarse con pobre respuesta a fulvestrant en un contexto metastásico (estudio Trans-CONFIRM). Sin embargo, esta firma genética necesita ulterior validación para determinar su valor predictivo y su potencial utilidad para la toma de decisiones clínicas en pacientes con CMM RH+ (20).

En general, fulvestrant es un fármaco con un perfil de toxicidad muy manejable, sin diferencias significativas entre dosis de 250 mg o 500 mg, y sin diferencias significativas con la toxicidad relacionada con tamoxifeno, anastrozol o exemestano (excepto por las artralgiás más frecuentes con los inhibidores de la aromatasa) (Tablas I y II).

La combinación de terapias hormonales para superar la resistencia endocrina se ha explorado en diferentes ensayos fases III. Los más recientes son los ensayos FACT (21), SWOG 0226 (22), y SoFEA (23). Los dos primeros incluyeron pacientes en 1ª línea. El ensayo SoFEA es un ensayo randomizado (con 3 brazos), multicéntrico, y parcialmente ciego, en pacientes post-menopáusicas con CMM RH+ que habían progresado a un IAnE, y en el que se comparaban tres opciones terapéuticas: fulvestrant + anastrozol, fulvestrant + placebo o exemestano solo. Para la inclusión, las pacientes tenían que haber respondido a un IAnE previo en el contexto de la enfermedad metastásica durante más de 6 meses o haber recibido un IAnE más de 12 meses como terapia adyuvante. En este ensayo la terapia de combinación de fulvestrant a la dosis de 250 mg IM/28 días con anastrozol 1 mg/día no demostró una mejoría significativa en SLP (objetivo primario) frente a las opciones de monoterapia (4,4 meses con fulvestrant + anastrozol, 4,8 meses con fulvestrant + placebo y 3,4 meses con exemestano). Los otros dos ensayos en 1ª línea tampoco demostraron beneficio con una combinación de terapias endocrinas.

#### INHIBIDOR DE mTOR: EVEROLIMUS

##### Vía mTOR y resistencia endocrina

mTOR es una protein-quinasa serina/treonina que actúa como un efector crítico de vías de señalización intracelular y juega un papel muy importante en la proli-

TABLA I  
EVENTOS ADVERSOS (ANÁLISIS COMBINADO DE ENSAYOS 0020 Y 0021)

<i>Eventos adversos</i>	<i>Fulvestrant 250 mg (n = 423)</i>	<i>Anastrozol 1 mg (n = 423)</i>	
Artralgias/artritis	23 (5,4%)	45 (10,6%)	p = 0,0036
Sofocos	89 (21%)	87 (20,6%)	p NS
Alt. digestivas <sup>1</sup>	196 (46,3%)	185 (43,7%)	p NS
Vaginitis	11 (2,6%)	8 (1,9%)	p NS
Aumento peso	4 (0,9%)	7 (1,7%)	p NS
Infección urinaria	31 (7,3%)	18 (4,3%)	p NS
Enfermedad tromboembólica	15 (3,5%)	17 (4%)	p NS

<sup>1</sup>Anorexia, estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos.

TABLA II  
EVENTOS ADVERSOS (ENSAYO CONFIRM)

<i>Eventos adversos</i>	<i>Fulvestrant 500 mg (n = 361)</i>	<i>Fulvestrant 250 mg (n = 374)</i>	
Artralgias/artritis	68 (18,8%)	70 (18,7%)	p NS
Sofocos	30 (8,3%)	23 (6,1%)	p NS
Alt. digestivas <sup>1</sup>	73 (23,2%)	76 (20,3%)	p NS
Vaginitis	3 (0,8%)	1 (0,3%)	p NS
Aumento peso	1 (0,3%)	1 (0,3%)	p NS
Infección urinaria	8 (2,2%)	8 (2,1%)	p NS
Enfermedad tromboembólica	3 (0,8%)	6 (1,6%)	p NS
Dolor o reacción en el punto de inyección	49 (13,6%)	50 (13,4%)	p NS

<sup>1</sup>Anorexia, estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos.

feración de células tumorales y resistencia a drogas anti-neoplásicas (24-26). mTOR interactúa con algunas proteínas para constituir 2 complejos diferentes (mTORC1 y mTORC2), con sensibilidades diferentes a inhibidores de esta protein-quinasa.

La activación de mTOR favorece el crecimiento de células tumorales al estimular la síntesis de proteínas que regulan el crecimiento celular, angiogénesis, entrada de nutrientes y metabolismo. En cáncer de mama, la pérdida de control del crecimiento y metabolismo se relaciona con alteraciones genéticas como mutaciones de PI3K o AKT o con un *crossstalk* con otras vías de señalización (IGFR, ErbB, FGFR).

A su vez existe una interrelación entre la vía mTOR y la vía de señalización estrogénica, de manera que la evidencia experimental y clínica sugiere que una hiperactivación de la vía PI3k/Akt/mTOR (la vía más frecuentemente mutada en cáncer de mama), promueve resistencia antiestrogénica y es una potencial diana para incrementar la eficacia de terapias hormonales (25,26). Las pacientes

con hiperactivación de esta vía desarrollan un fenotipo más agresivo con disminución en SLP y SG.

#### *Estudios clínicos con everolimus*

La eficacia de everolimus en el tratamiento del cáncer de mama hormonodependiente fue confirmado en dos ensayos clínicos en fase II. El primero es un fase II randomizado en contexto neoadyuvante que comparaba everolimus y letrozol frente a letrozol más placebo (27). En este estudio se observaron reducciones significativas, tanto en el tamaño tumoral, como en la expresión de Ki-67 después del tratamiento quirúrgico con everolimus y letrozol. El segundo es otro fase II randomizado (ensayo TAMRAD) (28) en el que se incluyeron 111 pacientes con CMM RH + HER2-, pretratadas con un inhibidor de la aromatasas, y que fueron randomizadas para recibir everolimus en combinación con tamoxifeno frente a tamoxifeno solo. Más del 65% de las pacien-

tes incluidas estaban en 2ª línea de tratamiento. En este ensayo se demostró una mejoría significativa en tasa de beneficio clínico (61% vs. 42%), TTP (8,6 meses vs. 4,5 meses) y SG (HR 0,45, 95% IC 0,24-0,81) con la combinación de tamoxifeno y everolimus. En un análisis exploratorio de subgrupos everolimus beneficiaba a las pacientes tratadas en el contexto de resistencia secundaria (definida como recaída tardía  $\geq$  6 meses tras finalizar el tratamiento adyuvante o progresión a inhibidor de aromatasas en el contexto metastásico tras una respuesta previa). Por el contrario, las pacientes con resistencia primaria no se beneficiaban de la adición de everolimus a tamoxifeno. En un análisis exploratorio traslacional de 55 muestras tumorales de pacientes incluidas en este ensayo (29), se han correlacionado algunos marcadores de activación de mTORC1 con la respuesta a everolimus. Sin embargo, estas correlaciones necesitan ser validadas en estudios más grandes.

Finalmente, en otro estudio fase II no randomizado (30) se evaluó la combinación de fulvestrant y everolimus. Se incluyeron 31 pacientes evaluables con CMM pretratadas con QT y/o terapia endocrina, con una mediana de TTP de 7,4 meses. Los eventos adversos fueron los esperados para everolimus.

El ensayo BOLERO-2 (31) es un ensayo randomizado fase III, controlado con placebo, doble ciego, en el que se comparaba everolimus más exemestano *versus* exemestano más placebo en pacientes con cáncer de mama avanzado, RH+ y HER2-, tratadas previamente con letrozol o anastrozol. En este ensayo se incluyeron 724 pacientes (80% en segunda línea o posteriores) y se analizaron los resultados según la información obtenida por los evaluadores locales y también según una evaluación central paralela. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, con los resultados de la evaluación local las medianas de SLP eran 7,8 meses con everolimus + exemestano frente a 3,2 meses con exemestano ( $p <$

0,0001, HR 0,45, 95% IC 0,38-0,54), y según los resultados de la evaluación central, las medianas de SLP eran 11 meses vs. 4,1 meses, respectivamente ( $p <$  0,0001, HR 0,38, 95% IC, 0,31-0,48). En el análisis de subgrupos predefinidos, everolimus mejoraba los resultados de las pacientes con metástasis viscerales o con metástasis óseas, con recurrencia durante el tratamiento adyuvante o en los siguientes 12 meses, con QT previa o no, y era independiente de la edad. La tasa de beneficio clínico era significativamente mayor ( $p <$  0,0001) con everolimus en ambas evaluaciones, local (51,3% vs. 26,4%) y central (49,9% vs. 22,2%), al igual que la tasa y duración de la respuesta. Por último, con mayor seguimiento, siguen sin encontrarse diferencias significativas en supervivencia global (32).

Basados en los resultados del BOLERO-2, la combinación de everolimus (10 mg/día) y exemestano (25 mg/día) se ha autorizado por las agencias regulatorias para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer mama avanzado RH+, HER2-, tras recurrencia o progresión a un IAnE.

Respecto a la toxicidad (Tabla III), los eventos adversos grado 3 o 4, las interrupciones/modificaciones de dosis ( $>$  50%) y la discontinuación del tratamiento (19%) fueron más frecuentes con la terapia de combinación. Sin embargo, el análisis de calidad de vida relacionado con la salud no mostraba diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos (33). Un mejor conocimiento del perfil de toxicidad de la droga, un seguimiento estrecho al comienzo del tratamiento y un manejo adecuado de los efectos secundarios, pueden ser útiles en la optimización del tratamiento con everolimus, ya que permitiría una mayor exposición a la droga, mejorando su eficacia terapéutica.

En 2ª línea y posteriores, también se está evaluando la combinación de everolimus con fulvestrant en un ensayo fase II randomizado (estudio PrE0102) en pacientes con

TABLA III

EVENTOS ADVERSOS (ENSAYO BOLERO-2)\*

Eventos adversos	Exemestano + everolimus (n = 482)		Exemestano + placebo (n = 238)	
	todos (G1-4) %	G3 %	todos (G1-4) %	G3 %
Estomatitis	56	8	11	1
Rash cutáneo	36	1	6	0
Fatiga	33	3	26	1
Diarrea	30	2	16	1
Pérdida de peso	19	1	5	0
Cefalea	19	< 1	13	0
Neumonitis no infecciosa	12	3	0	0
Hiperglucemia	13	4	2	< 1

\*Eventos más frecuentes y significativos.

CMM RH+ con resistencia a un inhibidor de la aromata-sa (34). Otro aspecto que se está evaluando es el mante-nimiento de everolimus a la progresión, en las siguientes líneas (de forma parecida a la terapia anti-HER2). A este respecto, el ensayo BOLERO-4 (35) evaluará en CMM RH+ HER2-, la combinación de everolimus y letrozol en 1ª línea, seguido a la progresión de everolimus y exe-mestano en 2ª línea; este ensayo también puede apor-tar información relevante para un mejor manejo de la toxicidad. También está en curso el ensayo BOLERO-6 (36), un fase II randomizado de 3 brazos que compara everolimus y exemestano *vs.* everolimus *vs.* capecitabina en pacientes con CMM RH+ HER2- tras recurrencia o progresión a un IAnE. Por último, otra línea de inves-tigación interesante es una inhibición más completa de la vía PI3k/Akt/m-TOR mediante la asociación de eve-rolymus con un inhibidor de PI3K o inhibición dual de IGF1R y mTOR, frenando la activación compensatoria (*feed back*) de la vía.

#### OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS HORMONALES EN 2ª LÍNEA O POSTERIORES

Son muchos los fármacos que se están investigando en CMM RH+ en un intento de revertir la resistencia endo-crina. Hasta el momento, la investigación con inhibidores de tiosin-quinasa como gefitinib o lapatinib en com-binación con terapia hormonal para revertir resistencia, sigue sin demostrar efectos beneficiosos respecto al uso de terapia hormonal sola (37-39). No obstante, sí parece más prometedor dovitinib o TKI258, un inhibidor de tiro-sin-quinasa dirigido a múltiples dianas (FGFR1-3, VEG-FR1-3, c-KIT, PDGFR, c-KIT, y FLT3) (40), que actual-mente se está ensayando en un fase II (NCT01528345) en combinación con fulvestrant tras progresión a terapia hormonal previa.

En estudios preclínicos se ha sugerido que un aumen-to de la señalización a través del receptor del factor de crecimiento insulínico (IGF-1) podría promover resis-tencia endocrina y su inhibición podría incrementar la eficacia de la terapia hormonal. Sin embargo, en un ensayo fase II la asociación de AMG 479 junto a terapia hormonal no ha demostrado que revierta la resistencia o mejore los resultados (41).

Las quinasas CDK4 y CDK6 junto con la ciclina D1 intervienen en la regulación del ciclo celular. La activi-dad quinasa continua de CDK4 y la sobreexpresión de la ciclina D1 se han asociado con el desarrollo tumoral y con resistencia a terapia hormonal (42-44). Los tumores con RE+ tienen una pérdida de expresión de p16 y una expresión reducida de los inhibidores de CDK p21 y p27. Los estudios iniciales, preclínicos y clínicos, demo-straron que los inhibidores selectivos de CDK 4/6 dete-nían las células tumorales en fase G1/S, y su actividad mere-cía investigarse en CMM RH+. Actualmente se están

evaluando al menos 3 inhibidores CDK 4/6: LY2835219, LEE011 y PD0332991.

Palbociclib (PD0332991) es un inhibidor de CDK4/6 disponible en formulación oral, que detiene la transi-ción G1-S mediada por CDK. Por tanto, detiene el ciclo celular en la fase G1, suprimiendo la síntesis de DNA e inhibiendo el crecimiento de las células tumorales. Después de resultados del ensayo PALOMA-1 (6), un fase II randomizado en 1ª línea en el que se encontró una mejoría muy significativa en SLP con palbociclib y letrozol frente a letrozol solo, se pusieron en marcha los ensayos PALOMA-2 (fase III en 1ª línea confirmatorio del que se esperan resultados), y PALOMA-3, un ensayo fase III randomizado (2:1), doble ciego, en el que se han incluido 521 pacientes con CMM RH+ con progresión a terapia endocrina previa o con recaída en  $\leq 12$  meses tras finalizar el tratamiento adyuvante; y en el que se comparaba fulvestrant (500 mg con dosis de carga) + palbociclib (125 mg VO/día x 3 semanas y 1 semana de descanso) (n = 347 pacientes) *vs.* fulvestrant + place-bo (n = 174 pacientes) (45,46). Se incluyeron pacientes postmenopáusicas tratadas previamente con un IAnE (n = 413) y pacientes pre y perimenopáusicas tratadas pre-viamente con terapia hormonal (n = 108) y a las que se les añadió goserelina para conseguir una supresión ovárica. Las características basales estaban bien balanceadas entre los brazos y el 33% de las pacientes había recibido una línea de QT para enfermedad avanzada. En el primer análisis interino se ha alcanzado el objetivo primario (SLP), con una mediana de 9,2 meses con la combina-ción *vs.* 3,8 meses (HR 0,422, 95% CI 0,318 a 0,560,  $p < 0,000001$ ). El status menopáusico a la inclusión no parece tener influencia en los resultados; las medianas en pacientes pre y perimenopáusicas eran 9,5 meses añadiendo palbociclib *vs.* 5,6 meses en el brazo control, y las medianas en pacientes menopáusicas eran 9,2 meses y 3,7 meses, respectivamente. También se encontraron mejores resultados en objetivos secundarios como tasas de respuesta (10,4% *vs.* 6,3%,  $p = ns$ ) y beneficio clínico (34% *vs.* 19 %,  $p = 0,0004$ ). Los eventos adversos (Tabla IV) más frecuentes con fulvestrant + palbociclib fueron neutropenia (79% *vs.* 3%), leucopenia (46% *vs.* 4%), y fatiga (38% *vs.* 26,7%), mientras que las neutro-penias febriles fueron muy poco frecuentes (0,6% *vs.* 0,6%). Se precisaron reducciones de dosis en el 32% de las pacientes tratadas con palbociclib pero la disconti-nuación del tratamiento fue infrecuente (2,6% *vs.* 1,7%).

Tras la aprobación inicial de palbociclib por la FDA (en 1ª línea asociado a letrozol), y a la espera de los resultados confirmatorios del ensayo PALOMA-2, los resultados del ensayo PALOMA-3 apoyan la actividad de palbociclib en el tratamiento hormonal de las pacien-tes con CMM RH+ HER2 negativo.

La enzima histona deacetilasa (HDAC) suprime la transcripción génica modificando la cromatina a una forma más compacta. Entre las vías del RE y HDAC existe un

TABLA IV  
EVENTOS ADVERSOS (ENSAYO PALOMA-3)

	<i>Palbociclib + fulvestrant (n = 345) %</i>			<i>Placebo + fulvestrant (n = 172) %</i>		
	<i>Cualquier grado</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 4</i>	<i>Cualquier grado</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 4</i>
<i>Neutropenia</i>	79	53	9	3	0	1
<i>Leucopenia</i>	46	25	1	4	0	1
<i>Anemia</i>	26	3	0	10	2	0
<i>Trombocitopenia</i>	19	2	1	0	0	0
<i>Fatiga</i>	38	2	0	27	1	0
<i>Náuseas</i>	29	0	0	26	1	0
<i>Cefalea</i>	21	< 1	0	17	0	0
<i>Diarrea</i>	19	0	0	17	1	0
<i>Estreñimiento</i>	17	0	0	14	0	0
<i>Alopecia</i>	15	0	0	6	0	0

*crosstalk* a varios niveles que regula la expresión y actividad de RE. En algunos cánceres de mama la expresión del RE puede ser inhibida por la deacetilación de histona y se ha propuesto como uno de los mecanismos de resistencia endocrina, de manera que los inhibidores de HDAC podrían revertir dicha resistencia (47,48). En un ensayo fase II con vorinostat y tamoxifeno en 43 pacientes con CMM RE+ que progresaron a un IA, se observó una tasa de respuesta objetiva del 19% y una mediana de duración de la respuesta de 10,3 meses (49). Entinostat es un inhibidor oral de HDCA con alta especificidad para HDAC. Después de los estudios preclínicos, en un fase II randomizado (7) (ENCORE 301) se comparó entinostat + exemestano vs. exemestano + placebo en pacientes con progresión a un IAnE (n = 130). En este ensayo se demostró una mejoría significativa de la SLP (4,28 meses vs. 2,27 meses; HR 0,73, p = 0,055) y una mejoría significativa de la SG con entinostat + exemestano (28,1 meses vs. 19,8 meses; HR 0,59, p = 0,036). Las pacientes con hiperacetilación de lisinas inducida por inhibidores HDAC, e identificadas mediante determinaciones en muestras sanguíneas, tenían un menor riesgo de progresión de la enfermedad (medianas de SLP de 8,54 meses con exemestano + entinostat vs. 1,92 meses con exemestano + placebo). Esta combinación fue bien tolerada y los eventos adversos grado 3-4 más frecuentes eran fatiga (13% vs. 2%), toxicidad gastrointestinal (10% vs. 0) y neutropenia no complicada (13% vs. 2%). Actualmente está en marcha un fase III (ensayo E2112) confirmatorio de estos resultados.

La angiogénesis tumoral juega un papel crítico en crecimiento, invasión y metástasis. Altos niveles de VEGF están asociados con resistencia a terapia hormonal. Diferentes fármacos antiangiogénicos se han investigado en cáncer de mama, incluyendo bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, cediranib o vandetanib.

De todos ellos, bevacizumab es el más estudiado, pero los resultados globales de los ensayos fase II y III publicados hasta la fecha son negativos y ponen de manifiesto la necesidad de biomarcadores para identificar las pacientes que podrían beneficiarse de una combinación de bevacizumab con terapia hormonal (50,51).

CORRESPONDENCIA:

Francisco J. Carabantes Ocón  
Servicio de Oncología Médica  
UGC Intercentros Hospital Regional Universitario y Virgen de la Victoria  
Campus de Teatinos, s/n  
29010 Málaga  
e-mail: fcarabantes@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Supl. 7):vii11-vii19.
- Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 2011;62:233-47.
- Patani N, Martin L-A. Understanding response and resistance to oestrogen deprivation in ER-positive breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014;382:683-94.
- Hayes E, Nicholson RI, Hiscox S. Acquired endocrine resistance in breast cancer: Implications for tumour metastasis. *Front Biosci* 2011;16:838-48.
- Arpino G, Weichmann L, Osborne CK, et al. Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family. *Endocr Rev* 2008;29:217-33.
- Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive,



- HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25-35.
7. Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol* 2013;10:2128-35.
  8. Vasan N, Yelensky R, Wang K, et al. A targeted next-generation sequencing assay detects a high frequency of therapeutically targetable alterations in primary and metastatic breast cancers: implications for clinical practice. *Oncologist* 2014;19:453-8.
  9. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozol, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *JCO* 2001;19(14):3357-66.
  10. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *JCO* 2000;18(7):1399-411.
  11. Bertelli G, Garrone O, Merlano M, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology* 2005;69(6):471-7.
  12. Howell A, Osborne CK, Morris C, et al. ICI 182780 (Faslodex): Development of a novel "pure" antiestrogen. *Cancer* 2000;89:817-25.
  13. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:3396-403.
  14. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386-95.
  15. Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women. A prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98:229-38.
  16. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: Results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664-70.
  17. Kuter J, Gee JM, Hegg R, et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: Results from NEWEST, a randomized Phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:237-46.
  18. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594-600.
  19. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Final overall survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized confirm trial. *JNCI* 2014;106(1).
  20. Jeselsohn RM, Barry WT, Zhao J, et al. TransCONFIRM: The correlative analysis of breast tumors from patients with advanced hormone receptor positive disease identifies a genetic signature associated with decreased benefit from single agent fulvestrant. *SABCS*, 2014.
  21. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: An open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1919-25.
  22. Mehta RS, Barlow WE, Albaion KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435-44.
  23. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): A composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:989-98.
  24. Di Cosimo S, Scaltriti M, Val D, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a target for breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:3511.
  25. Dancy J. mTOR signaling and drug development in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:209-19.
  26. Margariti N, Fox SB, Bottini A, Generali D. "Overcoming breast cancer drug resistance with mTOR inhibitors". Could it be a myth or a real possibility in the short-term future? *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:599-606.
  27. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2630-7.
  28. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. *J Clin Oncol* 2012;30:2718-24.
  29. Treilleux I, Arnedos M, Cropet C, et al. Predictive markers of everolimus efficacy in hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): Final results of the TAMRAD trial translational study. *J Clin Oncol* 2013;31:abstr 510.
  30. Massarweh S, Romond E, Black EP, et al. A phase II study of combined fulvestrant and everolimus in patients with metastatic estrogen receptor (ER)-positive breast cancer after aromatase inhibitor (AI) failure. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143:325-32.
  31. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
  32. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer. Overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014;25(12):2357-62.
  33. Burris HA III, Lebrun F, Rugo HS, et al. Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. *Cancer* 2013;119:1908-15.
  34. Study of Fulvestrant +/- Everolimus in Post-Menopausal, Hormone-Receptor + Metastatic Breast Ca Resistant to AI (Pre0102). *Clinical Trials NIH*. NCT01797120.
  35. Gradishar WJ, Bachelot TD, Saletan S, et al. BOLERO-4: Multicenter, open-label, phase II study of everolimus plus letrozole as first-line therapy in ER+, HER2- metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.):abstr TPS661.
  36. Ejlersen B, Jerusalem G, Hurvitz S, et al. Everolimus plus exemestane versus everolimus or capecitabine monotherapy in breast cancer: BOLERO-6. *St. Gallen International Breast Cancer Conference*, 2013; poster 272.
  37. Cristofanilli M, Valero V, Mangalik A, et al. Phase II, randomized trial 653 to compare anastrozole combined with gefitinib or placebo in post-menopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Cancer Res* 2010;16:1904-14.
  38. Osborne CK, Neven P, Dirix LY, et al. Gefitinib or placebo in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: A randomized phase II study. *Clin Cancer Res* 2011;17:1147-59.
  39. Johnston S, Pippen J Jr., Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for post-menopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-46.
  40. Zang C, Eucker J, Habel P, et al. Targeting multiple tyrosine kinase receptors with Dovitinib blocks invasion and the interaction between tumor cells and cancer-associated fibroblasts in breast cancer. *Cell Cycle* 2015;14(8):1291-9.

41. Kaufman PA, Ferrero JM, Bourgeois H, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled, phase II study of AMG 479 with exemestano (E) or fulvestrant (F) in postmenopausal women with hormone receptor positive (HR+) metastatic (M) or locally advanced (LA) breast cancer (BC). SABCs, 2010; Abstr S1-4.
42. Yu Q, Sicinska E, Geng Y, et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. *Cancer Cell* 2006;9(1):23-32.
43. Shapiro GI. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(11):1770-83.
44. Finn RS, Dering J, Conklin D. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 2009;11:R77.
45. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. PALOMA3: A double-blind, phase III trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and post-menopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy. ASCO 2015; Abstr LBA502.
46. Turner NC, Ro, André F, et al. Palbociclib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1505270
47. Jang ER, Lim SJ, Lee ES, et al. The histone deacetylase inhibitor trichostatin sensitizes estrogen receptor  $\alpha$ -negative breast cancer cells to tamoxifen. *Oncogene* 2004;23:1724-30.
48. Fedele P, Calvani N, Marino A, et al. Targeted agents to reverse resistance to endocrine therapy in metastatic breast cancer: where are we now and where are we going? *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84:243-51.
49. Munster PN, Thurn KT, Thomas S, et al. A phase II study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat combined with tamoxifen for the treatment of patients with hormone therapy resistant breast cancer. *Br J Cancer* 2011;104(12):1828-35.
50. Martin M, Loibi S, von Minckwitz G, et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer – first efficacy results from the LEA study. *Cancer Res* 2012;72(Abstract nr S1-7).
51. Martin M, Loibi I S, von Minckwitz G, et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: The letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. *J Clin Oncol* 2015;33(9):1045-52.

# Quimioterapia para el cáncer de mama avanzado triple negativo

F. MORENO ANTÓN, C. RAMÍREZ RUDA, G. MARQUINA OSPINA, V. PEÑALVER MADRID,  
J. A. GARCÍA SÁENZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una enfermedad heterogénea definida por la falta de expresión de receptores hormonales y de HER2. Debido a la falta de dianas terapéuticas específicas, la quimioterapia es el tratamiento de elección. A pesar de la sensibilidad a la quimioterapia del CMTN, las respuestas son habitualmente de corta duración y la supervivencia de las pacientes inferior a aquellas con tumores luminales y/o HER2 positivos. La asociación de bevacizumab con quimioterapia aumenta el porcentaje de respuestas y la supervivencia libre de progresión en CMTN sin aumentar la supervivencia global. Los agentes que inducen un daño en el DNA como los derivados del platino y los inhibidores de la reparación del daño en el DNA como los inhibidores de PARP son activos en pacientes con mutación de BRCA. La mejora en el conocimiento de los distintos subtipos de CMTN y de sus vías de señalización de asociadas ha proporcionado una nueva visión del manejo y de las posibles estrategias futuras de tratamiento de esta entidad.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer. Mama. Triple negativo. Quimioterapia.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa al menos tres enfermedades diferentes definidas por la expresión de receptores de estrógeno y progesterona y la sobreexpresión/amplificación de HER2. Esta definición basada en técnicas de inmunohistoquímica identifica subtipos con distinto comportamiento biológico, evolución clínica y pronóstico. Los tumores triple negativos se caracterizan por la ausencia de expresión de receptores hormonales y HER2 representando el 15-20% del cánceres de mama (1). Sin

## ABSTRACT

*Triple negative breast cancer (TNBC) is a heterogeneous disease defined by the lack of expression of hormone receptors and HER2. Due to the lack of molecular targets, chemotherapy is the backbone of treatment of TNBC. Despite the chemosensitive of TNBC, responses are usually short-lasting and survival of patients is worse than those with luminal and/or HER2 breast cancer. Combination of bevacizumab with chemotherapy increases response rate and progression free survival in TNBC but do not improve overall survival. DNA-damaging agents like platinum salts and DNA repair inhibitors like PARP inhibitors are active in BRCA mutated patients. Improved understanding of different subtypes TNBC and underlying signaling pathways has provided new insights into the management and therapeutic strategies for this disease.*

**KEY WORDS:** Cancer. Breast. Triple negative. Chemotherapy.

embargo, la clasificación del CMTN basada sólo en técnicas de inmunohistoquímica es limitada debido a la heterogeneidad de esta entidad.

En primer lugar, el CMTN comprende distintos subtipos histológicos con diferente pronóstico. Aunque la mayoría corresponden a carcinomas ductales de alto grado, algunas entidades más infrecuentes como el carcinoma medular, carcinoma adenoide quístico y el carcinoma secretor se caracterizan por un pronóstico más favorable (2).

Aplicando nuevas herramientas de biología molecular ha sido posible profundizar en los últimos años en la

clasificación de este heterogéneo subgrupo de tumores de mama. Mediante análisis de expresión génica con el panel PAM50, el 78% de los tumores triple negativos se corresponden con el perfil de expresión *basal-like*, mientras que el resto se distribuye en los restantes subtipos intrínsecos (3). Ampliando el panel con 55 genes adicionales (genes de claudinas, mesenquimales y asociados a hipoxia/angiogénesis) se ha identificado el subtipo Claudin-low caracterizado por la ausencia o baja expresión de marcadores epiteliales (como claudinas) y la expresión elevada de genes relacionados con la transición epitelio-mesénquima y relacionados con la respuesta inmune (4). Posteriormente, Lehmann y cols. analizando la expresión génica de 587 tumores triple negativos identificaron 6 subtipos moleculares diferentes: *basal-like 1* (BL1), *basal-like 2* (BL2), *mesenchymal* (M), *immunomodulatory* (IM), *mesenchymal stem-like* (MSL) y *luminal androgen receptor* (LAR) (5). Más recientemente, Burstein y cols. utilizando la expresión de mRNA y el perfil de DNA clasificaron el CMTN en 4 grupos con pronósticos diferentes. Dos de ellos se superponen con los de Lehmann (LAR y MES) y los otros dos (BLIS y BLIA) incluyen a los otros 4 subgrupos de Lehmann. En esta clasificación, los tumores BLIS (*basal-like immunosuppressed*) y BLIA (*basal-like immune-activated*) fueron los de peor y mejor pronóstico respectivamente comparados con los otros subtipos (6).

La reciente publicación del atlas del genoma del cáncer (TCGA) ha ofrecido una nueva visión de las características moleculares del CMTN, especialmente del subtipo basal destacando la pérdida de TP53 y RB1, pérdida de función de BRCA1, amplificación de MYC y activación de la vía fosfatidilinositol 3-Kinasa (PIK3). Curiosamente los tumores *basal-like* fueron molecularmente distintos de los subtipos luminal A, luminal B y HER2 pero compartían muchas características de los carcinomas de ovario serosos de alto grado incluyendo la pérdida de TP53, RB1 y BRCA, así como la amplificación de MYC. Específicamente, un 20% de los tumores *basal-like* presentaban mutaciones germinales de BRCA 1 o 2 por lo que se podrían beneficiar de terapias dirigidas a la reparación del daño en el DNA como inhibidores de PARP o derivados del platino. Otras potenciales dianas terapéuticas identificadas en el TCGA incluyen PTEN, INPP4B, PIK3CA, BRAF, EGFR, FGFR1, FGFR2, IGFR1, KIT, MET, PDGFRA y la vía HIF1- $\alpha$ /ARNT.

El objetivo de este capítulo es por tanto revisar el papel de la quimioterapia convencional así como de diferentes terapias dirigidas en el tratamiento del CMTN metastásico.

## QUIMIOTERAPIA

Debido a la falta de dianas moleculares identificadas en el CMTN, la quimioterapia es el tratamiento de elec-

ción. Los estudios en neoadyuvancia han demostrado una gran sensibilidad a la quimioterapia duplicando el porcentaje de respuestas completas patológicas respecto a los tumores “no triple negativo” (22% vs. 11%, OR 1,53;  $p = 0,034$ ) (7,8). A pesar de su mayor quimiosensibilidad, la duración de la respuesta es habitualmente corta. En una serie retrospectiva de 3.726 pacientes con una mediana de seguimiento de 14,8 meses la mediana de supervivencia fue de 6 meses para pacientes con enfermedad avanzada. De este modo, la supervivencia de las pacientes con CMTN metastásico es inferior a la de las pacientes con expresión de receptores hormonales y/o HER2 (9).

Dado que los estudios randomizados realizados en cáncer de mama metastásico no valoraban el valor predictivo de los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama no existe una quimioterapia estándar para el CMTN. Por otra parte, la mayoría de los estudios fueron realizados en una era en la que la utilización de taxanos en adyuvancia no era práctica habitual e incluso las antraciclinas no eran incorporadas siempre en los regímenes adyuvantes. Por esto motivo, la evidencia disponible no es siempre aplicable a la población actual.

En cualquier caso las guías actuales recomiendan que la elección de la quimioterapia en cáncer de mama metastásico HER2 negativo no debería basarse en el fenotipo tumoral; la selección del tratamiento debe realizarse en base a la eficacia, tratamientos previos, carga tumoral, perfil de toxicidad, situación funcional, comorbilidades y elección de la paciente (10,11).

Las alternativas de tratamiento son limitadas debido a que los regímenes habituales que incluyen antraciclinas y/o taxanos han sido habitualmente utilizados en (neo)adyuvancia. Los estudios randomizados y los meta-análisis han demostrado que: a) en pacientes no expuestos a taxanos y antraciclinas la monoterapia con taxanos o antraciclinas ofrecen resultados similares; b) para pacientes no expuestos a taxanos y refractarios a antraciclinas la monoterapia con taxanos es superior al tratamiento con antraciclinas; c) las combinaciones de antraciclinas y taxanos ofrecen mayor porcentaje de respuestas, supervivencia libre de progresión (SLP), aumento de toxicidad y en algunos estudios un beneficio en supervivencia global (SG) (10).

En pacientes pretratados con antraciclinas y taxanos los datos más sólidos se obtienen con capecitabina y mesilato de eribulina. En el estudio EMBRACE el tratamiento con mesilato de eribulina ha demostrado un incremento en SG (13,1 vs. 10,6 meses; HR 0,81,  $p = 0,041$ ) en una población muy pretratada comparado con la quimioterapia a elección del investigador (mayoritariamente vinorelbina, gemcitabina, capecitabina) (12). Más recientemente en un estudio fase III que comparaba eribulina con capecitabina tras progresión a antraciclinas y taxanos no se observaron diferencias significativas en SLP (4,1 vs. 4,2 meses; HR,  $p = 0,30$ ) ni en SG (15,9 vs. 14,5 meses, HR 0,88,  $p = 0,056$ ) (13). Tanto en el análisis por subgrupos de este último estudio como en el

análisis conjunto de estos dos estudios fase III se observó un beneficio significativo en SG de eribulina sobre capecitabina en los tumores triple negativo (HR: 0,74; 95% CI: 0,60, 0,92;  $p = 0,006$ ) (14).

Los estudios fase II con ixabepilona en monoterapia no mostraron diferencias entre CMTN y el resto de los fenotipos de cáncer de mama en porcentaje de respuestas y SLP. Ixabepilona ha sido evaluada también en combinación con capecitabina en dos ensayos fase III. En ambos estudios la combinación de ixabepilona y capecitabina incrementó el porcentaje de respuestas y la SLP frente a capecitabina (15,16). El análisis del subgrupo CMTN (443 pacientes) fue acorde a los de la población general. El porcentaje de respuestas fue del 15% con capecitabina y del 31% con capecitabina + ixabepilona. La SLP fue de 1,7 meses con capecitabina y de 4,2 meses para la combinación (HR 0,63, 95% CI 0,52-0,77). Sin embargo, no se observó un beneficio en SG (17). La falta de beneficio en SG y el incremento en la toxicidad (fundamentalmente neuropatía) llevó a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a rechazar la autorización para su comercialización en Europa.

Los derivados del platino han despertado especial interés en el manejo de las pacientes con cáncer de mama triple negativo debido a su capacidad para unirse y romper la doble hélice de DNA. En modelos preclínicos, las células con mutaciones de BRCA, y que por tanto carecen de uno de los mecanismos de reparación de DNA, son más sensibles a los agentes que inducen daño en el mismo. En una serie retrospectiva de 102 pacientes con cáncer de mama con mutación de BRCA tratadas con quimioterapia neoadyuvante el porcentaje de respuestas completas patológicas (pCR) fue del 83% para las pacientes tratadas con cisplatino frente al 22% para aquellas tratadas con regímenes que incluyen antraciclinas. La actividad de cisplatino en esta población fue confirmada por Byrski y cols. en un estudio fase II con 107 pacientes con cáncer de mama estadios II y III y mutación de BRCA tratadas con 4 ciclos de cisplatino neoadyuvante y posterior mastectomía obteniendo un 61% de pCR (18).

Debido al alto porcentaje de pCR obtenidos con derivados del platino en las pacientes con cáncer de mama triple negativo especialmente en el subgrupo de pacientes con mutaciones de BRCA durante los últimos años se han realizado estudios randomizados para dilucidar su papel en el tratamiento neoadyuvante. En el estudio Geparsixto, pacientes con CMTN estadios II y III eran randomizadas a recibir tratamiento neoadyuvante con paclitaxel, doxorubicina liposomal y bevacizumab con o sin carboplatino. El porcentaje de pCR fue de 53,2% en las pacientes que recibieron carboplatino neoadyuvante frente al 36,9% en las que no lo recibieron ( $p = 0,005$ ) (19). Recientemente han sido publicados los resultados del estudio CALGB 40603. Cuatrocientos cuarenta y tres pacientes con CMTN estadios II y III tratadas con paclitaxel semanal y doxorubicina y ciclofosfamida a dosis

densas fueron randomizadas a recibir carboplatino y/o bevacizumab. Tanto la adición de carboplatino (60% vs. 44%,  $p = 0,0018$ ) como de bevacizumab (59% vs. 48%,  $p = 0,0089$ ) incrementaron el porcentaje de pCR en mama. Sin embargo, sólo carboplatino incrementó significativamente el porcentaje de pCR en mama y axila (54% vs. 41%,  $p = 0,0029$ ) (20).

En estadios avanzados en un estudio fase II que incluyó a 20 pacientes con cáncer de mama metastásico y mutación de BRCA la administración de 6 ciclos de cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas alcanzó un porcentaje de respuestas del 80% y un tiempo hasta la progresión de 12 meses (21). Recientemente se han presentado en SABCS los resultados del estudio TNT que randomizó a 376 pacientes tratadas en primera línea con CMTN o mutaciones de BRCA a recibir docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) o carboplatino (AUC 6). No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de respuestas (31,4% vs. 35,6%,  $p = 0,44$ ), SLP (3,1 vs. 4,5 meses,  $p = 0,29$ ) ni SG (12,4 vs. 12,3 meses,  $p = 0,31$ ) entre las pacientes tratadas con carboplatino y docetaxel respectivamente. Sin embargo, en las pacientes con mutación de BRCA el porcentaje de respuestas con carboplatino duplicó el obtenido con docetaxel (68% vs. 33,3%,  $p = 0,03$ ). Por el contrario, en las pacientes sin mutación de BRCA no se observaron diferencias significativas (28,1% vs. 36,6%,  $p = 0,16$ ) (22). En un estudio fase III publicado recientemente que randomizó a 240 pacientes con CMTN en primera línea a recibir paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> día 1) y gemcitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8) vs. cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) y gemcitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8) se observó una mediana de SLP de 7,73 meses para cisplatino-gemcitabina y de 6,47 meses para paclitaxel-gemcitabina (HR 0,69,  $p_{\text{no inferioridad}} < 0,0001$ ,  $p_{\text{superioridad}} = 0,009$ ) (23).

Estos datos confirman la eficacia de los derivados del platino en CMTN especialmente en pacientes con mutaciones de BRCA. Esta actividad cuestiona las recomendaciones de las guías y sugiere que la elección de la quimioterapia en pacientes con CMTN debería de ser diferente del resto de las pacientes con tumores HER2 negativo incluyendo la administración en líneas precoces de tratamiento los derivados del platino.

#### INHIBIDORES DE EGFR

Debido a la frecuente expresión por inmunohistoquímica del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en tumores triple negativos (27-57%) se ha estudiado su papel como diana terapéutica (24).

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal frente a EGFR que ha demostrado actividad en dos estudios prospectivos y en un análisis retrospectivo de estudios randomizados fase II en CMTN. El estudio más amplio (BALI-1) evaluó el impacto de la adición de cetuximab a cisplatino en 173 pacientes tratados en primera y segunda

línea. Aunque la combinación aumentó la SLP (3,7 vs. 1,5 meses; HR 0,67;  $p = 0,032$ ) no incrementó el porcentaje de respuestas (20% vs. 10%; OR 2,13;  $p = 0,11$ ) ni la SG (12,9 vs. 9,4 meses; HR, 0,82;  $p = 0,31$ ) (25). En el estudio TBCRC 001, 102 pacientes con CMTN metastásico recibieron cetuximab solo o en combinación con carboplatino desde el inicio o tras la progresión. El porcentaje de respuestas fue del 6% para cetuximab en monoterapia, 17% para cetuximab y carboplatino desde el inicio y 16% para la combinación administrada tras la progresión. La combinación de cetuximab y carboplatino fue bien tolerada, no obstante, tanto el tiempo hasta la progresión (TTP) (2,1 meses; 95% CI 1,8-5,5) como la SG (10,4 meses; 95% CI 7,7-13,1) alcanzaron resultados pobres (26). Finalmente, la incorporación de cetuximab a un régimen basado en irinotecán y carboplatino en primera y segunda línea en el estudio USOR-04-070 obtuvo un incremento en el porcentaje de respuestas (49% vs. 10%) en el subgrupo de tumores triple negativos sin incremento en la SLP ni en la SG (27).

De este modo, el papel de EGFR como diana terapéutica en cáncer de mama es controvertido. Es probable que la activación de la vía EGFR posterior al receptor y la presencia de vías paralelas de señalización contribuyan a reducir la eficacia del tratamiento con inhibidores de EGFR en monoterapia.

#### INHIBIDORES DE ANGIOGÉNESIS

La expresión intratumoral de VEGF es superior en CMTN que en el resto de los tumores de mama, ofreciendo así una base biológica para la utilización de antiangiogénicos (28). Disponemos de datos de tres ensayos clínicos en primera línea que estudian el papel de bevacizumab (anticuerpo monoclonal frente a VEGF) en combinación con quimioterapia. En el análisis retrospectivo del estudio

ECOG 2100, la combinación de bevacizumab y paclitaxel redujo el riesgo de progresión un 51% y duplicó la SLP (5,3 vs. 10,6 meses) comparada con paclitaxel en monoterapia en el subgrupo de pacientes con CMTN (29). Este beneficio en SLP fue refrendado por el estudio AVADO en combinación con docetaxel (30). Sin embargo, en el estudio RiBBoN-1 no se observó una mejoría al incorporar bevacizumab en primera línea en la población de pacientes con CMTN (31). En el meta-análisis de estos tres estudios, en la población de pacientes con tumores triple negativos, la incorporación de bevacizumab mostró un aumento en el porcentaje de respuestas (42% vs. 23%;  $p < 0,0001$ ), una reducción del 37% del riesgo de progresión [HR = 0,65 (95% CI 0,52-0,76)] y un beneficio absoluto en SLP de 2,7 meses ( $p < 0,0001$ ) comparado con quimioterapia sola (32) (Tabla I). En segunda línea, el análisis del subgrupo de tumores triple negativo del estudio RiBBoN-2 las pacientes tratadas con bevacizumab tuvieron una reducción del 51% del riesgo de progresión y duplicaron la SLP [2,7 vs. 6 meses; HR = 0,49 (95% CI 0,33-0,74),  $p = 0,0006$ ] (33).

Sunitinib ha demostrado una actividad limitada como agente único con porcentajes de respuestas de un 9%, SLP de 1,7 meses y un incremento significativo en la toxicidad en combinación con otros fármacos (34,35). Aunque sorafenib es un fármaco poco activo en monoterapia, en tres ensayos randomizados fase IIb se ha observado un beneficio de las combinaciones de sorafenib y diversos regímenes de quimioterapia en primera y segunda línea de cáncer de mama metastásico (36-38). Sin embargo, en el estudio fase III RESILIENCE que randomizó a 537 pacientes a recibir capecitabina y sorafenib vs. capecitabina y placebo no se observaron diferencias significativas en SLP (5,5 vs. 5,4 meses; HR 0,973,  $p = 0,406$ ) ni en SG (18,9 vs. 20,3 meses; HR 1,19,  $p = 0,93$ ). No se observó beneficio en ningún subgrupo analizado y se incrementó significativamente la incidencia de efectos adversos grado  $\geq 3$  como estomatitis, síndrome mano-pie y astenia (39).

TABLA I  
BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO TRIPLE NEGATIVO

<i>Ensayo</i>	<i>Pacientes (número)</i>	<i>Mediana SLP (meses)</i>
ECOG 2100		
Paclitaxel	110	5,3
Paclitaxel + bevacizumab	122	10,6
AVADO		
Docetaxel + placebo	52	5,4
Docetaxel + bevacizumab 15 mg/kg	58	8,2
RIBBON-1		
Taxano/antraciclina + placebo	46	6,2
Taxano/antraciclina + bevacizumab	96	6,5
Capecitabina + placebo	50	4,2
Capecitabina + bevacizumab	87	6,1

## INHIBIDORES DE PARP

Para mantener la estabilidad e integridad del genoma existen una serie de mecanismos de reparación de DNA. Evolutivamente, las células tumorales acumulan mutaciones que en presencia de errores en estos mecanismos de reparación del daño en el DNA ocasionan inestabilidad genética favoreciendo la tumorigénesis.

El gen BRCA es esencial para mantener la estabilidad genómica favoreciendo la reparación del daño en el DNA. Las deficiencias en el gen BRCA han sido claves para comprender la sensibilidad a los fármacos dirigidos a la reparación del daño del DNA (40). La mayoría de los tumores de mama en pacientes con mutación germinal de BRCA1 tienen un fenotipo triple negativo. Sin embargo, la frecuencia de mutaciones de BRCA1-2 en población no seleccionada de CMTN es del 19,5% (41). Aunque la mayoría de los CMTN son esporádicos y no presentan mutaciones de BRCA1, con frecuencia presentan unos cambios fenotípicos similares a los CMTN con mutación de BRCA1. Esto ha sugerido el concepto de tumores BRCAness que describe el fenotipo que comparten algunos CMTN esporádicos con los tumores asociados a mutación de BRCA (42).

El gen PARP1, que codifica para una enzima asociada a la cromatina y modificadora de varias proteínas nucleares, tiene dentro de sus funciones la reparación del DNA dañado. Al inhibir PARP1 se acumulan fragmentos de DNA, fenómeno celular que generalmente es reparado por la denominada vía de recombinación homóloga y que funciona solamente en presencia de el gen supresor BRCA1 y 2, de tal forma que aquellas células que demuestran mutaciones en BRCA1 o 2 son particularmente sensibles a la inhibición de PARP1, en donde la manipulación farmacológica basada en este modelo produce la muerte celular, fenómeno conocido como "letalidad sintética" (43).

En el estudio fase I con olaparib (AZD2281) se observó un porcentaje de respuestas del 47% en pacientes con mutación de BRCA (44). Posteriormente en un estudio con 54 pacientes que evaluó dos dosis diferentes de olaparib en pacientes con tumores con mutación de BRCA1 y 2 tratados con una mediana de 3 líneas de quimioterapia se alcanzó un porcentaje de respuestas de 41% y 22% con dosis altas (400 mg/12 h) y bajas (100 mg/12 h) respectivamente (45). Veliparib es un inhibidor de PARP1 y PARP2 que ha mostrado efectos sinérgicos con temozolomida. En un estudio fase II con pacientes con mutación de BRCA, el porcentaje de respuestas fue de 37,5%, la tasa de beneficio clínico de 62,5% y la SLP de 5,5 meses (46). Aparte de olaparib y veliparib, varios inhibidores de PARP (talazoparib, rucaparib, niraparib) tanto en monoterapia como en combinación están en el momento actual distintas fases de desarrollo para cáncer de mama (Tabla II).

Además de la actividad de los inhibidores de PARP en pacientes con mutación de BRCA, otras poblaciones

de pacientes con CMTN sin mutaciones germinales de BRCA podrían obtener beneficio del tratamiento con inhibidores de PARP dado que múltiples citostáticos causan daño en el DNA reparado por PARP por lo que su inhibición podría actuar como quimiosensibilizante. Con este racional se ha estudiado la combinación de inhibidores de PARP y derivados del platino. En un estudio fase II, 123 pacientes con CMTN la administración del inhibidor de PARP iniparib en combinación con carboplatino y gemcitabina aumentó significativamente el porcentaje de respuestas (52% vs. 32%;  $p = 0,02$ ) la mediana de SLP (5,9 vs. 3,6 meses,  $p = 0,01$ ) y la SG (12,3 vs. 7,7 meses;  $p = 0,01$ ) frente a la quimioterapia sola (47). Lamentablemente el estudio fase III confirmatorio con 519 pacientes la adición de iniparib mostró sólo una mejoría discreta en SLP (5,1 vs. 4,1 meses;  $p = 0,027$ ) sin beneficio en SG (11,8 vs. 11,1 meses;  $p = 0,284$ ) (48). En el análisis de subgrupos iniparib mejoró SLP y SG en pacientes tratados en segunda y tercera línea. No obstante, no se dispone de datos de la prevalencia de mutaciones de BRCA en esta población y estudios recientes tanto *in vitro* como *in vivo* han mostrado que iniparib no es realmente un inhibidor de PARP (49).

## INHIBIDORES DE PI3K/AKT/mTOR

El 30% de los tumores triple negativo presentan pérdida de PTEN. La pérdida de PTEN es más frecuente en CMTN que el resto de los fenotipos tumorales y se relaciona con la activación de AKT (50). En modelos preclínicos el grupo MSL de Lehmann fue especialmente sensible a la inhibición de la vía PI3K/mTOR. Datos preclínicos sugieren que los inhibidores de mTOR pueden sensibilizar al cáncer de mama *basal-like* a fármacos que inducen daño en el DNA como cisplatino (51). Este racional ha contribuido al desarrollo de los inhibidores de mTOR para el CMTN.

Las mutaciones de PI3K son más frecuentes en el CMTN-receptor androgénico positivo que en CMTN-receptor androgénico negativo (40% vs. 4%). En modelos animales la inhibición dual de PI3K con el Paninhibidor PI3K GDC-0941 se observaron efectos aditivos ofreciendo un racional para preseleccionar pacientes con CMTN con expresión de receptor androgénico para el uso de antagonistas del receptor androgénico en combinación con inhibidores de PI3K/mTOR (52).

## ANTIANDRÓGENOS

El subtipo LAR de la clasificación de Lehmann a pesar de la negatividad de expresión del receptor de estrógenos y progesterona tiene un perfil de expresión génica similar a los tumores luminales (53). De hecho

la mayoría de los mismos son clasificados mediante PAM50 como luminales A o luminales B y ninguno como *basal-like* sugiriendo un origen luminal del subtipo LAR. La expresión del receptor androgénico en este subtipo, la respuesta proliferativa a andrógenos y la inhibición del crecimiento con antiandrógenos en modelos preclínicos sugiere que el receptor androgénico sería una diana terapéutica en el subtipo LAR similar a lo que ocurre en el cáncer de próstata (54). Abiraterona es un inhibidor irreversible del citocromo CYP17 que está siendo evaluado en cáncer de mama con expresión de receptor androgénico (NCT01842321). El papel del antiandrogénico bicalutamida fue estudiado en un estudio fase II observándose una tasa de beneficio clínico del 19% y una SLP de 12 semanas con un excelente perfil de toxicidad (55). Enzalutamida es un inhibidor del recep-

tor androgénico que compite con la unión al receptor e inhibe la translocación nuclear y su interacción con el DNA. En un estudio fase II recientemente presentado en ASCO se estudió la actividad de enzalutamida en pacientes con CMTN y expresión de receptor androgénico en más del 10% de las células tumorales. Las pacientes fueron clasificadas en función de la presencia de firma dirigida por andrógenos. La tasa de beneficio clínico a las 24 semanas fue del 29% y la mediana de SLP de 14 semanas. En las pacientes con firma dirigida por andrógenos los resultados son superiores que las que no la presentaban (beneficio clínico 36% vs. 7%, SLP 16 vs. 8 semanas). Estos datos apoyan la actividad de las terapias dirigidas frente al receptor androgénico en esta población de pacientes pudiendo representar una alternativa a la quimioterapia (56).

TABLA II  
ENSAYOS CLÍNICOS CON INHIBIDORES DE PARP

<i>Fármaco</i>	<i>Fase</i>	<i>Descripción</i>	<i>Estado</i>
Olaparib	Fase III	Valoración de la eficacia y seguridad de olaparib en monoterapia vs. quimioterapia a elección del investigador en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con mutación germinal de BRCA 1/2 (OlympiA)	Activo
	Fase III	Olaparib como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama inicial de alto riesgo con mutación germinal de BRCA (OlympiA)	Activo
Veliparib	Fase II	Eficacia y tolerabilidad de veliparib en combinación con temozolomida o en combinación con carboplatino y paclitaxel vs. placebo en pacientes con cáncer de mama metastásico y mutación de BRCA1 y 2	Activo Reclutamiento cerrado
	Fase III	Estudio fase III randomizado de carboplatino y paclitaxel con o sin veliparib (ABT-888) en cáncer de mama HER 2- negativo metastásico con mutación de BRCA	Activo
	Fase II	Veliparib con o sin carboplatino en pacientes con cáncer de mama estadio III o IV	Activo Reclutamiento cerrado
Talazoparib (BMN-673)	Fase II	Estudio de BMN-673 con carboplatino y paclitaxel en pacientes con cáncer de tumores sólidos con mutación de BRCA o cáncer de mama metastásico triple negativo	Completo
	Fase II	Estudio fase II en dos etapas, de dos cohortes de talazoparib (BMN 673) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico con mutación germinal de BRCA (estudio ABRAZO)	Activo
	Fase III	Evaluación de talazoparib (BMN 673) en pacientes con cáncer de mama avanzado y mutación germinal de BRCA (estudio EMBRACA)	Activo
Niraparib (MK-4827)	Fase III	Estudio fase III de niraparib vs. elección del investigador en cáncer de mama avanzado HER2 negativo con mutación germinal de BRCA (BRAVO)	Activo
Rucaparib	Fase II	Inhibición de PARP para cáncer de mama triple negativo (RE-/RP-/HER2-) con mutaciones de BRCA1/2	Activo Reclutamiento cerrado



### INHIBIDORES DE AURORA KINASAS

La implicación de Aurora A y B kinasas en la carcinogénesis ha convertido a estas proteínas en una potencial diana para el tratamiento del cáncer. Las líneas celulares de CMTN son más sensibles al tratamiento con el pan-inhibidor de Aurora kinasas AS 703 569 comparado con otras líneas celulares de cáncer de mama. La inhibición de la proliferación se asoció con parada del ciclo celular, aneuploidía y apoptosis (57). Estudios *in vivo* han mostrado que el tratamiento con inhibidores de Aurora kinasas en monoterapia o en combinación con quimioterapia inhiben la recurrencia tumoral (58). Actualmente está en marcha un estudio fase II con el inhibidor de Aurora kinasa ENMD-2076 en pacientes con CMTN metastásico.

### INMUNOTERAPIA

Durante los últimos años disponemos de una amplia evidencia de la importancia del infiltrado linfocitario tumoral (TILs) en el control de la progresión clínica de varios tumores epiteliales (59). Dentro de los tumores de mama el CMTN es el más ampliamente regulado por linfocitos T intratumorales. Liu y cols. estudiaron por inmunohistoquímica la presencia de linfocitos CD8 en 3.400 biopsias de diferentes fenotipos de cáncer de mama. En el análisis multivariante, sólo el fenotipo triple negativo demostró una correlación entre la presencia de linfocitos CD8 intratumorales y un pronóstico favorable (60).

En pacientes con cáncer la inmunidad antitumoral es a menudo ineficaz debido a la estrecha regulación del mantenimiento de la homeostasis inmune. Una de las mayores limitaciones es el proceso conocido como “agotamiento de células-T” que resulta de la exposición crónica a antígenos y se caracteriza por la regulación positiva de los receptores inhibidores. Estos receptores inhibidores sirven de puntos de control de la respuesta inmune para evitar reacciones inmunológicas descontroladas. El bloqueo de uno o varios de estos puntos de control de la respuesta inmune con anticuerpos monoclonales se ha visto que reactiva las células T agotadas y se ha asociado con respuestas objetivas en pacientes con cáncer (61).

MPDL3280A es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1 evitando el bloqueo de la respuesta inmune a las células tumorales. En un estudio fase 1a, 54 mujeres con CMTN metastásico fueron tratadas con MPDL3280A a dosis de 15 o 20 mg/kg o a dosis fija de 1.200 mg. De los 21 pacientes evaluables para eficacia se observó un porcentaje de respuestas de 19% (2 respuestas parciales y 2 respuestas completas) y un porcentaje de pacientes libres de progresión a las 24 semanas del 27%. La toxicidad más frecuente fue la fatiga, náuseas, fiebre y pérdida de apetito (62).

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal frente a PD-1. En el estudio fase Ib KEYNOTE 012, 32 pacientes con CMTN y expresión de PDL-1 recibieron pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas. De 27 pacientes evaluables para el análisis se observó 1 respuesta completa, 4 respuestas parciales y 7 estabilizaciones. La duración de la respuesta es especialmente llamativa (entre 15 y 40 semanas) con una mediana de duración de respuesta no alcanzada (63). Este porcentaje y duración de las respuestas en una población pretratada hace que el tratamiento con inmunoterapia sea actualmente una de las opciones más atractivas de investigación en CMTN.

### CONCLUSIONES

Los avances más significativos en supervivencia en el cáncer de mama se han obtenido con la terapia dirigida. Sin embargo, a pesar del racional biológico, los ensayos realizados en CMTN con terapia dirigida en monoterapia o en combinación han conducido a mejorías discretas en SLP sin beneficio en SG. Una explicación a esta falta de actividad es la heterogeneidad del CMTN. A diferencia de otros ensayos con terapias dirigidas realizados en población preseleccionada según criterios biológicos, el CMTN es una definición de conveniencia, caracterizada por la ausencia de expresión de las dianas terapéuticas comunes sin tener en cuenta otros rasgos diferenciales de los tumores triple negativos.

Masuda y cols. analizaron el porcentaje de pCR a quimioterapia neoadyuvante con regímenes de taxanos y antraciclinas secuenciales según el subtipo de la clasificación de Lehmann (53). El subtipo BL1 obtuvo el porcentaje de pCR más alto (52%) mientras que los subtipos BL2 y LAR obtuvieron los porcentajes más bajos (0% y 10% respectivamente). De este modo, esta clasificación permite predecir la posibilidad de pCR y abre la vía para estrategias de tratamiento alternativas en CMTN (Tabla III).

Los tumores BL1 son los más sensibles a regímenes basados en taxanos y derivados del platino así como debido a la frecuencia de mutaciones de BRCA al tratamiento con inhibidores de la reparación del daño del DNA como los inhibidores de PARP. El subtipo BL2 es refractario a quimioterapia. Sin embargo, presenta un perfil de expresión génica con genes implicados en la señalización de factores de crecimiento como EGF e IGF. Esto ofrece un racional biológico para estudiar terapias anti EGFR y IGF-IR en esta población de CMTN (64). Los subtipos mesenquimales (M y MSL) están enriquecidos en vías de señalización relevantes en el proceso de transición epitelio-mesénquima (TGF $\beta$ , ALK, Wnt/ $\beta$ -catenina, y mTOR) así como genes implicados en la angiogénesis. De este modo, los inhibidores de Wnt/ $\beta$ -catenina como windorphen así como inhibidores de duales de PI3K/mTOR como NVP-BEZ235 son potenciales terapias

TABLA III  
 TRATAMIENTOS PROPUESTOS EN FUNCIÓN DE SUBTIPOS DE LEHMANN Y PORCENTAJES DE RESPUESTA COMPLETA  
 PATOLÓGICA (PCR) A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

<i>Subtipo Lehmann</i>	<i>Expresión génica</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>pCR</i>
BL1	– Vía ciclo celular – Vía proliferación (AURKA, AURKB, MYC, NRAS) – Reparación daño celular (BRCA)	– Taxanos/antraciclinas/platino – Inhibidores Aurora kinasa (AMG900, AST03569) – Inhibidores de PARP	52%
BL2	– EGF – IGFIR – MET – Wnt/ $\beta$ -catenin	– Cetuximab, erlotinib, gefitinib – BMS-754807	0
IM	– TH1/TH2, señalización del receptor células T – CTL4A, IL12, IL7 – Reparación del daño celular (ATR/BRCA)	– Taxanos/antraciclinas/platino/nivolumab/ pembrolizumab – Ipilimumab – Platino	30%
M	– Vía diferenciación celular (Wnt/ $\beta$ -catenin, ALK, TGF $\beta$ ) – IGF/mTOR	– Windorphen – BEZ235, everolimus, BKM120, GDC-0941	31%
MSL	– Vía diferenciación celular (Wnt/ $\beta$ -catenin, ALK, TGF $\beta$ ) – Angiogénesis – Vía señalización factores de crecimiento (EGF, PDGF, PI3K-AKT-mTOR)	– Windorphen – Bevacizumab – BEZ235, everolimus, BKM120, GDC-0941	23%
LAR	– Vías reguladas por hormonas – PI3K/mTOR/AKT	– Abiraterona/bicalutamida/enzalutamida – BEZ235, everolimus, BKM120, GDC-0941	10%

dirigidas en los subtipos mesenquimales. Finalmente terapias dirigidas al receptor androgénico e inmunoterapia han despertado gran interés en los subtipos LAR e IM respectivamente (65).

De este modo, sólo con el mejor conocimiento de la heterogeneidad del CMTN y de las vías de señalización asociadas y con el diseño de ensayos clínicos en poblaciones seleccionadas de pacientes tratados con terapias dirigidas se conseguirán avances significativos.

**CORRESPONDENCIA:**

Fernando Moreno Antón  
 Servicio de Oncología Médica  
 Hospital Clínico San Carlos  
 C/ Doctor Martín Lagos, s/n  
 28040 Madrid  
 e-mail: laventi2002@yahoo.es

**BIBLIOGRAFÍA**

- Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2784-95.
- Carey L, Winer E, Viale G, et al. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(12):683-92.
- Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(21):5222-32.
- Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(5):R68.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750-67.
- Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(7):1688-98.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1275-81.
- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5678-85.
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13(8):2329-34.

10. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014;23(5):489-502.
11. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3307-29.
12. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377(9769):914-23.
13. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33(6):594-601.
14. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: A pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(3):553-61.
15. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5210-7.
16. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3256-63.
17. Perez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(2):261-71.
18. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):401-5.
19. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):747-56.
20. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(1):13-21.
21. Byrski T, Dent R, Blecharz P, et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14(4):R110.
22. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). San Antonio Breast Cancer Symposium, 2014: abstr S3-01.
23. Hu X-C, Zhang J, Xu B-H, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):436-46.
24. Grigoriadis A, Mackay A, Noel E, et al. Molecular characterisation of cell line models for triple-negative breast cancers. *BMC Genomics* 2012;13:619.
25. Baselga J, Gómez P, Greil R, et al. Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2586-92.
26. Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al. TBCRC 001: Randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2615-23.
27. Khambata-Ford S, O'Shaughnessy J, Brickman D, et al. Candidate predictive biomarkers of cetuximab benefit in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:15s(Suppl.; abstr 1056).
28. Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20(10):1639-46.
29. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76.
30. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3239-47.
31. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1252-60.
32. Miles DW, Diéras V, Cortés J, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: Pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013;24(11):2773-80.
33. Brufsky A, Valero V, Tiangco B, et al. Impact of bevacizumab (BEV) on efficacy of second-line chemotherapy (CT) for triple-negative breast cancer (TNBC): Analysis of RIBBON-2. ASCO Meet Abstr 2011 May 20;29(15\_Supl.):1010.
34. Crown J, Dieras V, Staroslawska E, et al. Phase III trial of sunitinib (SU) in combination with capecitabine (C) versus C in previously treated advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) June 2010;28(18 Suppl. LBA1011).
35. Bergh J, Bondarenko, Lichinitser MR, et al. First-Line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: Results of a Prospective, randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2012;30(9):921-9.
36. Moreno-Aspitia A, Morton RF, Hillman DW, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracyclines or taxanes: North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic Trial N0336. *J Clin Oncol* 2009;27(1):11-5.
37. Gradishar WJ, Kaklamani V, Sahoo TP, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2b study evaluating sorafenib in combination with paclitaxel as a first-line therapy in patients with HER2-negative advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(2):312-22.
38. Bianchi G, Loibl S, Zamagni C, et al. Phase II multicenter, uncontrolled trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2009;20(7):616-24.
39. Baselga J, Zamagni C, Gómez P, et al. A phase III randomized, double-blind, trial comparing sorafenib plus capecitabine versus placebo plus capecitabine in the treatment of locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer (RESILIENCE). *Annals of Oncology* 2014;25(Supl.5): v1-v41.
40. Anders CK, Winer EP, Ford JM, et al. Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibition: "targeted" therapy for triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(19):4702-10.
41. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(5):1082-9.
42. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of "BRCAness" in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):814-9.
43. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(4):388-93.
44. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361(2):123-34.
45. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: A proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):235-44.

46. Isakoff SJ, Overmoyer B, Tung NM, et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer. *ASCO Meet Abstr* 2010;28(15\_Supl.):1019.
47. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364(3):205-14.
48. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3840-7.
49. Liu X, Shi Y, Maag DX, et al. Iniparib nonselectively modifies cysteine-containing proteins in tumor cells and is not a bona fide PARP inhibitor. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):510-23.
50. Marty B, Maire V, Gravier E, et al. Frequent PTEN genomic alterations and activated phosphatidylinositol 3-kinase pathway in basal-like breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2008;10(6):R101.
51. Beuvink I, Boulay A, Fumagalli S, et al. The mTOR inhibitor RAD001 sensitizes tumor cells to DNA-damaged induced apoptosis through inhibition of p21 translation. *Cell* 2005;120(6):747-59.
52. Lehmann BD, Bauer JA, Schafer JM, et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res* 2014;16(4):406.
53. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5533-40.
54. Doane AS, Danso M, Lal P, et al. An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. *Oncogene* 2006 Jun 29;25(28):3994-4008.
55. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer 2013;19(19):5505-12.
56. Traina TA, Miller K, Yardley DA, et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2015;33(Supl.): abstr 1003).
57. Xu J, Wu X, Zhou W, et al. Aurora-A identifies early recurrence and poor prognosis and promises a potential therapeutic target in triple negative breast cancer. *PLoS One* 2013;8(2):e56919.
58. Romanelli A, Clark A, Assayag F, et al. Inhibiting Aurora kinases reduces tumor growth and suppresses tumor recurrence after chemotherapy in patient-derived triple-negative breast cancer xenografts. *Mol Cancer Ther* 2012;11(12):2693-703.
59. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):298-306.
60. Liu S, Lachapelle J, Leung S, et al. CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14(2):R48.
61. Stagg J, Allard B. Immunotherapeutic approaches in triple-negative breast cancer: Latest research and clinical prospects. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5(3):169-81.
62. Emens LA, Braiteh FS, Cassier P, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). Presented at: 2015 AACR Annual Meeting; April 18-22; Philadelphia, PA. Abstract 6317.
63. Nanda R, Chow LQ, Dees EC. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium, 2014: abstr S1-09.*
64. Huang F, Greer A, Hurlburt W, et al. The mechanisms of differential sensitivity to an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor (BMS-536924) and rationale for combining with EGFR/HER2 inhibitors. *Cancer Res* 2009;69(1):161-70.
65. Mancini P, Angeloni A, Risi E, et al. Standard of care and promising new agents for triple negative metastatic breast cancer. *Cancers* 2014;6(4):2187-223.

# Tratamiento médico del cáncer de mama avanzado con mutación germinal de BRCA

E. MARTÍNEZ DE DUEÑAS

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Provincial de Castellón. Castellón de la Plana*

## RESUMEN

Tradicionalmente, las portadoras de mutación en BRCA han recibido tratamiento sistémico convencional basado en las características clínico-patológicas habituales del tumor de base y generalmente se acepta que el pronóstico del cáncer de mama avanzado asociado a mutación en BRCA1/2 es equivalente al del cáncer de mama esporádico cuando se ajusta por factores pronósticos conocidos. Sin embargo, hay una evidencia emergente de una diferente sensibilidad de los agentes sistémicos en el cáncer de mama asociado a BRCA, y más concretamente de una mayor sensibilidad de los platinos y de los inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP). El tratamiento con sales de platino proporciona un beneficio clínico considerable en términos de tasa de respuesta y tiempo hasta la progresión, por lo que parece razonable incorporarlos como una opción terapéutica preferente en el tratamiento sistémico de las pacientes con cáncer de mama avanzado portadoras de mutación en BRCA1/2. Los datos actuales de los inhibidores de PARP nos permiten ser moderadamente optimistas respecto a la implantación de un nuevo paradigma de terapia dirigida a una susceptibilidad genética heredada en el tratamiento del cáncer de mama. No obstante, su uso clínico debe esperar aún los resultados de los estudios fase III en marcha.

**PALABRAS CLAVE:** BRCA1. BRCA2. Cáncer de mama avanzado. Inhibidores de PARP. Sales de platino. Quimioterapia. Tratamiento sistémico.

## INTRODUCCIÓN

Hasta un 15% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama tienen al menos un familiar de primer grado del sexo femenino (madre, hermana o hija) con la misma enfermedad. Hace ya más de dos décadas se llevaron a cabo extensos estudios de familias con múltiples casos de

## ABSTRACT

*Traditionally, BRCA carriers have received conventional systemic therapy based on their baseline tumor characteristics, and it is generally accepted that the prognosis of a mutation carrier with advanced breast cancer is equivalent to that of a patient with sporadic breast cancer after adjusting for known prognostic factors. However, accumulating evidence does exist of altered sensitivity of systemic agents in BRCA-associated breast cancer, especially the increased sensitivity of platinum agents and poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors. Treatment with platinum agents provides a significant clinical benefit in terms of overall response rate and time to progression, so it seems reasonable to incorporate it as a preferred option for systemic therapy of BRCA1/2-associated advanced breast cancer patients. The optimal chemotherapy regimen for this subset of patients still remains to be determined. Current data on PARP inhibitors allow us to be temperately optimistic about the implementation of a new paradigm of targeted therapy to an inherited genetic susceptibility in the treatment of breast cancer. However, its clinical use must still await the results of the phase III studies in progress.*

**KEY WORDS:** BRCA1. BRCA2. Advanced breast cancer. PARP inhibitors. Platinum agents. Chemotherapy. Systemic therapy.

cáncer de mama de inicio temprano (< 50 años) que condujeron a la identificación de los dos principales genes de susceptibilidad al cáncer de mama, *BRCA1* y *BRCA2* (1,2). Las mutaciones patogénicas en estos dos genes son responsables del ~30% de las agregaciones familiares de cáncer de mama. En la práctica clínica se estima que una

mujer sana portadora de mutación en *BRCA1* tiene una probabilidad del 60% de desarrollar un cáncer de mama y un 40% de desarrollar cáncer de ovario a los 70 años, mientras las estimaciones para las mutaciones de *BRCA2* son del 50% de riesgo de cáncer de mama y un 20% de riesgo de cáncer de ovario (3).

Las pruebas genéticas de las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* han servido de modelo para la integración de la genómica en la práctica de la medicina personalizada, habiendo demostrado su valor para identificar individuos en los que focalizar de forma eficaz las estrategias de prevención y detección precoz, así como un marcador útil para la terapia dirigida.

En comparación con el cáncer de mama esporádico y el asociado a *BRCA2*, los cánceres de mama asociados a mutación de *BRCA1* presentan con frecuencia características histopatológicas de mal pronóstico: tumores indiferenciados con alto grado histológico, alta tasa de proliferación y fenotipo triple negativo (ausencia de expresión de los receptores estrogénicos –RE–, de progesterona –RPg– y del factor de crecimiento epidérmico humano 2 –HER2–). Sin embargo, no está claro que el pronóstico de los cánceres de mama asociados a *BRCA1* sea peor cuando se ajusta por estos factores pronósticos (4-6). En cambio un pequeño estudio mostró una mejor supervivencia global (SG) y una mayor sensibilidad al tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) portadoras de mutación en *BRCA2* respecto a pacientes con CMM esporádico; por el contrario, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para las portadoras de *BRCA1* (7).

Hasta hace poco tiempo, el manejo del cáncer de mama asociado a mutación de *BRCA* no necesariamente difería del manejo de cáncer de mama esporádico. La elección de la quimioterapia, la hormonoterapia y la radioterapia se basaba en las características del tumor incluyendo el estado del RE, RP y HER2, tamaño de tumor y afectación ganglionar. Sin embargo, hay una evidencia creciente que sugiere un patrón diferente de

sensibilidad y resistencia a las terapias sistémicas en tumores de mama con mutación de *BRCA*, especialmente un aumento de sensibilidad a las sales de platino y a los inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP). En el presente capítulo nos centraremos en revisar el papel actual y las perspectivas de futuro de las sales de platino y de los inhibidores de PARP en el manejo clínico de las pacientes con CMM portadoras de mutación en *BRCA1/2*.

#### PAPEL DE BRCA EN LA REPARACIÓN DEL ADN Y SENSIBILIDAD A LOS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

La identificación de genes mutados que predisponen al cáncer a menudo suscita la esperanza de que un mejor entendimiento de la biología de las proteínas implicadas dará lugar al desarrollo de nuevas terapias selectivas para nuestras pacientes. La biología de los tumores con mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* parece particularmente apropiada para el desarrollo de terapias específicas. Cada vez existe una mayor evidencia de que el cáncer de mama asociado a *BRCA* presenta una diferente sensibilidad a los agentes sistémicos, especialmente un aumento de sensibilidad a las sales de platino y a los inhibidores de PARP, y de forma menos clara una posible menor sensibilidad a los taxanos (8).

Esta evidencia se basa en la mayor comprensión de las funciones de *BRCA1* y *BRCA2* en respuesta al daño del ADN y en la maquinaria de control del huso mitótico. Estos dos genes tienen un papel relevante en la reparación del daño del ADN mediante el mecanismo de recombinación homóloga (RH) (9) (Fig. 1). Como el mecanismo de acción de varios agentes quimioterápicos se basa en dañar el ADN o el huso mitótico, la pérdida de función de *BRCA* podría alterar la respuesta a estos fármacos citotóxicos. Los estudios preclínicos en líneas celulares con déficit de *BRCA1* y *BRCA2* han sugerido un aumento de la sensibilidad a fármacos que causan

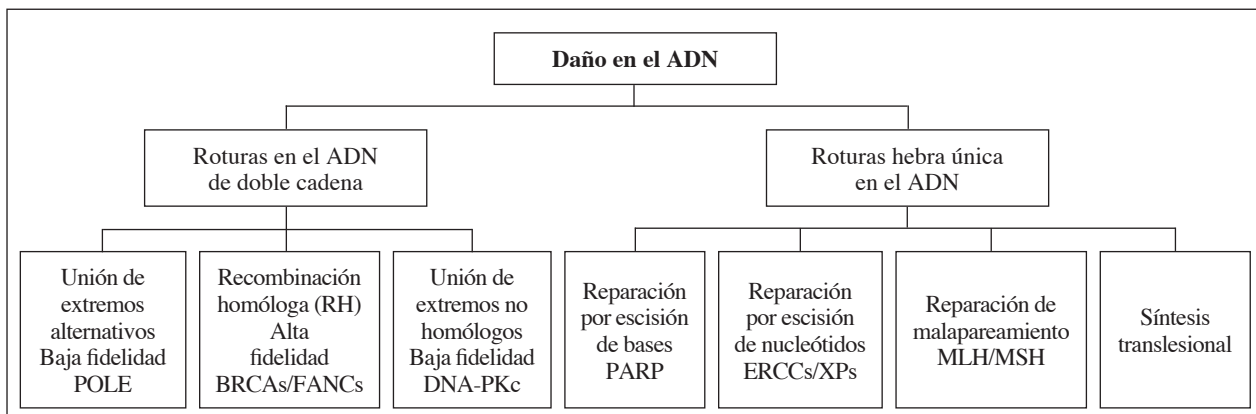


Fig. 1. Mecanismos moleculares de respuesta al daño en el ADN.

daño en el ADN que se repara mediante RH tales como cisplatino, carboplatino y mitomicina C (10,11). Por el contrario, se requeriría un BRCA1 intacto para que los agentes antimicrotúbulo, tales como los taxanos, sean eficaces (12,13). Los modelos preclínicos sugieren una menor sensibilidad a estos últimos fármacos en líneas celulares con BRCA mutado (14,15). Por otro lado, debido al papel central de BRCA en los mecanismos de reparación de daño del ADN y el control del ciclo celular, las mutaciones en BRCA1/2 también sensibilizan a las células tumorales a la inhibición de PARP, una enzima implicada en la reparación del ADN por escisión de bases (BER, por sus iniciales en inglés, *base-excision repair*) (16,17). De esta manera, los inhibidores de PARP son otra clase de agentes que pueden ser particularmente útiles en el tratamiento del cáncer de mama metastásico BRCA-mutado, y actualmente hay varios compuestos que se están desarrollando en ensayos clínicos.

No hay estudios que específicamente hayan sido diseñados para comparar de forma directa diferentes tipos de quimioterapia convencional en portadoras de mutación en BRCA1/2, y sólo unos pocos estudios en CMM han evaluado el beneficio de los tratamientos sistémicos convencionales en el subgrupo de pacientes portadoras de mutación. Varios estudios pequeños en el contexto de quimioterapia neoadyuvante han sugerido una mayor tasa de respuesta clínica especialmente en portadoras de mutación en BRCA1, pero las limitaciones en el diseño hacen difícil basarse en estos estudios para establecer recomendaciones clínicas (18-21).

#### SALES DE PLATINO

El estudio de las sales de platino en CMM en pacientes no seleccionadas se remonta a la década de los 80. En 1988, Sledge y cols. publicaron un fase II en el que 20 pacientes con CMM recibieron 6 ciclos de cisplatino en 1ª línea de tratamiento. La tasa de respuesta global era del 47% (respondieron 5/8 pacientes RE- y RPg-negativas, comparado con solo 1/7 pacientes RE y RPg-positivas) (22). En cambio, cisplatino parecía tener una mínima actividad cuando se empleaba en 2ª o 3ª línea (tasa de respuestas del 42-54% en pacientes sin quimioterapia previa frente a < 10% en pacientes pre-tratadas) (23). Los efectos secundarios específicos más relevantes incluyen citopenias, emesis, nefrotoxicidad, neuropatía periférica y ototoxicidad.

Las sales de platino (cisplatino, carboplatino) causan enlaces cruzados dentro y entre las dos cadenas del ADN (formación de aductos que impiden la síntesis de ADN, ARN y proteínas), por lo que teóricamente deberían tener un efecto diferencial en los tumores con deficiencias en los mecanismos de reparación del ADN (tumores con un BRCA1/2 mutado o no funcionante). Los experimentos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la quimioterapia basada en sales de platino es activa contra los tumores

BRCA1-mutados (y, por analogía, BRCA2), al menos en parte porque el platino genera aductos intra- e intercatenarios en el ADN que sólo pueden ser adecuadamente reparados por mecanismos de recombinación homóloga (RH) dependientes de BRCA1 y BRCA2 (24,25).

Aunque los datos clínicos son limitados, en general apoyan la actividad demostrada en los experimentos preclínicos, tanto en el escenario neoadyuvante como en la enfermedad avanzada. La mayoría de los estudios que han evaluado tratamientos basados en platino en cáncer de mama asociado a BRCA son pequeños y de naturaleza retrospectiva. El mayor de ellos, basado en la experiencia polaca, comprende datos de 102 portadoras de una de las tres mutaciones fundadoras polacas en BRCA1 tratadas con quimioterapia neoadyuvante. En él se describe una tasa de respuesta completa patológica (pCR) del 83% en 12 portadoras que recibieron cisplatino, lo que parecía significativamente mayor que la tasa de pCR del 18% observada en 77 portadoras que recibieron tratamientos basados en antraciclinas (con o sin taxanos) (19). Sin embargo, la asignación de tratamiento no fue aleatoria y había más pacientes tratadas con platino con tumores T1 o enfermedad N0.

En un ensayo clínico 107 portadoras de mutación en BRCA1 de Polonia con cáncer de mama estadio I-III recibieron cuatro ciclos de cisplatino como tratamiento neoadyuvante. La pCR definida como la ausencia de enfermedad invasiva en mama y axila, fue del 61% (26,27). Además, también se obtuvo un 56% de pCR en 16 pacientes con tumores RE-positivos. Aunque no se han presentado todavía resultados de supervivencia, en el momento de la publicación ninguna de las pacientes que había obtenido una pCR había fallecido. Este estudio sugiere que la mutación de BRCA1 es un fuerte predictor de pCR para las pacientes tratadas con platino en monoterapia.

Otros tres estudios en el escenario neoadyuvante confirman la misma tendencia de un mayor beneficio del tratamiento con platino en pacientes con mutación germinal de BRCA. En un pequeño estudio en 28 mujeres con cáncer de mama triple negativo (CMTN) estadios II-III, las dos pacientes con mutación germinal en BRCA1 obtuvieron una pCR con 4 ciclos de cisplatino a 75 mg/m<sup>2</sup> (28). En otro estudio fase II en el contexto neoadyuvante (estudio PrECOG 0105) se incluyeron 80 pacientes norteamericanas con CMTN o mutación en BRCA con estadios I-III que recibieron 6 ciclos de tratamiento con carboplatino, gemcitabina e iniparib. Entre las 19 pacientes portadoras de mutación en BRCA la tasa de pCR (en mama y axila) fue del 47% (en las 16 que además eran CMTN, del 56%), mientras que en las no portadoras fue del 33% (29). Por último, GeparSixto es un gran estudio fase II randomizado que ha demostrado una mayor tasa de pCR para las pacientes con CMTN asignadas a recibir carboplatino añadido a una combinación de antraciclinas, taxanos y bevacizumab (53,2% frente a 36,9%;

$p = 0,005$ ), a costa de una mayor toxicidad (30). De las 294 pacientes con CMTN se identificaron 44 pacientes (15%) con mutación germinal en BRCA, 21 de las cuales fueron asignadas a carboplatino. El beneficio de la adición de carboplatino era aún mayor en las portadoras de mutación asignadas a carboplatino (66,7% vs. 43,5%;  $p = 0,13$ ) y en las 79 pacientes con historia familiar de cáncer de mama u ovario sin mutación (57,5% vs. 30,8%;  $p = 0,02$ ) (31). Los primeros datos de supervivencia del GeparSixto se conocerán a finales del 2015, y aunque no está diseñado para detectar una señal de supervivencia posiblemente nos permitirá una valoración más completa del balance riesgo-beneficio de la adición de carboplatino a la quimioterapia neoadyuvante convencional. Todos estos estudios indican que la mutación germinal en BRCA es un factor predictivo de respuesta a las sales de platino. Los diferentes esquemas y dosis utilizados en estos estudios probablemente determinan las diferencias obtenidas en las tasas de pCR.

En estadios avanzados los datos son escasos y se limitan a un pequeño estudio fase II y a análisis de subgrupos de ensayos clínicos que incluían a población triple negativa. En un estudio fase II, 20 pacientes polacas portadoras de mutación en BRCA1 con cáncer de mama metastásico recibieron 6 ciclos de cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días, en primera ( $n = 9$ ) o en sucesivas líneas ( $n = 11$ ) de tratamiento para enfermedad metastásica. Un 70% de las pacientes tenían tumores triple negativo (RE/RP/HER2 negativo), un 30% tenían RE o RPg-positivos, y ninguna era HER2+. Un 65% de ellas habían recibido quimioterapia adyuvante. Se observó una elevada actividad de cisplatino en esta población, con una tasa de respuesta global del 80% (16/20, con 9 respuestas completas y 7 respuestas parciales), que no fue sustancialmente diferente entre la primera línea (89%) y las líneas posteriores (73%). Las respuestas se observaron tanto en tumores RE-negativos (12/15, 80%) como con tumores RE-positivos (4/5, 80%), aunque la mayoría de las respuestas completas se observaron en las pacientes triple negativas (7/14 respuestas completas, 50%). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 12 meses y la mediana de supervivencia global desde el inicio de tratamiento con cisplatino fue de 30 meses. Los efectos adversos relacionados con cisplatino fueron generalmente de intensidad leve a moderada e incluyeron náuseas (50%), neutropenia (35%) y anemia (5%) (32).

El estudio TBCRC009 (*Translational Breast Cancer Research Consortium 009 trial*) fue diseñado para evaluar la eficacia de los platinos en monoterapia en CMTN metastásico y posibles biomarcadores predictivos de respuesta. Se incluyeron 86 pacientes (69 en primera línea), de las que 11 eran portadoras de mutación en BRCA (9 en BRCA1 y 2 en BRCA2). A elección del investigador se administró tratamiento con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> ( $n = 43$ ) o con carboplatino AUC 6 ( $n = 43$ ). La mayoría de las pacientes (86%) habían recibido terapia

(neo-)adyuvante previa, habitualmente con antraciclinas (74%) y taxanos (78%); y 17 pacientes (20%) habían sido tratadas con un régimen previo de quimioterapia para enfermedad metastásica. Las mujeres con mutación en BRCA1/2 tenían unas características muy similares a las de la población global en cuanto al tratamiento previo recibido, y consiguieron una mayor tasa de respuesta que las no portadoras (54,5% vs. 19,7%;  $p = 0,022$ ). No obstante, las respuestas no fueron muy duraderas y no se obtuvo ninguna respuesta completa. Tras una mediana de seguimiento de 49,9 meses la supervivencia libre de progresión (SLP) fue similar entre portadoras y no portadoras (3,3 vs. 2,8 meses;  $p = 0,92$ ) y tampoco se observó ninguna diferencia en supervivencia global (SG) (13,7 vs. 10,9 meses). Entre todas las portadoras, las dos portadoras de mutación en BRCA2 obtuvieron la SLP y SG más prolongadas (33).

Por último, en el estudio inglés TNT (*Triple Negative Breast Cancer Trial*) aún no publicado, se comparó directamente carboplatino (AUC 6) con docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) en primera o segunda línea (tras antraciclinas) de tratamiento en 376 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico triple negativo o BRCA1/2. Estaba previsto el cruce de tratamiento en el momento de la progresión. Un 33% de las pacientes había recibido taxanos previos como tratamiento adyuvante. Tras una mediana de seguimiento de 11 meses, en la población global la tasa de respuesta (31,4% vs. 35,6%, respectivamente) y la SLP (3,1 vs. 4,5 meses, respectivamente) fueron similares en ambos tratamientos. Por el contrario, en el subgrupo de 43 mujeres (11,4% del total) con mutación conocida en BRCA1/2, hubo una tasa de respuesta notablemente más alta con carboplatino que con docetaxel (68% vs. 33,3%, respectivamente;  $p = 0,03$ ), al igual que una SLP más prolongada (6,8 meses vs. 4,8 meses;  $p = 0,03$ ). El test de interacción entre el tratamiento asignado y el estado de BRCA fue positivo ( $p = 0,01$ ) (34). Sin embargo, no parecía que las pacientes portadoras tuvieran una tasa de respuesta a docetaxel diferente a la de las no portadoras (33,3% vs. 36,6%).

Aunque no están claras las diferencias en las tasas de respuesta y SLP entre las pacientes portadoras del estudio polaco (80% y 12 meses) (32), las del Consorcio (54,5% y 3,3 meses) (33) y las del estudio inglés (68% y 6,8 meses) (34), los tres estudios apuntan una sensibilidad selectiva del cáncer de mama asociado a BRCA a las sales de platino en estadios avanzados, al igual que sugieren los estudios de neoadyuvancia.

En conclusión, en pacientes con CMM portadoras de mutación en BRCA1/2 las sales de platino pueden producir un beneficio significativo, especialmente en pacientes no tratadas previamente con quimioterapia. De hecho, en primera o segunda línea carboplatino produce un beneficio superior a docetaxel en esta población (34), lo que convierte a este tratamiento en una opción terapéutica en



primera o segunda línea para portadoras de mutación y por tanto apoyaría el genotipado de BRCA para ayudar a seleccionar el tratamiento sistémico del CMM triple negativo y/o con antecedentes familiares.

INHIBIDORES DE PARP

Las proteínas poli-(adenosina difosfato (ADP))-ribosa polimerasa (PARP) constituyen una familia de 17 enzimas que transfieren unidades de ADP-ribosa de las moléculas NAD<sup>+</sup> (nicotinamida adenina dinucleótido) para formar polímeros de ADP-ribosa (PAR). Estos PAR se unen covalentemente a las cadenas laterales de aminoácidos específicos de las proteínas aceptoras, incluyendo las propias proteínas PARP y las proteínas BER (PARilación). Incluyen PARP1 (la más abundante) y PARP2, que reconocen y se unen directamente a las zonas dañadas del ADN y reclutan otras proteínas de reparación del ADN. Mientras que los genes BRCA1 y BRCA2 desempeñan un papel relevante en la reparación de roturas de doble cadena del ADN mediante recombinación homóloga (HR), la enzima PARP está implicada en la reparación de roturas de una sola hebra del ADN a través de la reparación por escisión de bases (BER, por sus iniciales en inglés *base-excision repair*). En células normales, ambos mecanismos BER y HR están disponibles para reparar el ADN dañado. En las células cancerosas de las portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2, donde el mecanismo HR no funciona, la inhibición farmacológica de la actividad enzimática de PARP conduce a una acumulación de roturas de cadena única del ADN que degenera en roturas bicatenarias e

inestabilidad cromosómica y desemboca en la detención del ciclo celular y muerte celular por apoptosis, ya que las células son incapaces de reparar el daño del ADN ni por BER ni por HR (35,36) (Fig. 2). Este efecto se conoce como *letalidad sintética*, y se ha demostrado en varios experimentos preclínicos donde las células carentes de BRCA son marcadamente sensibles a los inhibidores de PARP (16,17). En 2012 se descubrió otro mecanismo de acción para los inhibidores de PARP, basado en el atrapamiento de las proteínas PARP en los sitios dañados del ADN (37). Los complejos ADN-proteína PARP atrapada son muy tóxicos para las células porque bloquean la replicación del ADN. Cuando se activan por daño en el ADN, PARP1 y PARP2 reclutan a otras proteínas que hacen el trabajo real de reparación del ADN. En condiciones normales, PARP1 y PARP2 se separan del ADN una vez que el proceso de reparación está en marcha. Sin embargo, cuando PARP1 y PARP2 están unidos a los inhibidores de PARP, quedan atrapados en el ADN. Los complejos ADN-PARP atrapado son más tóxicos para las células que las roturas no reparadas en el ADN de una sola hebra que se acumulan ante la ausencia de actividad enzimática de PARP, lo que indica que los inhibidores de PARP (iPARP) actúan además por un efecto tóxico de PARP (37). En función del mecanismo de acción predominante hay dos clases de iPARP: los de clase I (inhibidores catalíticos) que actúan principalmente inhibiendo la actividad enzimática de PARP y los de clase II (inhibidores dobles) que por un lado bloquean la actividad enzimática de PARP y por otro actúan mediante el efecto tóxico de PARP atrapado en el ADN (Tabla I). Queda por investigar si las mutaciones de otros genes de la vía de reparación

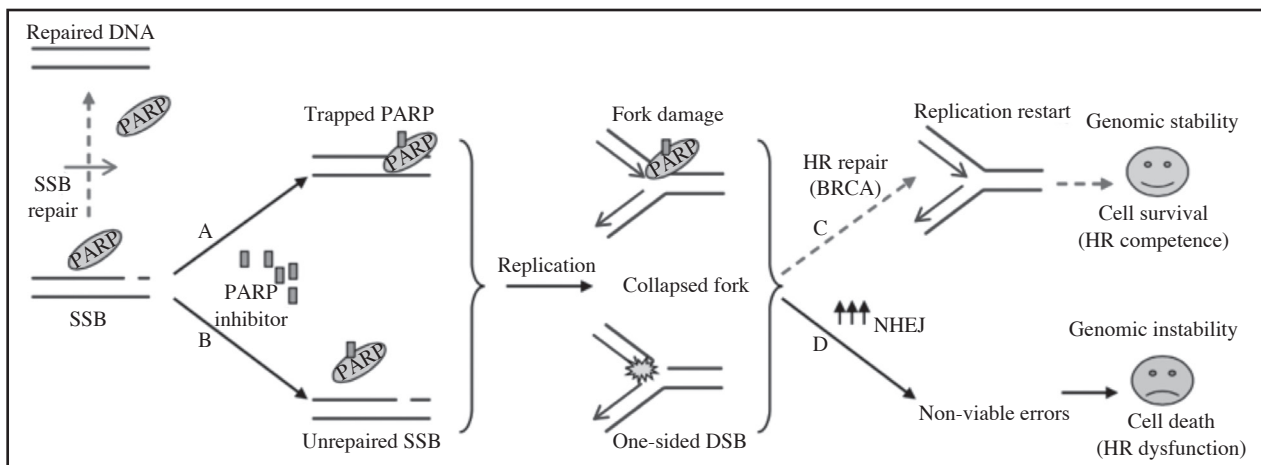


Fig. 2. Mecanismos moleculares esenciales para la letalidad sintética. Las líneas discontinuas señalan los procesos interrumpidos por el bloqueo de PARP en células deficientes para la recombinación homóloga. En presencia de los inhibidores de PARP se impide la reparación de las roturas de hebra única (SSB) y o bien PARP es atrapada en el ADN (A) o bien las roturas SSB se convierten en roturas de doble cadena (DSB) (B). En ambos casos el daño resultante en la horquilla de replicación del ADN requiere un mecanismo de recombinación homóloga (RH) competente para su reinicio (C). En caso de células con BRCA-mutado y RH-deficiente utilizan vías de reparación propensas a errores, produciendo inestabilidad genómica y muerte celular (D) (52).

del ADN como PALB2 también pueden beneficiarse de esta clase de fármacos.

Tras demostrarse su elevada sensibilidad y especificidad *in vitro* (16,17), los inhibidores de PARP se incorporaron rápidamente a los ensayos clínicos. El primer estudio de fase I de un inhibidor de PARP oral llamado olaparib demostró una buena tolerabilidad (los efectos secundarios fueron leves y consistieron en astenia, náuseas y vómitos) y actividad en portadores de mutación en BRCA1 y BRCA2 con cáncer de mama, cáncer de ovario y cáncer de próstata (38). Posteriormente Tutt y cols. (2010) confirmaron la tolerabilidad y eficacia de olaparib en un ensayo fase II en 54 pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) portadoras de mutación en BRCA1/2 y tratadas con una mediana de tres líneas previas de quimioterapia (39). Investigaron dos niveles de dosis: una cohorte de 27 pacientes (50% con enfermedad triple negativa) se trató con olaparib 400 mg dos veces al día; y la segunda cohorte con otras 27 pacientes (64% triple negativa) con 100 mg dos veces al día. Se observó una elevada eficacia en ambos grupos, teniendo en cuenta que se trataba de una población muy pretratada. En la cohorte de 400 mg la tasa de respuesta (por criterios RECIST) fue del 41% (11 de 27), con un 44% adicional (12 de 27) de estabilizaciones y una mediana de SLP de 5,7 meses. En la cohorte de 100 mg se obtuvo una tasa de respuesta del 22% (6 de 27), un 44% (12 de 27) de enfermedad estable y una mediana de SLP de 3,8 meses. En el subgrupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN), la tasa de respuesta fue del 54% (7/13) en la cohorte con dosis más alta, y del 25% (4/16) en la cohorte con dosis bajas; todas eran respuestas parciales. Aunque los dos niveles de dosis no eran directamente comparables ya que no fueron asignados al azar, se observaron más respuestas en la cohorte de mayor dosis. Este estudio confirmó una significativa actividad de olaparib en cáncer de mama con BRCA mutado, tanto en CMTN como en pacientes con enfermedad RE-positivo y HER2-positivo. Por otro lado, el fármaco fue bien tolerado y los eventos adversos generalmente leves, siendo los más frecuentes la astenia, náuseas, vómitos, diarrea, síntomas pseudogripales y anemia (39,40). Los efectos adversos severos notificados, infrecuentes pero posiblemente relacionados incluyen síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda y neumonitis, los cuales deben ser especialmente vigilados en los estudios de adyuvancia y neoadyuvancia.

En otro estudio fase II multicéntrico e internacional publicado recientemente por Kaufman y cols. se incluyeron 298 pacientes con cánceres asociados a BRCA1/2, incluyendo cáncer de mama, ovario, páncreas y próstata, y recibieron tratamiento con olaparib 400 mg dos veces al día (41). En la cohorte de 62 pacientes con CMM, la tasa de respuesta global fue del 12,9% (IC 95%, 5,7%-23,9%; todas respuestas parciales). En las 30 pacientes con tumores RE-negativos, la tasa de respuesta fue del

13,3% (IC95%, 3,8% a 30,7%). La menor eficacia de olaparib en este estudio puede ser el resultado de una población más pretratada en la que la mediana de líneas de quimioterapia previa era de 4,6 y con un mayor porcentaje de pacientes (68%) expuestas previamente a sales de platino. Las pacientes con exposición previa a platino tuvieron una tasa de respuesta del 9,5% (IC 95%, 2,7-22,6) en comparación con el 20% (IC 95%, 5,7-43,7) en aquellas sin platino previo.

Por otro lado, en un ensayo multicéntrico no se observó ninguna actividad en 15 pacientes con CMTN sin mutación en BRCA que recibieron olaparib 400 mg dos veces al día, ni tampoco se confirmó ninguna respuesta objetiva en las 8 pacientes con cáncer de mama y mutación en BRCA (42). Estos resultados sugieren que posiblemente los inhibidores de PARP en monoterapia no sean un enfoque adecuado para el tratamiento del CMTN esporádico.

Actualmente se está evaluando el papel de olaparib en cáncer de mama precoz y en cáncer de mama avanzado con mutación en BRCA en sendos estudios de fase III (OlympiA y OlympiAD). El estudio OlympiAD busca reclutar 310 pacientes con CMM HER2-negativo en primera y segunda líneas pretratadas con antraciclina y taxanos que serán aleatorizadas a recibir olaparib 300 mg dos veces al día o un esquema de quimioterapia elegido por el oncólogo. Otros inhibidores de PARP (como niraparib, veliparib, talazoparib y rucaparib) se han evaluado en ensayos clínicos de fase I/II y aunque globalmente los resultados han sido menos eficaces en cáncer de mama que en cáncer de ovario, en general han demostrado una buena tolerancia (mielosupresión leve a moderada, astenia, náusea y alopecia) y una actividad prometedora con tasas de respuesta que llegan hasta el 50% y de beneficio clínico hasta del 86% a la dosis máxima tolerada (43). Todos estos compuestos se están evaluando actualmente en ensayos clínicos de fase II y III (Tabla I).

Como se ha comentado anteriormente, cuando se inhibe PARP1 se acumulan roturas en el ADN de doble filamento y se reparan bajo condiciones normales a través del mecanismo de RH dependiente de BRCA (36). Se especulaba que la inhibición de PARP en combinación con quimioterapia que daña el ADN, haría que los tumores que carecen de función BRCA fueran especialmente sensibles al efecto de esta combinación. De hecho, los modelos preclínicos sugieren que la combinación de inhibidores de PARP con quimioterapia puede ser sinérgica (44,45) aunque esta sinergia podría alcanzarse a expensas de una mayor toxicidad (46).

En este contexto, veliparib (ABT-888), otro inhibidor oral de PARP1 y 2 de clase I, se ha evaluado extensamente en combinación con varios agentes citotóxicos como quimiopotenciador. Isakoff y cols. dirigieron un estudio fase II en 41 pacientes con CMM triple negativo pretratadas con al menos un régimen citotóxico previo. Las pacientes recibieron una combinación de veliparib

30 mg vía oral dos veces al día, del día 1 al 7 (originalmente se inició a 40 mg, pero posteriormente se redujo debido a trombocitopenia grado 4) y temozolomida (un agente alquilante) a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. al día, días 1 al 5 cada 28 días. En las ocho pacientes portadoras de mutación germinal en BRCA la tasa de respuesta era del 37,5% (3/8; una respuesta completa y dos respuestas parciales) y la tasa de beneficio clínico del 62,5%. No hubo ninguna respuesta en las no portadoras de mutación (0/33) (47). Estudios posteriores *in vitro* han demostrado que los inhibidores de PARP capaces de atrapar PARP en el ADN (clase II) son más eficaces en combinación con temozolomida que los inhibidores catalíticos (clase I) como veliparib (48), por lo que quizás se pudieran obtener mejores resultados utilizando un inhibidor dual de PARP de clase II.

Aunque inicialmente se pensó que iniparib (BSI-201) inhibía la actividad de PARP, un estudio más extenso de su mecanismo de acción demostró que el efecto de iniparib no estaba mediado a través de PARP1 (49). Este compuesto se evaluó en un gran ensayo fase III en combinación con carboplatino y gemcitabina, con resultados negativos para SLP y SG.

La inhibición de PI3K en líneas celulares de CMTN disminuye la función de BRCA1/2 y aumenta la actividad de PARP, lo que sugiere un potencial efecto sensibilizante para el tratamiento con iPARP. Además, en modelos de xenoinjerto con CMTN, la inhibición dual de PI3K y PARP suprimió significativamente el crecimiento del tumor mediante la regulación negativa de BRCA1/2. Sobre la base de estos trabajos, se ha puesto en marcha un ensayo fase I de un inhibidor de PI3K (buparlisib) combinado con olaparib en pacientes con CMTN y cáncer de ovario. Los resultados de estos ensayos clínicos en marcha con diversas combinaciones de iPARP se esperan con interés.

Sin embargo, no todas las portadoras de mutación en BRCA responden a los inhibidores de PARP. Algunas mutaciones en BRCA parecen no conferir sensibilidad a estos compuestos, como sugieren estudios en ratones con mutaciones de BRCA1 en el dominio RING N-terminal de unión a BARD1, en particular la mutación C61G (p.Cys61Gly), relativamente frecuente. Esta mutación produce una proteína BRCA1 mutante que conserva parte de su actividad biológica, suficiente para reducir la sensibilidad a los inhibidores de PARP (50). Por otro lado, como con las terapias dirigidas, la mayoría de estos tumores inicialmente sensibles terminan desarrollando resistencia a estos fármacos. La resistencia adquirida a los inhibidores de PARP se ha asociado con múltiples mecanismos relacionados con el metabolismo y eflujo del fármaco (a través de la regulación de la glicoproteína P), mutaciones secundarias o alteraciones postranscripcionales de BRCA1/2 que restauran el mecanismo de reparación HR, la pérdida de expresión o función de PARP1 (que reduce la citotoxicidad de los complejos PARP-ADN) y la pérdida de expresión de la *p53-binding protein* (51-53). Queda por determinar en un futuro si posibles estrategias de combinación pueden superar estas resistencias.

En resumen, los modelos actuales sugieren que los inhibidores de PARP causan un daño definitivo en el ADN con la consiguiente destrucción de las células cancerosas susceptibles (BRCA-mutadas). Por lo tanto, su eficacia podría ser similar a la de otros agentes que dañan el ADN como los platinos, aunque con una menor toxicidad. Debemos esperar aún el resultado de los estudios fase III en marcha para definir adecuadamente el papel de los inhibidores de PARP en esta población y si la eficacia de estos fármacos se ve comprometida por el uso previo de citotóxicos que produzcan daño en el ADN.

TABLA I  
INHIBIDORES DE PARP EN DESARROLLO CLÍNICO EN CÁNCER DE MAMA

<i>iPARP</i>	<i>Compañía</i>	<i>Inhibición catalítica (IC50 nM)</i>	<i>Potencia de atrapamiento de PARP (respecto a olaparib)</i>	<i>Clase</i>	<i>Fase III</i>
Olaparib (Lynparza)	Astra-Zeneca	6	1	Clase II	OlympiA OlympiAD
Rucaparib (AGO14699)	Clovis	21	1	Clase II	Fase I y fase II
Veliparib (ABT888)	Abbvie	30	< 0,2	Clase I	Brightness Carbo/Pac + Veliparib/Placebo
Niraparib (MK-4827)	Tesaro	60	~2	Clase II	BRAVO
Talazoparib (BMN 673)	Biomarin	4	~100	Clase II	EMBRACA

## CONCLUSIONES

Para las pacientes con CMM asociados a mutaciones en BRCA1/2 hay dos cuestiones principales a considerar. Una es el papel actual de los platinos en nuestra práctica clínica, y otra las perspectivas de futuro de los inhibidores de PARP. Los datos preclínicos y clínicos de que disponemos sugieren una respuesta diferencial del cáncer de mama relacionado con BRCA a la quimioterapia sistémica, y son consistentes con el conocimiento actual de la función de BRCA1/2 en respuesta a los daños en el ADN y en la regulación del ciclo celular. Si bien estos resultados plantean la posibilidad de que el estado de BRCA1/2 en línea germinal puede influir en las opciones de tratamiento en los estadios tempranos, la evidencia actual es insuficiente para apoyar el tratamiento de las portadoras de mutación con esquemas diferentes de quimioterapia en el contexto adyuvante y neoadyuvante, debiendo esperar los resultados de supervivencia a largo plazo y el resultado de los estudios actualmente en marcha. En la enfermedad avanzada HER2-negativa y aunque los datos son limitados, el tratamiento con sales de platino proporciona un beneficio sustancial e incluso superior a docetaxel, por lo que parece razonable incorporarlos como una opción terapéutica preferente en las primeras líneas de tratamiento en portadoras de mutación en BRCA1/2. Por otro lado debería considerarse el genotipado de BRCA para ayudar a seleccionar el tratamiento sistémico en pacientes con CMM triple negativo y/o con antecedentes familiares.

Aunque los resultados hasta el momento han sido menos llamativos en cáncer de mama que en cáncer de ovario, los iPARP han demostrado en general un perfil de toxicidad muy favorable y una actividad prometedora, y probablemente establezcan un nuevo paradigma de terapia dirigida a una susceptibilidad genética heredada en el tratamiento del cáncer de mama. Su uso clínico debe esperar aún los resultados de los estudios fase III en marcha.

## CORRESPONDENCIA:

Eduardo Martínez de Dueñas  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Provincial de Castellón  
Av. del Dr. Clarà, 19  
12002 Castelló de la Plana  
e-mail: Eduardo.martinez@hospital2000.net

## BIBLIOGRAFÍA

- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-92.
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-33.
- Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2007;357:115-123.
- El-Tamer M, Russo D, Troxel A, et al. Survival and recurrence after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2004;11:157-64.
- Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:13-24.
- Kriege M, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, et al. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009;27:3764-71.
- Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: Differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 2004;6:R8-R17.
- Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: Different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2012;12:68-78.
- Husain A, He G, Venkatraman ES, et al. BRCA1 up-regulation is associated with repair-mediated resistance to cis-diamminedichloroplatinum(II). *Cancer Res* 1998;58:1120-3.
- Moynahan ME, Cui TY, Jasin M. Homology-directed dna repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brc1 mutation. *Cancer Res* 2001;61:4842-50.
- Mullan PB, Quinn JE, Gilmore PM, et al. BRCA1 and GADD45 mediated G2/M cell cycle arrest in response to antimicrotubule agents. *Oncogene* 2001;20:6123-31.
- Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 2003;63:6221-8.
- Lafarge S, Sylvain V, Ferrara M, et al. Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway. *Oncogene* 2001;20:6597-606.
- Tutt A, Ashworth A. Can genetic testing guide treatment in breast cancer? *Eur J Cancer* 2008;44:2774-80.
- Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434:913-7.
- Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-21.
- Arun B, Bayraktar S, Liu DD, et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: A single-institution experience. *J Clin Oncol* 2011;29:3739-46.
- Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:375-9.
- Chappuis PO, Goffin J, Wong N, et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet* 2002;39:608-10.
- Fourquet A, Stoppa-Lyonnet D, Kirova YM, et al. Familial breast cancer: Clinical response to induction chemotherapy or radiotherapy related to BRCA1/2 mutations status. *Am J Clin Oncol* 2009;32:127-31.
- Sledge GW, Jr., Loehrer PJ, Sr., Roth BJ, et al. Cisplatin as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1811-4.
- Isakoff SJ. Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. *Cancer J* 2010;16:53-61.
- Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH, et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem* 2000;275:23899-903.

25. Robson ME. Should the presence of germline BRCA1/2 mutations influence treatment selection in breast cancer? *J Clin Oncol* 2011;29:3724-6.
26. Byrski T, Huzarski T, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin in BRCA1 mutation carriers – results of treatment. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2012;10(Supl. 3):A3.
27. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:401-5.
28. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145-53.
29. Telli ML, Jensen KC, Vinayak S, et al. Phase II Study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and BRCA1/2 mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PrECOG 0105. *J Clin Oncol* 2015;33:1895-901.
30. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-56.
31. von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA, et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto. *J Clin Oncol* 2014;32(Supl.):48s, abstr 1005.
32. Byrski T, Dent R, Blecharz P, et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14:R110.
33. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A Multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1902-9.
34. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. The TNT Trial: A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple-negative or BRCA1/2 breast cancer. Abstract S3-01, AACR-SABCS, San Antonio, TX. 2014.
35. Helleday T, Bryant HE, Schultz N. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1) in homologous recombination and as a target for cancer therapy. *Cell Cycle* 2005;4:1176-8.
36. Tentori L, Graziani G. Chemopotentiality by PARP inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Res* 2005;52:25-33.
37. Murai J, Huang SY, Das BB, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res* 2012;72:5588-99.
38. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.
39. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: A proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:235-44.
40. Tutt A, Robson M, Garber J. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(18s): p. Abstract CRA501.
41. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250.
42. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: A phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011;12:852-61.
43. Ramanathan, et al. Abst 29LBA ECCO 2013.
44. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17079-84.
45. Evers B, Drost R, Schut E, et al. Selective inhibition of BRCA2-deficient mammary tumor cell growth by AZD2281 and cisplatin. *Clin Cancer Res* 2008;14:3916-25.
46. Zander SA, Kersbergen A, van der Burg E, et al. Sensitivity and acquired resistance of BRCA1;p53-deficient mouse mammary tumors to the topoisomerase I inhibitor topotecan. *Cancer Res* 2010;70:1700-10.
47. Isakoff SJ, Tung NM, et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(Supl.; abstr 1019).
48. Murai J, Zhang Y, Morris J, et al. Rationale for poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in combination therapy with camptothecins or temozolomide based on PARP trapping versus catalytic inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;349:408-16.
49. Ji J, Kadota M, et al. Pharmacodynamics of four reported inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase: ABT-888, AZD2281, MK-4827, and BSI-201 Presented at AACR Annual Meeting 2011 (abstract #4527).
50. Drost R, Bouwman P, Rottenberg S, et al. BRCA1 RING function is essential for tumor suppression but dispensable for therapy resistance. *Cancer Cell* 2011;20:797-809.
51. Edwards SL, Brough R, Lord CJ, et al. Resistance to therapy caused by intragenic deletion in BRCA2. *Nature* 2008;451:1111-5.
52. Lupo B, Trusolino L. Inhibition of poly(ADP-ribosyl)ation in cancer: Old and new paradigms revisited. *Biochim Biophys Acta* 2014;1846:201-15.
53. Lord CJ, Ashworth A. Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA-mutant cancers. *Nat Med* 2013;19:1381-8.

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

# CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes\*:..... 55,00 €
- Médicos Especialistas:..... 83,60 €
- Organismos y Empresas:..... 132,00 €
- Extranjeros (zona Euro):..... 325,00 €
- Resto de países:..... 443,00 €

\*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

## BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2015

### DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Tel. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_  
Población \_\_\_\_\_ Cod. Postal \_\_\_\_\_ Provin. \_\_\_\_\_  
Especialidad \_\_\_\_\_ Centro \_\_\_\_\_ Cargo \_\_\_\_\_

### SUSCRÍBANME A:

revisiones en

# CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º \_\_\_\_\_ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA \_\_\_\_\_  
DIRECCIÓN \_\_\_\_\_ POBLACIÓN \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_  
TITULAR DE LA CUENTA \_\_\_\_\_  
CÓDIGO C/C.: BANCO     SUCURSAL     D.C.   N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

DOCUMENTO PARA EL BANCO



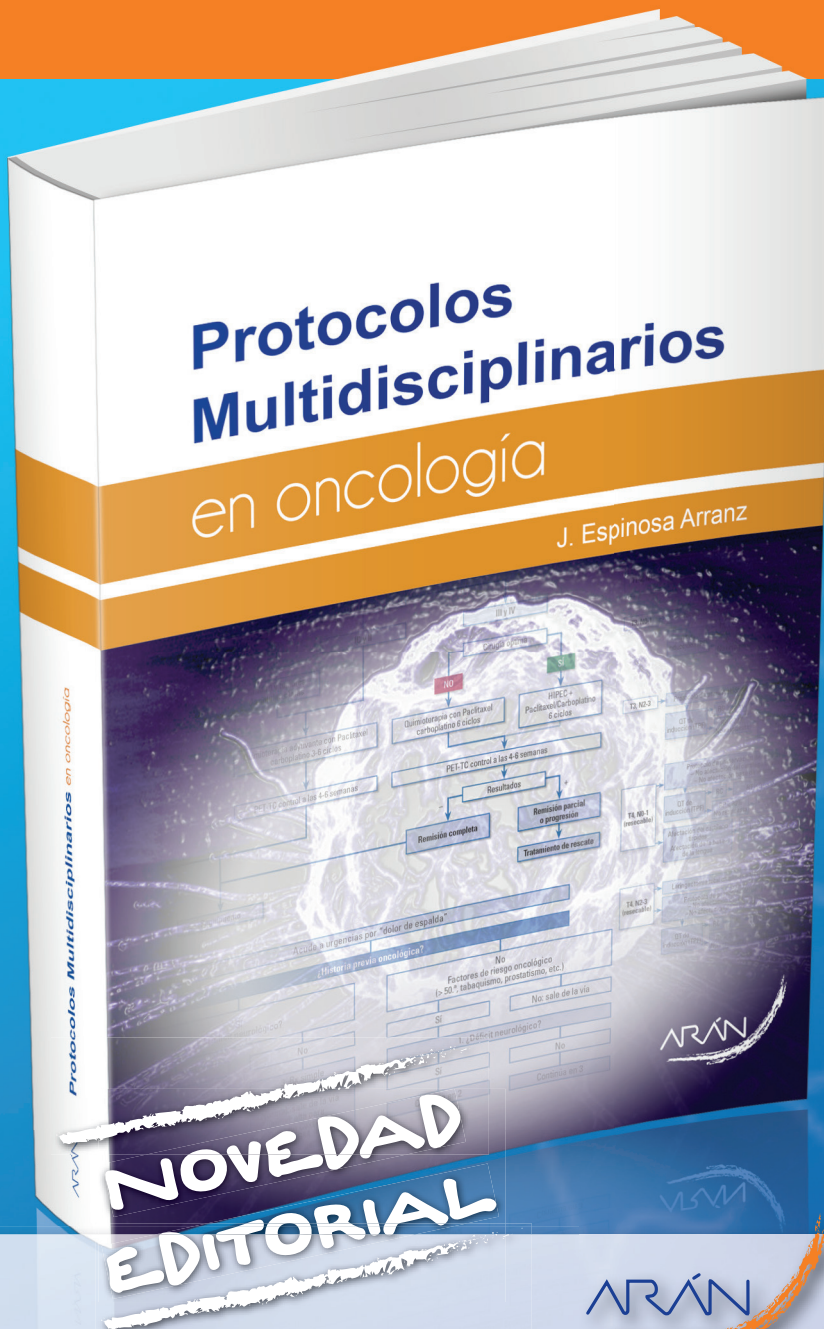
Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787  
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

# Protocolos Multidisciplinarios

en oncología

Dr. Javier Espinosa Arranz



*Una obra única de la especialidad donde han participado más de 200 especialistas de las patologías implicadas*

- Cerca de 1.000 págs.
- Disponible en versión electrónica (Android, iPad y PC)
- Descárgate nuestra app "Arán Ediciones"

[www.grupoaran.com](http://www.grupoaran.com)

Castelló, 128 - 1º. 28006 Madrid. Tel. 91 782 00 35. Fax 91 561 57 87  
e-mail: publicaciones@grupoaran.com

# Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



## Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados  
a la última normativa  
del Real Decreto  
770/2014*

ARÁN ediciones

Entra en nuestra web:

[formacion.grupoaran.com](http://formacion.grupoaran.com) y descubre todas las posibilidades

91 745 20 38 - [naldavaca@grupoaran.com](mailto:naldavaca@grupoaran.com)